

Endokarditis, povzročen z bakterijo *Bartonella henselae*: prikaz primera

Bartonella henselae as a cause of blood culture-negative endocarditis: a case report

Jana Rejc Marko, Nina Erjavc

Odd. za infekcijske
bolezni, UKC Maribor

Korespondenca/ Correspondence:

Nina Erjavc,
e: nina.erjavc@gmail.com

Ključne besede:

hemokulturno negativni
endokarditis; *Bartonella*
spp.; *Bartonella henselae*

Key words:

culture-negative
endocarditis; *Bartonella*
spp.; *Bartonella henselae*

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2014;
83: 908–12

Prispelo: 26. feb. 2014,
Sprejeto: 20. avg. 2014

Izvleček

Izhodišča: Bakterijo *Bartonella henselae* so v zadnjih letih prepoznali kot pomembno povzročiteljico hemokulturno negativnih endokarditisov, ki predstavljajo 10–31 % vseh infektivnih endokarditisov (IE).

Prikaz primera: Predstavljamo 32-letnega bolnika s prirojeno aortno stenozo, ki je zbolel za infekcijskim endokarditisom, ki ga je povzročila *B. henselae*. Zaradi izrazito počasnega poteka bolezni je bila diagnoza postavljena šele po obsežni diagnostični obdelavi. Povzročitelja smo dokazali serološko. Zdravljenje je bilo kirurško in antibiotično, izid pa je bil za bolnika ugoden.

Zaključki: Pri bolnikih z dolgotrajno povišano telesno temperaturo moramo ob normalni transtorakalni ehokardiografiji (TTE) opraviti tudi transezofagealno ehokardiografijo (TTE), ki je občutljivejša preiskava za diagnosticiranje IE. Ob negativnih rezultatih hemokultur pri bolnikih z IE je potrebno opraviti usmerjene serološke preiskave.

Abstract

Background: *Bartonella henselae* was identified as an important cause of culture negative endocarditis, which represent 13–31 % of all infective endocarditis.

Case report: We present a case of a 32-years old patient with congenital aortic stenosis diagnosed with infective endocarditis caused by *B. henselae*. Due to the slow progression of the illness the patient was diagnosed only after a long diagnostic work up. We identified the causing organism as *B. henselae* serologically. The microorganism has become in the last decade known as an important causative agent of hemoculture negative endocarditis. The patient needed antibiotic and surgical treatment, the outcome was good.

Conclusions: Patient with relapsing episodes of fever need to have performed not only TTE but also TEE which has higher sensitivity for diagnosis of IE. In patients with IE with negative blood cultures, serology for most important causative agents has to be made.

Uvod

Bartonella henselae je majhen, po Gramu negativen aerobni bacil. Bolezni, ki jih umejnena bakterija povzroča, uvrščamo med zoonoze. Glavni rezervoar so domače mačke. Prevalenca okuženih mačk se spreminja glede na podnebje. Segga od 0 % na Norve-

škem do 68 % na Filipinih. Prisotna sta vsaj 2 genotipa, ki se med seboj razlikujeta po virulenci. Mačke so lahko bakteriemične tedne do mesece, pri nekaterih je po literaturi bakteriemija trajala več kot leto.¹

Leta 1990 so prvič identificirali *B. henselae* kot povzročiteljico bakterimije in bacilarne angiomatoze pri bolnikih z aidsom.² Najpogostejša bolezen, ki jo ta bakterija povzroča, je bolezen mačje praske.³ Z napredovanjem diagnostičnih metod so *B. henselae* v zadnjih letih prepoznali tudi kot pomembno povzročiteljico hemokulturno negativnih infekcijskih endokarditisov (HKNE), ki predstavljajo 10–31 % vseh infekcijskih endokarditisov (IE). Sterilne hemokulture so deloma posledica antibiotičnega zdravljenja še pred odvzemom krvi in deloma posledica bakterij, ki jih težko ali sploh ne uspemo osamiti na klasičnih gojiščih.^{4–6} *Bartonella* spp. predstavlja 12–28,4 % HKNE. Z bakterijo *Coxiella burnetii* sta najpogostejši povzročiteljici HKNE.⁴ Zaradi subakutnega poteka bolezni in težav pri osamitvi bakterij iz hemokultur se diagnoza običajno pojavi pozno.⁷ Najpogosteje *Bartonella* spp. kot povzročiteljico HKNE dokažejo s pozitivnimi serološkimi testi, v zadnjih letih se vse pogosteje uporablja dokazovanje genoma bakterije z verižno reakcijo s polimerazo (PCR) iz tkiva kirurško odstranjene prizadete srčne zaklopke.⁸

Prikaz primera

32-letni bolnik po komisuritomiji aortne zaklopke pred 16 leti zaradi prirojene aortne stenoze je bil sprejet zaradi dalj časa trajajočega slabšega počutja in hujšanja (35 kg v 2 letih). V zadnjih 2 letih je na 2–3 mesece imel povišano telesno temperaturo do 40 °C z mrzlicami, kar je spontano izzvenelo v 1–2 dneh. V tem času je bila večkrat ugotovljena povišana sedimentacija eritrocitov in mikrohematurija. Stanje se je dodatno poslabšalo v zadnjih 6 mesecih pred pregledom, ko je opazoval slabšo zmogljivost, dispnejo ob telesnih naporih in izrazito potenje, predvsem ponoči.

Ob sprejemu je bil bolnik neprizadet, afebrilen, evpnoičen v mirovanju, anikteričen, koža in sluznice so bile blede, nad srcem je bil slišen sistolni šum, drugih odstopanj ob pregledu pa nismo ugotovili. V laboratorijskih izvidih je bila povišana sedimentacija eritrocitov (106 mm/h), blago zvišana vrednost C-reaktivnega proteina (38 mg/L).

Vrednosti levkocitov so bile normalne, prisotna je bila normocitna anemija (Hb 100 mg/L). V diferencialni krvni sliki ni bilo odstopanj od normale. Opravljena je bila serumska elektroforeza proteinov, pri kateri je bil prisoten poliklonski zobec gama. Zvišani so bili dušični retenti (kreatinin 108 umol/L). V urinu sta bila prisotna proteinurija in mikrohematurija. Povišan je bil revmatični faktor (283 IU/ml), ostale imunske preiskave pa so bile v mejah normale. Med tumorskimi označevalci je bil povišan beta2-mikroglobulin (5,1 mg/L).

Skupno je bilo odvzetih 11 parov hemokultur brez hkratnega antibiotičnega zdravljenja, ki so ostale sterilne. Opravljen je bil Mantouxjev test, ki je bil negativen. Serološke preiskave na hepatitis B in C ter presejalni test za okužbo s HIV so bili negativni.

Diferencialno diagnostiko smo usmerili v avtoimunske maligne in infekcijske bolezni.

Opravili smo številne slikovne preiskave. Rentgenski posnetek prsnih organov je bil v mejah normale. Ob ultrazvočni preiskavi trebuha je bila prisotna splenomegalija (16 × 7 cm). Opravili smo CT trebuha, pri kateri sta bili prisotni 2 hipodenzni spremembi v vranici in nekaj povečanih bezgavk do 2 cm v hepatoduodenalni fleksuri. Zaradi prirojene srčne stenoze je bil opravljen transtorakalni ultrazvok srca (TTE) kmalu po sprejemu. Ob tem se je opravil tudi pregled srčnih zaklopk za morebitne infektivne vegetacije, ki jih niso odkrili. Opravljene so bile endoskopske preiskave prebavil, a ni bilo znakov maligne bolezni, punkcija kostnega mozga pa je bila brez posebnosti.

Ob še zmeraj nepojasnem vzroku za bolnikove težave smo opravili tudi PET-CT, ki je bil v mejah normale.

Bolnik je bil ves čas hospitalizacije neprizadet, 5. dan hospitalizacije mu je temperatura narastla do 39 °C, vendar je v 2 dneh spontano izzvenela. Antibiotičnega zdravljenja nismo uvedli.

Bolnik je opravil kontrolni TTE 17 dni kasneje, pri kateri je bila vidna mehkoktivna formacija, ki se je bočila iz aortne zaklopke. Po prejemu tega izvida je bil opravljen še transezofagealni ultrazvok srca (TEE), ki je opisal nitaste formacije na aortni zaklop-

ki in mehurjasto spremembo z možnostjo psevdoabscesa na bazalnem lističu mitralne zaklopke, ki so bili očitni znaki za infekcijski endokarditis.

IE smo poskušali etiološko opredeliti. Vse odvzete hemokulture (skupno 11 parov) so ostale sterilne tudi po podaljšani inkubaciji za morebitno osamitev bakterij skupine HACEK.

Opravljene so bile serološke preiskave za HKNE, tj. na bakterije *Coxiella burnetii*, *Chlamydia* spp., *Brucella* spp., *Legionella pneumophilla* in *Bartonella* spp. Izstopala je visoko pozitivna serologija na *B. quintana* (IgG 1:16384) in nemerljive vrednosti na *B. henselae* (IgG več kot 1:16384).

Ob usmerjenih anamnestičnih vprašanjih smo izvedeli, da je imel bolnik pred 4 leti povečano bezgavko pod levo pazduho, ki je bila tudi punktirana in so ugotavljali reaktivni limfadenitis. Bezgavka je po 6 mesecih spontano splahnela. Tedaj niso odvzeli seroloških preiskav na *B. henselae*. Bolnik je živel na kmetiji, kjer je bilo večje število domačih živali, med njimi tudi mačka in pes.

Bolnik je bil zdravljen izkustveno z vankomicinom, gentamicinom in doksiciklinom. Po prejetih izvidih seroloških preiskav je bil vankomicin zamenjan za ceftriakson. Po 21 dneh antibiotičnega zdravljenja smo opravili kontrolni TEE, ki je bil v primerjavi s predhodnim nespremenjen. Na kardiokirurškem konziliju je bila postavljena indikacija za operacijo. Vstavili so umetno aortno zaklopko ter reparirali listič mitralne zaklopke. Med operacijo smo poslali vzorec tkiva zaklopke na PCR preiskavo na *B. henselae*, ki je ostala negativna. Vzorca nismo poslali na histopatološko preiskavo.

Bolnik je prejemal antibiotično terapijo z gentamicinom 28 dni, s ceftriaksonom 41 dni in z doksiciklinom 56 dni.

Po odpustu iz bolnišnice smo ga spremljali še 2 leti. Bolnik je bil brez težav, ob čemer smo opazovali postopen upad titra protiteles. Na zadnji kontroli so bili titri protiteles na *B. henselae* IgG pozitivni 1:1024, IgM pa negativni.

Razpravljanje

Diagnoza IE se postavi po prilagojenih merilih Duke. Težje je diagnosticirati endokarditise z negativnimi hemokulturami,^{7,9} pri katerih sta najpogostejši povzročiteljici *Bartonella* spp. ali *C. burnetii*,⁵ ki imata pogosto izrazito subakutni potek z nespecifičnimi simptomi.⁷ Zato so visok serološki titer za *C. brunneti* vključili med glavne dejavnike v prilagojenih merilih Duke.^{9,10} Naš bolnik je po teh merilih imel IE. Povzročitelja smo ugotovili z visoko pozitivnimi serološkimi izvidi.

Med hospitalizacijo je bil pri bolniku dvakrat opravljen TTE. Prvič je bil negativen, ob opravljenem kontrolnem TTE čez 17 dni pa so bile vidne vegetacije na aortni zaklopki. Ob vidnih spremembah na TTE smo opravili tudi TEE, ki je potrdil vegetacije po videzu infektivne etiologije in jih natančneje opisal. TTE je preiskava, ki dosega 78-odstotno občutljivost pri HKNE, TEE pa doseže 87-odstotno občutljivost.⁹ Pri bolniku se zaradi klinično nizkega suma na IE v času prvega TTE nismo odločili še za TEE. Odprto ostaja vprašanje, ali so bile te vegetacije prisotne že ob prvem TTE, vendar se jih zaradi nižje občutljivosti ni videlo, ali pa je prišlo v 17 dnevih do izrazitega povečanja vegetacij, ki so bile kasneje vidne ne le na TEE, temveč tudi na TTE.

Pred postavitvijo diagnoze je bil opravljen tudi PET-CT, pri katerem ni bilo videti kopičenja kontrasta. PET-CT je preiskava, ki ima ob odkrivanju IE občutljivost 73 % in specifičnost 80 %. Zaenkrat še ni dokončnega mnenja o smiselnosti preiskave po merilih, ki upoštevajo razmerje med stroški in koristjo.¹¹

Serologija z indirektno imunofluorescenco (IIFA) ostaja najbolj razširjena diagnostična metoda dokazovanja okužb z bartonelo. Ob serološkem dokazovanju so postavili mejo za potrditev infekcijskega endokarditisa pri 1:800 v splošni populaciji. Pri 1:800 so ugotavljali dovolj visoko pozitivno napovedno vrednost (0.398) in dovolj visoko občutljivost (0.895). Titri 1:1600 imajo višjo pozitivno napovedno vrednost pri splošni populaciji (0.672), vendar precej nižjo občutljivost (0.771). Zaradi preiz-

ke občutljivosti so se odločili za postavitev meje titra IgG za IE pri 1:800. Pri bolnikih s potrjenim IE je bila prisotna pri titrih 1:800 visoka specifičnost (0,955), ki je pri vrednostih nad 1:3200, ki jih je dosegel tudi naš bolnik (IgG več kot 1:16000), še narastla in dosegla 0,99.⁸ Znana je navzkrižna reakcija ob okužbi z drugimi sevi bakterije *Bartonella* spp. Pri 80 % bolnikov je bilo ob dokazanem IE, povzročinem z *B. henselae* možno ugotoviti višje serološke titre na *B. henselae* kot na *B. quintana*, ob čemer so bili oboji titri zvišani.⁸ Pri našem bolniku smo v začetku ugotavljali izrazito visoke titre na *B. henselae* (nemerljive v našem laboratoriju) in močno povišane na *B. quintana*. Serološki titri na *B. quintana* so hitreje upadali v primerjavi z *B. henselae*. Glede na titre visoko nad 1:800, ki so sprejeta meja za serološko dokazovanje povzročitelja IE, smo pri našem bolniku z veliko verjetnostjo opredelili *B. henselae* kot povzročitelja.

Za dokončno potrditev je potreben pozitiven PCR izvid odstranjene zaklopke ali hemokulture, osamitev bakterije iz krvi ali imunohistokemična analiza zaklopke pri IE [8]. Pri nekaterih bolnikih kljub visoko pozitivni serologiji na *B. henselae* po IIFA niso uspeli dokazati bakterije v odstranjeni prizadeti zaklopki z metodo PCR.⁷

Prisotnost DNA bakterije v tkivu zaklopke je pogostejše pri bolnikih, ki se kirurško zdravijo še pred zaključenim antibiotičnim zdravljenjem. Trajanje antibiotičnega zdravljenja do kirurškega posega ni pomembno vplivalo na pozitivnost izvida PCR.¹² Ob retrogradni raziskavi so ugotavljali, da je občutljivost PCR 82,6 %, specifičnost pa je bila 100 %. Občutljivost je upadla na 50 % ob pregledu rezultatov IE samo na umetnih zaklopkah. Najverjetnejši razlog je bil pridobitev napačnega vzorca med operacijo zaklopke.¹³ Pri našem bolniku je bil izvid PCR negativen. Razlagali smo ga kot lažno negativen rezultat zaradi kombinacije predhodnega antibiotičnega zdravljenja in odposlanega le enega vzorca zaklopke.

Pri postavitvi diagnoze igra pomembno vlogo histološki izvid prizadete zaklopke. Z barvanjem po metodah Giemsi in Warthin-Starry je možno pod mikroskopom videti bakterije *Bartonella* spp.¹⁴ Na žalost pri

našem bolniku nismo opravili histološkega pregleda zaklopke, zato teh podatkov ni na razpolago. Prav tako nismo poskušali osamiti bakterije v tkivni kulturi iz zaklopke.

Do sedaj je bil v Sloveniji opisan en primer IE, povzročene z *B. henselae* pri zdravem moškem brez že okvarjene zaklopke. Tedaj so ugotavljali pozitivno serologijo na *B. henselae* (IIFA IgG 1:512) in povzročitelja potrdili tudi s pozitivnim izvidom PCR prizadete zaklopke.¹⁵

V smernicah iz leta 2005, ki jih je potrdilo tudi združenje Infectious disease society of America (IDSA), svetujejo za zdravljenje IE, za katerega se sumi, da ga je povzročila bakterija *B. henselae*, kultura pa je negativna, trotirno zdravljenje s ceftriaksonom (6 tednov), gentamicinom (2 tedna) in doksiciklinom (6 tednov).¹⁶ V najnovejši objavljeni raziskavi (2013) avtorjev Prutsky, Domecq etc., ki se je ukvarjala z zdravljenjem okužb, povezanih z bakterijo *Bartonella* spp., niso dokazali, da terapija, v katero so vključeni aminoglikozidi ali doksiciklin, bistveno izboljša napoved izida v primerjavi z monoterapijo.¹⁷ Naš bolnik je prejemal trotirno terapijo.

Pri bolniku smo z retrogradno anamnezo postavili sum na primarno okužbo z *B. henselae* 4 leta pred nastopom težav, ki je ne moremo potrditi, saj tedaj ni bila odvzeta kri za serološke preiskave.

Zaključek

Pri bolnikih z dolgotrajno povišano telesno temperaturo moramo pomisliti na IE in ob normalni TTE preiskavi srca opraviti tudi TEE, ki je občutljivejša preiskava za diagnosticiranje IE. Ob vztrajno negativnih rezultatih hemokultur pri bolnikih z IE je potrebno pomisliti na okužbo HKNE, in opraviti usmerjene serološke preiskave. Bartonelni endokarditis je pomemben povzročitelj HKNE. Bolezen običajno zahteva kombinacijo dolgotrajnega protimikrobnega zdravljenja in kirurške terapije.

Literatura

1. Chomel BB, Boulouis HJ, Maruyama S, Breitschwerdt EB. Bartonella spp. in pets and effect on human health. *Emerging Infect Dis* 2006; 12(3): 389–94.
2. Slater LN, Welch DF, Hensel D, Coody DW. A newly recognized fastidious gram-negative pathogen as a cause of fever and bacteremia. *N Engl J Med* 1990; 323(23): 1587–93.
3. Klotz SA, Ianas V, Elliott SP. Cat-scratch Disease. *Am Fam Physician* 2011; 83(2): 152–5.
4. Fournier PE, Thuny F, Richet H, et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis* 2010; 51(2): 131–40.
5. Hoehn B, Duval X. Clinical practice. Infective endocarditis. *N Engl J Med* 2013; 368(15): 1425–33.
6. Hoehn B, Selson-suty C, Lacassin F, et al. Infective endocarditis in patients with negative blood cultures: analysis of 88 cases from a one-year nationwide survey in France. *Clin Infect Dis* 1995; 20(3): 501
7. Martín L, Vidal L, Campins A, et al. Bartonella as a cause of blood culture-negative endocarditis. Description of five cases. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62(6): 694–7.
8. Fournier PE, Mainardi JL, Raoult D. Value of microimmunofluorescence for diagnosis and follow-up of Bartonella endocarditis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9(4): 795–801.
9. Lamas CC, Eykyn SJ. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. *Heart* 2003; 89(3): 258–62.
10. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30(4): 633–8.
11. Saby L, Laas O, Habib G, et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(23): 2374–82.
12. Ravery C, Greub G, Lepidi H, et al. PCR detection of bacteria on cardiac valves of patients with treated bacterial endocarditis. *J Clin Microbiol* 2005; 43(1): 163–7.
13. Bosshard PP, Kronenberg A, Zbinden R, Ruef C, Böttger EC, Altwegg M. Etiologic diagnosis of infective endocarditis by broad-range polymerase chain reaction: a 3-year experience. *Clin Infect Dis* 2003; 37(2): 167–72.
14. Houpiikian P, Raoult D. Diagnostic methods. Current best practices and guidelines for identification of difficult-to-culture pathogens in infective endocarditis. *Cardiol Clin* 2003; 21(2): 207–17.
15. Lejko-zupanc T, Slemenik-Pusnik C, Kozelj M, et al. Native valve endocarditis due to Bartonella henselae in an immunocompetent man. *Wien Klin Wochenschr* 2008; 120(7–8): 246–9.
16. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005; 111(23): 394–434.
17. Prutsky G, Domecq JP, Mori L, et al. Treatment outcomes of human bartonellosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2013; 17(10): 811–9.