

**SUBAKUTNI BAKTERIJSKI ENDOKARDIOTIS IZAZVAN USLOVNO PATOGENIM
MIKROORGANIZMIMA – PRIKAZ SLUČAJA**

Snežana Matić¹, Branislava Ivanović¹, Goran Babić², Aleksandra Arandelović¹, Dimitra Kalimanovska¹,
Danica Matić¹, Dragoslav Avramović¹, Gorica Radovanović¹

¹Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd, ²Institut za reumatologiju, Beograd

SUBAKUTNI BAKTERIJSKI ENDOKARDIOTIS IZAZVAN USLOVNO PATOGENIM MIKROORGANIZMIMA – PRIKAZ SLUČAJA

Snežana Matić¹, Branislava Ivanović¹, Goran Babić², Aleksandra Arandelović¹, Dimitra Kalimanovska¹, Danica Matić¹, Dragoslav Avramović¹, Gorica Radovanović¹

¹Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije, Beograd, ²Institut za reumatologiju, Beograd

Subakutni infektivni endokarditis (IE) je ne tako često oboljenje na koje je uvek potrebno misliti u slučaju postojanja dužih perioda febrilnosti u osoba sa ranije postojećom srčanom manom, u narkomana i mladih osoba sa CVI ili subarahnoidalnom hemoragijom. Verovatnoća za postojanje IE raste ako u osoba postoji novonastali regurgitacioni šum na srcu koji je indikator za postojanje aktivnog procesa na endokardu.

Prikazan je slučaj 66 god. starog bolesnika Ž.P. sa insuficijencijom aortne valvule (AR) 3+ i mitralnom insuficijencijom (MR) 2+ u koga je dijagnostikovao subakutni bakterijski endokarditis na aortnoj valvuli, prouzrokovan uslovno patogenim Gramm pozitivnim *Enterococcus*-om, a nakon prethodno postojećih dizuričnih tegoba. Karakterističan za ovaj slučaj je, u literaturi opisan, loš terapijski odgovor *Enterococcus*-a na primenjenu antibiotsku (AB) terapiju (amoxycillin sa klavulonskom kiselinom, ampicillin, ciprofloxacina, gentamicin, vancomycin), zbog verovatno, brzog sticanja rezistencije na istu, kao i razvoja dve najčešće komplikacije IE – nastanak spleničnog apscesa i neželjenog cerebralnog događaja, koji je verovatno posledica masivne moždane hemoragije.

Uprkos svim primenjenim terapijskim merama (AB terapija prema antibiogramu u maksimalno dozvoljenim dozama, splenektomija pre planirane operacije zamene mitralne i aortne valvule i simptomatska terapija srčane insuficijencije, poremećaja ritma i hipertenzije), u bolesnika je nakon nastupa neželjenog cerebrovaskularnog događaja, nastupio prvo respiratorni, a zatim i srčani zastoj, te i ako su primenjene mere kardio-pulmonalno-cerebralne reanimacije nastupio letalan ishod.

Dakle, ponekad je, zbog postojanja bakterijskog IE izazvanog uslovno patogenim mikroorganizmima, koji su osetljivi na mali br. antibiotika i/ili brzo stiču rezistenciju na prethodno efikasne antibiotike, gotovo izvestan razvoj komplikacija subakutnog bakterijskog IE, koje, bez obzira na doktrinarno primenjenu terapiju mogu da dovedu do letalnog ishoda bolesnika.

UVOD

Infektivni endokarditis (IE) je stanje u kome dolazi do infekcije na endotelu srca, izazvane različitim mikroorganizmima.

Karakteristična lezija za IE je vegetacija, koja je najčešće u vidu amorfnе mase nepravilnog oblika, sastavljene od trombocita i fibrina, u koju su inkorporisani mikroorganizmi u velikom broju i malobrojne inflamatorne ćelije. Najčešće su infektivnim procesom zahvaćene srčane valvule, ali proces može biti lokalizovan i na mestu septalnog defekta, na tendinoznim hordama ili na zidnom endokardu.

Infekcija arterio-venskih šantova, arterio-arterijskih šantova (npr. Ductus arteriosus persistens-a) ili koarktacije aorte, i ako spadaju u endarteritise, klinički i patološki su slične IE.

Akutni IE predstavlja proces u kome postoji velika sistemska intoksikacija, i u kome dolazi do valvularne destrukcije ili metastatskih infekcija u toku nekoliko dana do nekoliko nedelja od početka bolesti.

Subakutni IE predstavlja stanje koje traje više nedelja ili meseci, i u kome postoji umereno izražena sistemska intoksikacija i veoma retke metastatske infekcije. Subakutni IE najčešće izazivaju *Str. viridans*, enterokoki, koagulaza negativni stafilocoki ili Gram negativni kokobacili.

Klinički, IE se deli na: endokarditis na prirodnoj srčanoj valvuli (u dece, u odraslih), endokarditis u narkomana, endokarditis na veštačkim srčanim zaliscima.

Major kriterijumi za dijagnozu IE su:

- 1) pozitivne hemokulture
- 2) evidentno zahvatanje endokarda infektivnim procesom (dokazuje se ehokardiografijom):
 - pokretne intrakardijalne mase na valvulama ili potpornim strukturama
 - vegetacije na implantiranom materijalu
 - apsces
 - novonastala delimične dehisencija veštačke valvule
 - nova valvularna regurgitacija (pogoršanje ili promena prethodno postojećeg šuma)

Minor kriterijumi za dijagnozu IE su:

- 1) predispozicija (valvularna mana i/ili intravenska narkomanija)
- 2) telesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$
- 3) vaskularni poremećaji (masivne arterijske embolije, septični pulmonalni infarkti, mikotične aneurizme, intrakranijalne hemoragije, konjunktivalne hemoragije, Janeway lezije)
- 4) imunološki poremećaji
- 5) jedna pozitivna hemokultura sa koagulaza negativnim stafilokokom ili organizmima koji ne uzrokuju endokarditis ili
- 6) serološka verifikacija aktivne infekcije organizmima koji izazivaju IE
- 7) ehokardiografska sumnja na IE, bez postojanja major kriterijuma

Klinička dijagnoza IE:

- 1) pozitivna 2 major kriterijuma

- 2) pozitivan 1 major i 3 minor kriterijuma
- 3) pozitivno 5 minor kriterijuma

PRIKAZ SLUČAJA

Bolesnik Ž.P., 66 god., primljen je sa ispunjenim kriterijumima za postojanje subakutnog bakterijskog endokarditisa: ehokardiografski potvrđeno postojanje vegetacije na aortnoj valvuli, pozitivne dve hemokulture (Gramm pozitivni enterokoki), ehokardiografski dijagnostikovana MR 2+ i AR 1+, povišena telesna temperatura do 39°C i pozitivan zapaljenski sindrom.

Subjektivno: malaksalost, gubitak u telesnoj masi i povišena telesna temperatura. Anamnezno: na oko dva meseca pre prijema u lokalni zdravstveni centar imao je dizurične smetnje praćene povišenom telesnom temperaturom, zbog čega je lećen antibioticima, te je nakon nekoliko nedelja od završetka antibiotske terapije ponovo postao visoko febrilan. U mladosti je imao česte angine, nije davao podatke o preležanoj reumatskoj groznici, služio je vojsku; bio je dugogodišnji hipertoničar sa loše regulisanim vrednostima arterijskog pritiska; oko 13 godina pre hospitalizacije ugrađen mu je stalni vodič srčanog ritma. Tokom hospitalizacije u lokalnoj bolnici lećen je prema antibiogramu Ciprofloxacinom i Amoxicillinom sa klavulonskom kiselinom, nakon čega je došlo do poboljšanja opšteg stanja, pada vrednosti fibrinogena u krvi i smanjivanja telesne temperature, a dobijena je i jedna sterilna hemokultura. U tom periodu bolesnik je imao i paroksizam supraventrikularne tahikardije, koji je zbrinut davanjem kardiotonika.

Pri prijemu bolesnik je bio svestan, orijentisan, subfebrilan, blede kolorisan, eupnoičan u miru. Nad plućima difuzno pooštreno vezikularno disanje, a obostrano pri bazama, više desno, inspirijumski pukoti. Srčana radnja je bila aritmična po tipu apsolutne aritmije, tonovi tihi, na vrhu srca sistolni šum, kao i šum nad aortom koji se propagira u karotide, fr. 70/min., TA 135/90 mm Hg. Jetra i slezina se nisu palpabile, bubrežne lože neosetljive na sukusiju. Nije bilo otoka na nogama.

EKG pri prijemu je pokazivao fibrilaciju pretkomora sa apsolutnom aritmijom komora, levogram. Tokom hospitalizacije se povremeno registruje ritam pejsmejkerja, a često su bile prisutne i VES koje su se povukle nakon antiaritmijske terapije.

U laboratorijskim analizama uočljiva je bila ubrzana sedimentacija eritrocita do 60/ za prvi sat, anemija - HB-107 g/L, Hct-0,35; normalan br. leukocita $6,4 \times 10^9/L$, trombocitopenija - $175 \times 10^9/L$, nešto više vrednosti azotnih materija u krvi - urea-8,9 mmol/L, kreatinin-132 $\mu\text{mol/L}$; i fibrinogen-3,89 g/L. Ostali parametri su bili u granicama referentnih vrednosti.

Hemokulture uzete u tri navrata su bile sterilne. U urinokulturama je bio izolovan manji br. gljivica iz roda Candida, bez značaja za postojanje urinarne infekcije.

Ehokardiografskim pregledom na aortnoj valvuli su viđeni znaci za postojanje infektivnog endokarditisa sa vidljivim vegetacijama na nekoronarnom i levom koronarnom velumu i perforacija nekoronarnog kuspisa. Prednji mitralni listić je vidljiv kao deblji, suspektna vegetacija na «jet» leziji. U uvećanoj levoj komori (EDD: 7,1-7,5 ESD: 4,1-4,9cm) koja pokazuje znake opterećenja volumenom

registrovana je aortna regurgitacija 3+. U uvećanoj levoj pretkomori (5,0 cm) registrovana je mitralna regurgitacija 2+. EF-59%, FS-32%. Desne srčane šupljine nisu bile uvećane, videla se sonda pejsmejkera, kao i trag trikuspidne regurgitacije. Listovi perikarda su bili lako raslojeni. U gornjem polu slezine zapažena je struktura koja je mogla odgovarati apscesu. Nakon mesec i po dana uradjen je kontrolni ehokardiografski pregled na kome je potvrđeno postojanje vegetacije na nekoronarnom aortnom velumu dimenzija 10x2 mm, koja u diastoli prolabira u izlazni trakt leve komore.

U dva navrata je uradjena je ehotomografija abdomena. Pregledom je vidjena lako uvećana jetra promera do 16,0 cm, nehomogena, bez fokalnih promena, kao i slezina normalnih dimenzija sa fokalnom promenom u predelu gornjeg pola dimenzija 35x30 mm, koja je po eho-karakteristikama odgovarala apscesu slezine.

U bolesnika je primenjivana intenzivna antibiotska terapija prema antibiogramu na osnovu prvobitno pozitivnih hemokultura (Ciprofloxacin, Amoxicillin), kao i empirijska antibiotska terapija za bakterije iz roda Gram-pozitivnih enterokoka (Vancomycin, Gentamicin). Dolazi do poboljšanja subjektivnog stanja, ali se subfebrilne temperature održavaju, te je indikovana splenektomija. U toku splenektomije iz postojećeg apscesa je evakuisano 20,0mL purulentnog sadržaja, a na zasejanim podlogama su iznikli Gram pozitivni Enterococi.

Nakon splenektomije bolesnik i dalje sve vreme febrilan, u teškom opštem stanju, uprkos maksimalnim dozama antibiotika, sve vreme na granici srčane insuficijencije. Planirana je operacija zamene aortne i mitralne valvule, ali se događa još jedna komplikacija bakterijskog endokarditisa, cerebrovaskularni inzult, sa devijacijom pogleda udesno, nakon čega nastaje respiratorni, a zatim i srčani zastoj. Uprkos primenjenim merama kardio-pulmonalno-cerebralne reanimacije u bolesnika je nastupio letalni ishod.

DISKUSIJA

Oko dva meseca nakon, verovatno nedovoljno lečene urinarne infekcije, u bolesnika je dijagnostikovao IE izazvan Enterococcus-om koji je najpoznatiji oportunistički patogen otporan na antibiotike. Još s početka dvadesetog veka ovi mikroorganizmi su bili dobro poznati kao uzročnici IE i infekcija urinarnog trakta. Ubrzo nakon uvođenja penicilina u terapiju, početkom 40-ih god. XX veka, zapažen je lošiji terapijski odgovor u slučaju enterokoknog IE, nego u slučaju IE izazvanog streptokokima, što je sugerisalo postojanje slabije osetljivosti Enterococcus-a na ovaj antibiotik.

Po otkriću Ampicillina, utvrđeno je da je minimalna inhibitorna koncentracija (MIC) ovog leka približno upola manja od MIC penicilina za Enterococcus. Uprkos ovome, primećeno je da ove bakterije brzo razvijaju toleranciju i na ovaj β -laktamski antibiotik, te da β -laktami kao monoterapija nisu dovoljno efikasni. Od ostalih antimikrobnih lekova, ni jedan nije efikasan kao penicilin i ampicilin, jer su enterokoki kao grupa nasledno rezistentni na cefalosporine, antistafilokokne peniciline, niske koncentracije klindamicina, aminoglikozide i (in vivo) trimetropin.

Znači, terapija izbora za enterokokni IE je penicilin i ampicilin, odn. u slučaju postojanja alergije na ove lekove ili u slučaju pojave rezistencije, u terapiju se uvodi Vancomycin u kombinaciji sa aminoglikozidima. Međutim, u slučaju pojave rezistencije enterokoka i na ove antibiotike (β -laktame, vankomicin i aminoglikozide), terapija postaje infaustna. Takođe, uprkos mnoštva neželjenih efekata streptomycina i lošeg in vivo odgovora, zbog sinergističkog baktericidnog dejstva streptomycin-a i penicillina, predlaže se i ova kombinacija.

Osim opštih simptoma infekcije, koji su posledica dejstva citokina, kliničke manifestacije IE su rezultat dejstva sledećeg:

1. lokalnih oštećenja (koja su posledica intrakardijalne infekcije)
2. embolizacija neinfektivnih ili septičnih fragmenata vegetacija u udaljena mesta, što uslovljava nastanak infarkta ili infekcije
3. hematogene diseminacije iz fokusa tokom trajne bakterijemije
4. antigenog odgovora na infektivni činič sa posledičnom depozicijom ili prestrukturiranjem imunih kompleksa ili reakcijom vezivanja komplementa sa antigenima koji se nalaze u tkivima.

Simptomi su:

- a) *povišena temperatura* (obično je visoka kod subakutnog IE, sa povremenim skokovima i do 39,4°C, koji obično nisu vezani za bakterijemiju; odsustvo febrilnosti ili subfebrilna temperatura se javlja u starih osoba ili osoba sa srčanom insuff., mentalno retardiranih, osoba sa hroničnom bubrežnom insuff., ili kod pacijenata sa IE na prirodnoj valvuli izazvanim koagulaza negativnim stafilokokom)
- b) *šumovi na srcu* (čuju se u oko 80-85% obolelih od IE; predstavljaju predispoziciju za IE na prirodnoj valvuli; obično se ne čuju kod IE na trikuspidnoj valvuli; novonastali ili kvalitativno promenjen šum je češći u bolesnika sa razvojem progresivne srčana insuff., usled ruptur tendinoznih hordi, npr.)
- c) *hipersplenizam* (javlja se u 15-50% obolelih, najčešće kod subakutnog IE)
- d) *periferne manifestacije su*
 - *petehije* na palpebralnoj konjunktivi, bukalnoj ili nepčanoj sluznici i ekstremitetima
 - *splinter (subungvalne) hemoragije*
 - *Oslerovi čvorovi* – mali osetljivi subkutani čvorovi, najčešće na jagodicama prstiju šaka ili na proksimalnim falangama, traju od nekoliko sati do nekoliko dana
 - *“Janeway” lezije* – male eritematozne ili hemoragijske tačkaste, bezbolne lezije na dlanovima ili tabanima; posledica su septičnih embolijskih događaja
 - *“Roth spots”* (centralne retinalne hemoragije sa bledim središtem)
 - *muskulo-skeletni simptomi* - artralgijske i mialgijske zbog afekcije sinovijalne tečnosti ili stalan jak bol u leđima zbog metastatskih ognjišta u kičmenim pršljenovima ili intervertebralnim diskusima
- e) *sistemske embolizacije* javljaju se u preko 40% obolelih česte su subkliničke forme; najčešće su: embolizacija slezine (bol u levom gornjem kvadrantu trbuha, bolno levo rame, mali izliv u pleuri levo) i embolizacija bubrega (asimptomatski, bolna lumbalna loža, hematurija, disfunkcija tog bubrega),

transmuralni infarkti usled embolizacije koronarnih arterija, embolije ekstremiteta, embolija a. mesentericae i embolizacija a. centralis retinae u manje od 3% obolelih

- f) *neurološki simptomi* se javljaju u 30-40% obolelih: CVI u 15-20% obolelih od IE, intracerebralna hemoragija i subarahnoidalna hemoragija; hemoragija je najčešće posledica ruptуре mikotičkih aneurizmi i ruptуре arterija usled septičkog arteritisa, a poznate su i hemoragije unutar infarktne područja nastalog usled embolizacije, npr., cerebritis
- g) *kongestivna srčana insuficijencija* je primarno je rezultat destrukcije valvule ili ruptуре hordi, mada i pojava intrakardijalnih fistula, miokarditisa i embolizacije koronarnih arterija mogu da doprinesu njenom razvoju
- h) *bubrežna insuficijencija* se javlja u 15% obolelih; rezultat je pojave glomerulonefritisa usled taloženja imunih kompleksa u bazalnoj membrani glomerula, ali može da bude i rezultat nefrotoksičnih antibiotika (aminoglikozidi) i intersticijalnog nefritisa; fokalni glomerulonefritis i renalni infarkti daju hematuriju, ali retko azotemiju.

Najčešće ekstrakardijalne komplikacije IE su apsces slezine i mikotična aneurizma.

Apsces slezine se javlja u 3-5% obolelih od IE, najčešće je prouzrokovan Staph. aureus-om i gram negativnim bacilima. Dijagnostikuje se ehotomografijom abdomena i kompjuterizovanom tomografijom abdomena (obema metodama je nemoguće uočiti razliku između infarkta i apscesa). Pasivno uvećanje lezije tokom antibiotske terapije sugerise da se radi o apscesu, što može biti potvrđeno perkutanom punkcijom. Terapija je drenaža apscesa (perkutano plasiranje katetera) ili splenektomija (ukoliko postoje multipli apscesi ili ako je perkutana drenaža isuviše rizična). Apsces slezine se uvek rešava pre operacije zamene valvule, da bi se sprečila diseminacija infekcije, sto je u slučaju bolesnika Ž.P. i učinjeno.

Mikotična aneurizma se javlja u 2-5% obolelih od IE (u 1-5% aneurizma zahvata cerebralne krvne sudove, i to najčešće a. cerebri med.). Dijagnostikuje se angiografski, a sumnja se postavlja najčešće na osnovu fizikalnog nalaza. Mnogi pacijenti sa mikotičnim aneurizmama ili septičnim arteritisom kao prvi simptom imaju masivne intrakranijalne hemoragije, sto je, verovatno, bio slučaj i sa ovim bolesnikom, s obzirom na devijaciju pogleda udesno i brzo nastali respiratorni zastoj, kao i posledični srčani zastoj. Ali, na ovaj poremećaj mogu da ukažu i fokalni ispadi usled embolizacije i perzistirajuće fokalne glavobolje). Terapija je hirurška za pojedinačne lezije koje se ne povlače u toku antibiotske terapije. Ponekad i stabilne aneurizme mogu da rupturiraju i posle kompletne antibiotske terapije, te se za hiruršku intervenciju odlučuje zavisno od slučaja. Neurohirurzi imaju mišljenje da resekciju aneurizme treba uraditi uvek, kada operativni zahvat neće imati za posledicu ozbiljniji neurološki poremećaj.

LITERATURA

1. Karchmer W.A.: Infective endocarditis. In Braunwald Heart Disease, 5th ed, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 1997;1077-99.
2. Murray E.B.: Vancomycin-Resistant Enterococcal Infections. N Engl J Med, 2000;342:710-721.

3. Shannon R.P., Rose G.A., Nickleit V. Case 1-1996— A 69-Year-Old Woman with Severe, Persistent Congestive Heart Failure after Treatment for Bacteremia. *N Engl J Med*, 1996;334:105-111.
4. Assembling a Coherent Story. *N Engl J Med*, 1994;330:48-50.
5. Gold H. S., Moellering R.C.: Antimicrobial – Drug Resistance. *N Engl J Med*, 1996;335:1445-53

SUMMARY

SUBACUTE BACTERIAL ENDOCARDITIS CAUSED BY OPPORTUNISTIC PATHOGENS – CASE REPORT

Snežana Matić¹, Branislava Ivanović¹, Goran Babić², Aleksandra Arandelović¹, Dimitra Kalimanovska¹,
Danica Matić¹, Dragoslav Avramović¹, Gorica Radovanović¹

¹Institute for Cardiovascular Disease, Clinical Center of Serbia, Belgrade, ²Institute for Rheumatology,
Belgrade

Subacute infective endocarditis (IE) is not very common disease, but it must be considered in a patient with significant valvular heart disease and a persistent unexplained fever, in the intravenous drug abuser with fever, or in the young patient with an unexpected stroke, or subarachnoid hemorrhage. The development of a new regurgitant murmur which is indicative of an active endocardial process, must raise the possibility of IE.

This case report is about 66 years old male patient Z.P. with aortic valve insufficiency (AR) 3+ and mitral valve insufficiency (MR) 2+ with verified IE caused by opportunistic pathogens Gram-positive Enterococci after disuric problems. The main thing in this case, as it was described in relevant medical literature, was a progressive development of high-level resistance to antibiotics (amoxicillin with clavulonic acid, ampicillin, ciprofloxacin, gentamicin and vancomycin) and two major complications of IE – splenic abscess and stroke that is, probably, a result of massive intracranial hemorrhage.

Despite the treatment (antimicrobial therapy, splenectomy before planned aortic and mitral valve replacement and symptomatic therapy of coexisting heart failure, hypertension and heart rhythm disorders) patient had a stroke with consecutive respiratory and cardiac arrest. Even all measures of CPR were done, he died.

It means, if there is a bacterial IE caused by opportunistic pathogens sensitive on small number of antibiotics and/or that pathogens have progressive development of high level resistance to previously effective antimicrobial therapy, there is a large probability of two major complications (splenic abscess and stroke). These complications are usual cause of death, despite the doctrinary treatment.