

Ενδιαφέρουσα Περίπτωση

Ενδοκαρδίτιδα από *Bartonella Quintana* ως Αιτία Σοβαρής Ανεπάρκειας Αορτικής Βαλβίδας και Καρδιακής Ανεπάρκειας

ΣΤΑΥΡΟΣ ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ¹, ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΑΚΗΣ-ΠΑΠΑΪΑΚΩΒΟΥ¹, ΧΡΗΣΤΟΣ ΧΑΡΙΤΟΣ²
 ΤΙΜΟΘΕΟΣ ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΔΗΣ², ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΣΙΝΑΠΙΔΗΣ¹, ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΚΩΣΤΗΣ¹,
 ΣΑΒΒΑΣ ΤΟΥΜΑΝΙΔΗΣ¹, ΕΛΕΝΗ ΕΥΣΤΑΘΙΟΥ¹

¹Θεραπευτική Κλινική, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα», Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ελλάδα

²2η Καρδιοχειρουργική Μονάδα, Νοσοκομείο «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα, Ελλάδα

Λέξεις ευρετηρίου:
**Ενδοκαρδίτιδα
 με αρνητικές
 καλλιέργειες,
*Bartonella
 Quintana*,
 ανεπάρκεια
 αορτικής βαλβίδας,
 καρδιακή
 ανεπάρκεια.**

Περιγράφουμε την περίπτωση ενός 26χρονου άνδρα ο οποίος ανέπτυξε σοβαρή ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας λόγω ενδοκαρδίτιδας με αρνητικές καλλιέργειες αίματος, η οποία προκάλεσε σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια. Η διάγνωση της ενδοκαρδίτιδας από *Bartonella Quintana* θεωρήθηκε πιθανή λόγω της κλινικής εικόνας και των αποτελεσμάτων από την εξέταση με ανοσοφθορισμό στο αίμα. Επιβεβαιώθηκε με ανάλυση PCR (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης) στον ιστό της βαλβίδας που αφαιρέθηκε, μετά από επέμβαση αντικατάστασης αορτικής βαλβίδας. Ο στόχος αυτής της αναφοράς είναι να αναδείξουμε την ενδοκαρδίτιδα από *Bartonella Quintana* σαν μια σημαντική αιτία ενδοκαρδίτιδας με αρνητικές καλλιέργειες, η οποία απαιτεί ιδιαίτερο κλινικό, διαγνωστικό και θεραπευτικό χειρισμό.

Ημερ. παραλαβής
 εργασίας:
 30 Οκτωβρίου 2010
 Ημερ. αποδοχής:
 16 Μαΐου 2011

Διεύθυνση
 Επικοινωνίας:
 Σταύρος Δημόπουλος

Θεραπευτική
 Κλινική, Νοσοκομείο
 Αλεξάνδρα,
 Πανεπιστήμιο Αθηνών,
 Βασιλίσσης Σοφίας και
 Λούρου 115 28, Αθήνα,
 Ελλάδα
 e-mail: a-icu@med.uoa.gr

Η ενδοκαρδίτιδα με αρνητικές καλλιέργειες αίματος παραμένει ένα ιδιαίτερο κλινικό, διαγνωστικό και θεραπευτικό πρόβλημα που αποτελεί το 2-5% όλων των περιπτώσεων λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας. Η ενδοκαρδίτιδα από *Bartonella* αποτελεί μια σημαντική αιτία ενδοκαρδίτιδας με αρνητικές καλλιέργειες αίματος που απαιτεί ειδικές ορολογικές εξετάσεις και τεχνικές μοριακής βιολογίας στον ιστό της αφαιρεθείσας βαλβίδας. Παρουσιάζουμε την πρώτη περίπτωση ενδοκαρδίτιδας από *Bartonella Quintana* στην Ελλάδα, που προκάλεσε σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια. Η υποψία της διάγνωσης ετέθη λόγω της κλινικής εικόνας και των αποτελεσμάτων από την τεχνική ανοσοφθορισμού στον ορό. Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε με ανάλυση PCR (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης) στον αφαιρεθέντα βαλβιδικό ιστό.

Παρουσίαση περιστατικού

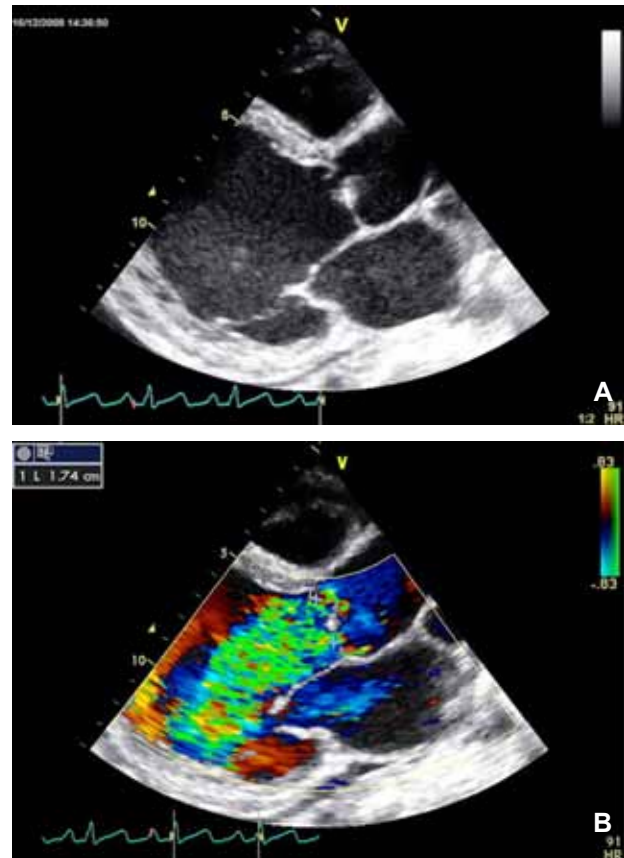
Το Νοέμβριο του 2008, ένας 26χρονος άνδρας μεταφέρθηκε στο νοσοκομείο μας λόγω συνεχιζόμενου εμπυρέτου, κακουχίας, ανορεξίας, απώλειας σωματικού βάρους, στηθάγχη προσπαθείας και προοδευτική κόπωση τις τελευταίες τρεις εβδομάδες. Ο άνδρας γεννήθηκε στο Πακιστάν και μετανάστευσε στην Ελλάδα πριν από 6 χρόνια μετά από μακρύ και κουραστικό ταξίδι που διήρκεσε πέντε μήνες και πραγματοποιήθηκε κυρίως με τα πόδια. Εργαζόταν στην Ελλάδα παρέχοντας χειρωνακτική εργασία και είχε χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, ζώντας σε φτωχές συνθήκες υγιεινής. Ο ασθενής δεν είχε ιστορικό επαφής με γάτες και ψείρες και δεν είχε ιστορικό οποιασδήποτε καρδιακής νόσου.

Κατά την εισαγωγή του ο ασθενής ήταν αιμοδυναμικά σταθερός (Αρτηριακή

Πίεση: Συστολική/Διαστολική 120/60 mmHg, Καρδιακή Συχνότητα 90 σφυγμοί/λεπτό) με πυρετό κυρίως τις απογευματινές ώρες μέχρι 38° C. Η εξέταση των βλεννογόνων ανέδειξε ωχρότητα. Η καρδιακή ώση ήταν ψηλαφητή στο 6ο μεσοπλεύριο διάστημα στην πρόσθια μασχαλιαία γραμμή. Η ακρόαση της καρδιάς αποκάλυψε στην εστία ακρόασης της αορτικής βαλβίδας τόσο συστολικό όσο και διαστολικό φύσημα. Παρατηρήθηκε μεγάλος σφυγμός κατά την ψηλάφηση των περιφερικών του αρτηριακών σφύξεων. Η ακρόαση των πνευμόνων δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα και η εξέταση της κοιλιάς ανέδειξε μέτρια ηπατική διόγκωση. Η ακτινογραφία θώρακος αποκάλυψε αυξημένο καρδιοθωρακικό δείκτη. Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ο ασθενής εμφάνιζε φλεβοκομβικό ρυθμό με στοιχεία υπερτροφίας αριστερής κοιλιάς. Στο δέρμα δεν υπήρχαν αλλοιώσεις.

Η εξέταση με διαθωρακικό και το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα ανέδειξαν μια αποτιτανωμένη αορτική βαλβίδα με ρήξη της αριστερής στεφανιαίας γλωχίνας, εκβλάστηση στη μη-στεφανιαία γλωχίνα, σοβαρή παλινδρομηση στην αορτική βαλβίδα και σημαντική συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλιάς (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλιάς 40% και διαστολική διάμετρος αριστερής κοιλιάς: 75 mm), (Εικόνα 1). Οι αιματολογικές εξετάσεις ανέδειξαν αιμοσφαιρίνη στα 9,9 g/dL, αιματοκρίτη στο 30,5% με μέσο όγκο ερυθρών 70, αριθμό λευκών 8900/μL και αιμοπεταλίων 267.000/μL. Η κρεατινίνη ήταν 0,7 mg/dl και οι εξετάσεις ηπατικής βιοχημείας ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών ήταν 68 mm και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ήταν 8IU/L. Παρατηρήθηκε αντίστροφη σχέση της αλβουμίνης ορού/ολικών λευκωμάτων και η ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού ανέδειξε IgG υπεργαμμασφαιριναιμία. Η αναρρόφηση μυελού των οστών δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα. Η ορολογική εξέταση για τον ιό HIV ήταν αρνητική. Ελήφθησαν τρία ζεύγη αιμοκαλλιεργειών μέσα σε 24 ώρες από την εισαγωγή του ασθενούς πριν ξεκινήσει εμπειρική αγωγή με γενταμυκίνη και βανκομυκίνη για πιθανή λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα. Η αξονική τομογραφία θώρακος και κοιλιάς ανέδειξαν ήπια ηπατοσπληνομεγαλία και μέτρια αμφοτερόπλευρη πλευριτική συλλογή.

Μετά από μια εβδομάδα με την καθιερωμένη εμπειρική θεραπεία ο ασθενής ξεκίνησε να επιδεινώνεται ταχέως, με πυρετό κατά τη διάρκεια της ημέρας έως 39° C, προοδευτικά επιδεινούμενη νεφρική και ηπατική λειτουργία, και απλασία και των τριών σειρών του μυελού. Ένα νέο υπερηχογράφημα καρδιάς αποκάλυψε περαιτέρω επιδείνωση στην προ-



Εικόνα 1. A: 2D-ηχοκαρδιογραφική απεικόνιση από το παράθυρο του παραστερνικό μακρύ άξονα που δείχνει ρήξη της αριστερής στεφανιαίας γλωχίνας της αορτικής βαλβίδας στην αριστερή κοιλία κατά τη διαστολή, εκβλάστηση στη μη-στεφανιαία γλωχίνα, διάταση της αριστερής κοιλιάς και μέτρια περικαρδιακή συλλογή. B: Έγχρωμο-Doppler το οποίο δείχνει σοβαρή ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας (πράσινο χρώμα) με vena contracta 1,74 cm.

-υπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια. Όλα τα αντιβιοτικά διεκόπησαν και ελήφθησαν νέες καλλιέργειες αίματος. Με τη διακοπή των αντιβιοτικών η κατάσταση του ασθενούς σταθεροποιήθηκε και σε μερικές μέρες ανασπράφθηκε σε κάποιο βαθμό η τοξικότητα.

Από τον ορολογικό έλεγχο προέκυψε ότι τα IgG αντισώματα για Chlamydia pneumonia/psittaci ήταν θετικά με τίτλο >1:800, τα αντισώματα έναντι στη Bartonella Quintana με τίτλο >1:1024. Τα αντισώματα στον ορό έναντι Brucella melitensis και Coxiella Burnetti ήταν αρνητικά.

Ο ασθενής ξεκίνησε αγωγή με γενταμυκίνη και δοξυκυκλίνη για πιθανή Μπαρτονέλλωση. Μετά από πέντε μέρες ο ασθενής βελτιώθηκε κλινικά, ήταν απύρετος ενώ οι δείκτες φλεγμονής αυξάνονταν. Ο ασθενής μεταφέρθηκε τότε σε καρδιοχειρουργική μονάδα και υπεβλήθη με επιτυχία σε εγχείρηση αντικατάστασης αορτικής βαλβίδας. Ο ωτός από την αφαιρεθείσα

βαλβίδα εστάλη για ιστοπαθολογοανατομική ανάλυση και ανάλυση PCR (αλυσιδωτής αντίδραση πολυμεράσης). Και οι δυο αναλύσεις επιβεβαίωσαν τη διάγνωση για λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα από *Bartonella Quintana*.

Κατά τη διάρκεια της επέμβασης ο ασθενής υπέστη πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό, καθιστώντας αναγκαία την τοποθέτηση προσωρινού βηματοδότη. Αφού σταθεροποιήθηκε η κλινική εικόνα του ασθενούς υπερβλήθη σε εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη και παρουσίασε προοδευτική βελτίωση της κλινικής του εικόνας μέσα στην πρώτη εβδομάδα νοσηλείας.

Παραπαύτα, κατά τη διάρκεια της 11ης μετεγχειρητικής ημέρας νοσηλείας, ο ασθενής εξέπνευσε λόγω μη ανατάξιμης κοιλιακής μαρμαρυγής, παρά την παρατεταμένη προσπάθεια καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης. Η νεκροψία δεν ανέδειξε κάποιο εύρημα το οποίο να σχετιζόταν με τον θάνατό του.

Συζήτηση

Η ενδοκαρδίτιδα από *Bartonella Quintana* αποτελεί σημαντική αιτία ενδοκαρδίτιδας με αρνητικές καλλιέργειες αίματος.¹ Εντούτοις η διάγνωση της αποτελεί σημαντικό πρόβλημα. Η διάγνωση βασίζεται κυρίως στην κλινική υποψία, σε εξειδικευμένο ορολογικό έλεγχο,² στις καλλιέργειες αίματος/βαλβιδικού ιστού και σε ανίχνευση με ανοσοϊστοχημική ανάλυση/PCR στον ιστό της αφαιρεθείσας βαλβίδας.¹

Τα στελέχη της *Bartonella* είναι Gram αρνητικοί βάκιλλοι που μπορεί να προκαλέσουν λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα. Η βαλβιδική ενδοκαρδίτιδα η οποία προκαλείται από μπαρτονέλλωση εμφανίζεται σε πρόσφατες μελέτες σαν ένα όλο και πιο συχνό αίτιο ενδοκαρδίτιδας με αρνητικές καλλιέργειες αίματος.³⁻⁷ Η *Bartonella Quintana* είναι υπεύθυνη για την πλειοψηφία των περιπτώσεων ενδοκαρδίτιδας από *Bartonella*⁸ ειδικά σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για χρόνια βακτηριαμία από μπαρτονέλλα όπως ο αλκοολισμός, οι φτωχές συνθήκες υγιεινής και η έλλειψη στέγης.⁹ Η διάγνωση βασίζεται κυρίως στο να τεθεί η κλινική υποψία λόγω συμπτωμάτων και σημείων ενδοκαρδίτιδας όπως ο πυρετός, η κακουχία, η ανορεξία, η απώλεια σωματικού βάρους, η αναιμία, η ηπατοσπληνομεγαλία, κλινική εκδήλωση της καρδιακής ανεπάρκειας και παρουσία ασβεστοποιητικής νόσου βαλβίδων (κυρίως της αορτικής βαλβίδας). Χρειάζονται επιπρόσθετοι ορολογικοί έλεγχοι αίματος/βαλβιδικού ιστού και ανοσοϊστοχημική/με PCR ανίχνευση στον αφαιρεθέντα βαλβιδικό ιστό για να τεθεί οριστική διάγνωση.¹⁰ Η απομόνωση των στελεχών της μπαρτονέλλα με καλλιέργειες απαιτεί επώαση για αρκετές

εβδομάδες και ειδικές καλλιέργειες με αβέβαιο αποτέλεσμα. Επιπλέον η ανίχνευση με PCR στο βαλβιδικό ιστό απαιτεί χειρουργική τεχνική που δυσχεραίνει την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της ενδοκαρδίτιδας από *Bartonella*.

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η τεχνική μικρο-ανοσοφθορισμού στον ορό μπορεί να ανιχνεύσει με αξιόπιστο τρόπο τα IgG αντισώματα για *Bartonella* και ο τίτλος > 1:800 για IgG αντισώματα ενάντια στην *Bartonella* έχει μεγάλη προγνωστική αξία της τάξης του 0,955 για μπαρτονέλλωση ανάμεσα στους ασθενείς με ενδοκαρδίτιδα.² Στην περίπτωση μας η εμφάνιση IgG αντισωμάτων έναντι της *Bartonella Quintana* ανιχνεύθηκε με έλεγχο ανοσοϊστοχημείας στον ορό με τίτλο > 1:1024 καθιστώντας ιδιαίτερα πιθανή τη διάγνωση της ενδοκαρδίτιδας από *Bartonella Quintana*. Για αυτό το λόγο ξεκινήσαμε ειδική θεραπεία με αμινογλυκοσίδη και δοξυκυκλίνη όπως υποδεικνύεται και από προγενέστερες μελέτες.¹¹ Η επιβεβαίωση της διάγνωσης έγινε με μέθοδο βασισμένη σε PCR στον ιστό της αφαιρεθείσας βαλβίδας μετά από χειρουργική επέμβαση στη βαλβίδα λόγω σοβαρής ανεπάρκειας αορτικής βαλβίδας και προοδευτική καρδιακή ανεπάρκειας του ασθενούς μας. Ωστόσο, αυτή η μέθοδος απαιτεί εξειδικευμένο εργαστήριο, το οποίο δεν είναι πάντα διαθέσιμο.

Η ενδοκαρδίτιδα από Μπαρτονέλλα έχει υποξεία εξέλιξη προκαλώντας σοβαρές βλάβες στις βαλβίδες με δυνητικά θανατηφόρα έκβαση αν δεν διαγνωσθεί και θεραπευθεί έγκαιρα. Αν και δεν μπορούμε να είμαστε σίγουροι για την παρουσία μακροχρόνιας λοίμωξης στον ασθενή μας, είναι πιθανό ότι ο ασθενής μας είχε προηγούμενη μακροχρόνια λοίμωξη από *Bartonella Quintana* με καθυστερημένη προσβολή της βαλβίδας. Ωστόσο, αυτό δεν μπορεί να τεκμηριωθεί από το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς.

Είναι λίγα τα διαθέσιμα δεδομένα για την κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση στην ενδοκαρδίτιδα από *Bartonella*. Σε μια αναδρομική μελέτη¹¹ που περιελάμβανε 101 περιπτώσεις ενδοκαρδίτιδας από *Bartonella*, φάνηκε ότι μια αποτελεσματική αντιμικροβιακή αγωγή θα πρέπει να περιλαμβάνει αμινογλυκοσίδη χορηγούμενη για τουλάχιστον 2 εβδομάδες. Η κεφτριαξόνη και δοξυκυκλίνη έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί σαν συμπληρωματικός παράγοντες για μεγαλύτερη περίοδο (6 εβδομάδες). Σε περίπτωση σοβαρής προσβολής της βαλβίδας και/ή εμφάνισης σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας, θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο χειρουργικής θεραπευτικής προσέγγισης (αντικατάσταση βαλβίδας στις περισσότερες περιπτώσεις) και η φαρμακευτική αγωγή

(δοξυκυκλίνη) θα πρέπει να συνεχισθεί για έξι εβδομάδες μετεγχειρητικά.

Τα περασμένα χρόνια έχουμε έρθει αντιμέτωποι στον Δυτικό Κόσμο, και στην περίπτωση μας στην Ευρώπη, με θεραπευτικές προκλήσεις κατά την καθημερινή κλινική πράξη. Αυτή η πρώτη περίπτωση ενδοκαρδίτιδας από Bartonella Quintana στην Ελλάδα που αναφέρεται στην παρούσα ανακοίνωση, παρέχει το ερέθισμα για να επανεκτιμηθεί η ιατρική πρακτική σε μια προ ευρεία ιατρική προσέγγιση. Πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι ένα εντυπωσιακό 25% των πόρων για τη δημόσια υγεία στην Ευρωπαϊκή Ένωση καταναλώνεται για τη θεραπεία των μεταναστών. Η αυξημένη επαγρύπνηση για εναλλακτικά αίτια λοιμώξεων τα οποία δεν περιλαμβάνονται απαραίτητα μέσα στην επιδημιολογία της χώρας αποτελεί αναγκαιότητα για τη θεραπευτική αντιμετώπιση, ενώ υψηλής σημασίας παραμένει το ιατρικό και κοινωνικό ιστορικό. Επιπρόσθετη δυσκολία αποτελούν ιατρογενείς παράγοντες όπως σε αυτή την περίπτωση της τοξικότητας για τη χρησιμοποιούμενη θεραπεία που μπορεί να είναι δύσκολο να αντιμετωπιστούν.

Ευχαριστίες

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τον Dr Didier Raoult και το ερευνητικό του εργαστήριο για τη σημαντική συνεισφορά διεξάγοντας την ανάλυση PCR (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης).

Βιβλιογραφία

1. Raoult D, Fournier PE, Drancourt M, et al. Diagnosis of 22 new cases of Bartonella endocarditis. *Ann Intern Med.* 1996; 125: 646-652.
2. Fournier PE, Mainardi JL, Raoult D. Value of microimmunofluorescence for diagnosis and follow-up of Bartonella endocarditis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002; 9: 795-801.
3. Spach DH, Kanter AS, Daniels NA, et al. Bartonella (Rochalimaceae) species as a cause of apparent "culture-negative" endocarditis. *Clin Infect Dis.* 1995; 20: 1044-1047.
4. Jalava J, Kotilainen P, Nikkari S, et al. Use of the polymerase chain reaction and DNA sequencing for detection of Bartonella quintana in the aortic valve of a patient with culture-negative infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 1995; 21: 891-896.
5. Mainardi J, Drancourt M, Roland J, et al. A new case of Bartonella (Rochalimaceae) quintana endocarditis. *Clinical Microbiology and Infection.* 1996; 1: 275-276.
6. Brunel F, D'Estaque J, Fournier PE, et al. Isolated right-sided Bartonella quintana endocarditis in an immunocompetent adult. *Scand J Infect Dis.* 1998; 30: 424-425.
7. Raoult D, Fournier PE, Drancourt M, et al. Diagnosis of 22 new cases of Bartonella endocarditis. *Ann Intern Med.* 1996; 125: 646-652.
8. Fournier PE, Lelievre H, Eykyn SJ, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of Bartonella quintana and Bartonella henselae endocarditis: a study of 48 patients. *Medicine (Baltimore).* 2001; 80: 245-251.
9. Brouqui P, Lascola B, Roux V, et al. Chronic Bartonella quintana bacteremia in homeless patients. *N Engl J Med.* 1999; 340: 184-189.
10. La Scola B, Raoult D. Culture of Bartonella quintana and Bartonella henselae from human samples: a 5-year experience (1993 to 1998). *J Clin Microbiol.* 1999; 37: 1899-1905.
11. Raoult D, Fournier PE, Vandenesch F, et al. Outcome and treatment of Bartonella endocarditis. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 226-230.