

Tropheryma whipplei jako původce infekční endokarditidy

Martin Hudec^{a,b}, Vojtěch Brázdil^{a,b}, Martin Radvan^{a,b}, Lumír Koc^{a,b},
Jan Kaňovský^{a,b}, Roman Gál^{b,c}, Jan Sekerka^d, Petr Kala^{a,b}

^a Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno

^b Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

^c Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Brno, Brno

^d Interní oddělení, Nemocnice Kyjov, Kyjov

ABSTRACT

Klíčová slova:

BCNIE

Séronegativní infekční endokarditida

Tropheryma whipplei

TWIE

Whippleova nemoc

Tropheryma whipplei je původcem vzácné Whippleovy nemoci. Kombinace bolestí břicha, chronického průjmu s malabsorpcí a postižením kloubů je typickým projevem, nicméně aktinomyceta může postihnout i endokard. Pro svou kultivační náročnost spadá do skupiny séronegativních infekčních endokarditid (BCNIE), jejichž celkové procento ze všech IE ale není zanedbatelné. Pro poměrně malý počet dokumentovaných případů může být jako patogen lehce opomenuta, navíc diagnostika je velmi obtížná. Terapie se ve většině případů neobejde bez chirurgické resekce a s následnou dlouhodobou antibiotickou terapií. Popsaná kauzistika je jednou z mála na našem území a má za cíl rozšířit povědomí o tomto původci infekční endokarditidy (IE).

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Keywords:

BCNIE

Culture-negative infective endocarditis

Tropheryma whipplei

TWIE

Whipple's disease

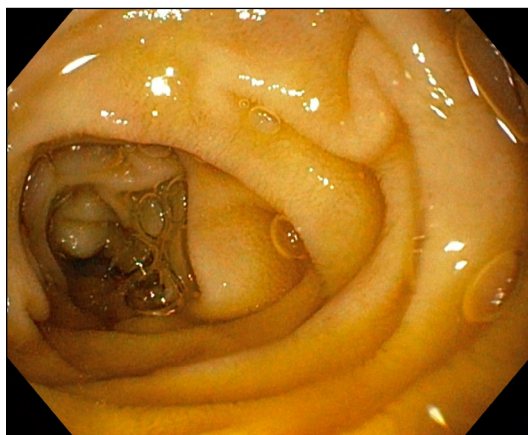
Tropheryma whipplei is the cause of the very rare Whipple's disease. There are both classical and atypical forms described and both of them can affect heart valves. The disease belongs to the group of blood-culture negative infective endocarditis (BCNIE), because it's difficult to cultivate the pathogen. However, percentage of BCNIE in total amount of infective endocarditis is not negligible. There is a relatively small number of documented cases in literature. It might be easily omitted in clinical practice. Moreover, diagnosis is very difficult as it is crucial to think about the possibility of the disease. In most cases, surgical resection of valve is necessary and consequential long-term antibiotic therapy is administered. The described case report is one of the few in our region and aims to raise awareness of this IE agent.

Úvod

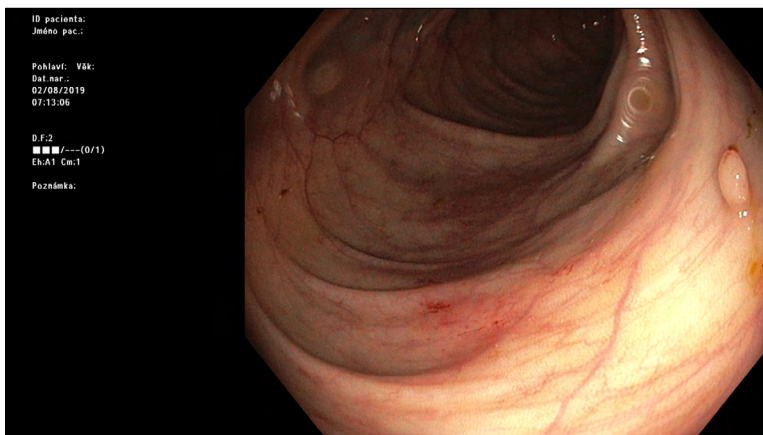
Whippleova nemoc (WN) je chronické zánětlivé onemocnění, způsobené intracelulární aktinomycetou *Tropheryma whipplei* (TW). S incidencí 1 : 1 000 000 se řadí mezi velmi vzácné choroby. Postihuje především muže bílé rasy a středního věku. Existuje forma *klasická* (85 % případů) a *atypická* (15 % případů). *Klasická forma* postihuje tenké střevo a projevuje se malabsorpčním syndromem (bolesti břicha, kachektizace, nechutenství, steatorea). K tomu může být přidružena teplota, bolesti kloubů a také postižení jiných orgánových soustav (plíce, ledviny, myokard či chlopenní aparát). U *atypické formy* nedochází k postiže-

ní gastrointestinálního traktu a postižené jsou primárně jiné orgány, nejčastěji srdce.^{1,2} Příznaky obou forem jsou převážně nespecifické a diagnóza je často stanovena až po vyloučení ostatních, častějších příčin. Nezřídka je první diagnóza určena mylně – velmi často jako séronegativní artritida. Následná terapie kortikoidy zastře další příznaky a případnou eradikaci aktinomycet učiní do budoucna složitější. Tato skutečnost platí i pro infekční endokarditidu u WN (TWIE = *T. whipplei* induced endocarditis), jež je často doprovázena bolestmi kloubů. Ve většině případů postihuje aortální chlopeň a u přibližně pětiny postižených dochází k centrálním embolizacím.² Typické příznaky infekční endokarditidy (febrilie, periferní embolizace, pozitivní hemokultury) často chybějí.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Martin Hudec, Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno, e-mail: hudec.martin@fnbrno.cz.



Obr. 1 – Gastrofibroskopie v oblasti duodena – fyziologický nálezn, bez atrofie sliznice

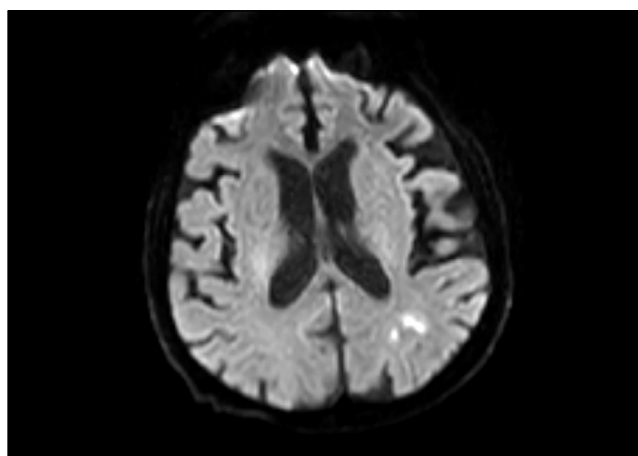


Obr. 2 – Koloskopie v oblasti colon transversum – drobný polyp s jinak intaktní sliznicí

V kazuistice je dokumentován případ pacienta s infekční endokarditidou mitrální chlopně, jejímž původcem je *Tropheryma whipplei*. K lednu roku 2019 bylo celosvětově dokumentováno 169 případů TWIE.³ Tato práce je jednou z mála, jež dokumentuje záchyt onemocnění na našem území.

Kazuistika

Devětašedesátiletý muž, dělník v gumárenském průmyslu, byl koncem července 2019 došetřován v periferní nemocnici pro kachektizaci (úbytek hmotnosti více než 10 kg), celkovou slabost, bolesti kloubů, bolesti břicha a problémy s vyprazdňováním. Tyto potíže trvaly více než půl roku. V laboratorních odběrech dominovaly elevace zánětlivých markerů (C-reaktivní protein [CRP] 53 mg/l, leukocyty $12,9 \times 10^9/l$) a známky těžké malnutrice (albumin 19 g/l, celková bílkovina 46,9 g/l). Byla zahájena empirická antibiotická (ATB) terapie (amoxicilin) a vyloučeny běžné infekční fokusy. V rámci základního onkologického screeningu byla doplněna gastrofibroskopie (GFS, obr. 1 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=142&pid=1445&file=1037>) a koloskopie (obr. 2 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=142&pid=1445&file=1035>) bez průkazu patologického nálezu. Biopsie nebyla provedena pro fyziologický nálezn. Podezření na vegetaci mitrální chlopně dle transtorakální echokardiografie (video 1, 2, <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=142&pid=1445&file=1031>, <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=142&pid=1445&file=1030>) bylo definitivně potvrzeno jícnovou echokardiografií (video 3, 4, <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=142&pid=1445&file=1032>, <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=142&pid=1445&file=1029>). Ta ozřejmila vlající vegetaci na předním cípu mitrální chlopně o velikosti 8 x 7 mm. Hemokultury (odebrané při již empiricky zavedené ATB terapii) byly stran záchytu patogenu negativní a pacient byl s diagnózou séronegativní infekční endokarditida (BCNIE) přeložen na specializované kardiologické pracoviště.



Obr. 3 – Magnetická rezonance mozku s drobným ischemickým ložiskem parietookcipitálně vlevo (embolizační etiologie)

Akcentace antibiotické terapie (gentamicin, vancomycin) nevedla k poklesu zánětlivých markerů ani ke zlepšení klinického stavu. Zároveň došlo k rozvoji lehké pravostranné hemiparézy, a tedy suspekci na centrální embolizaci. Akutní magnetická rezonance mozku potvrdila vícečetná čerstvá ischemická ložiska parietookcipitálně (obr. 3 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=142&pid=1445&file=1034>). Ve spolupráci s Kardiochirurgickou klinikou FN Olomouc bylo rozhodnuto o akutní resekci a náhradě mitrální chlopně (MVR) bioprotézou. Výkon byl proveden v kombinaci s dvojnásobným aortokoronárním bypassem (CABG) vzhledem k nálezu významných stenóz na dvou koronárních tepnách (video 5, 6, <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=142&pid=1445&file=1033>, <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=142&pid=1445&file=1028>).

V rámci došetření původce BCNIE byla doplněna polymerázová řetězová reakce (PCR) resekátu mitrální chlopně, kde byla izolována *Tropheryma whipplei*. Tato skutečnost, společně s klinickým korelátům gastrointestinálních symptomů a malabsorpčního syndromu, potvrzuje konečnou diagnózu klasické Whippleovy choroby s postižením mitrální chlopně. Vzhledem k celkovému stavu pacienta

však nemohla být po kardiologickém zákroku doplněna kontrolní GFS s odběrem vzorku duodena.

Po určení diagnózy následovala změna antibiotické terapie na intravenózní meropenem. I přes tuto terapii dochází u pacienta s těžkou malnutrií k rozvoji septického stavu při nozokomiální bilaterální alární bronchopneumonii (video 7 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=142&pid=1445&file=1036>). Stav progreduje, je nutná orotracheální intubace a umělá plicní ventilace (UPV) s podporou oběhu inotropiky. K další péči je pacient přeložen na oddělení resuscitace a intenzivní medicíny FN Brno, kde se po několika dnech daří jeho stabilizace.

S odstupem byl realizován překlad na anesteziologicko-resuscitační oddělení spádové nemocnice, stále však s nutností UPV. Weaning pacienta od UPV byl velmi komplikovaný vzhledem k rozvinuté neuromyopatie kriticky nemocných. Pacient byl přesunut na jednotku dlouhodobé intenzivní péče. Po více než devíti měsících obtížného weaningu od UPV, intenzivní rehabilitace a realimentace byl úspěšně propuštěn do domácí péče.

Diskuse

Příznaky a zdlohavá diagnostika onemocnění mohou finální diagnózu TWIE předběhnout často o celá léta. Pouze část pacientů splňuje alespoň suspekci na infekční endokarditidu dle Dukeových kritérií, což diagnostiku znesnadňuje. Rutinní biopsie tenkého střeva u malabsorpčních syndromů s vyjádřením podezření na WD tak může být klíčem k časně diagnóze. Cílená terapie je pak zásadní v prevenci pozdních komplikací, včetně poškození srdce.

Vzhledem k nemožné kultivaci v běžných médiích spadá TWIE do skupiny séronegativních endokarditid (blood culture negative infective endocarditis, BCNIE). Důvodem je kultivační náročnost daného patogenu (v našem případě intracelulární aktinomycety), pro diagnostiku je tedy třeba využít jiných metod.

V případě klasické formy je základem diagnostiky endoskopické vyšetření žaludku a proximálního úseku tenkého střeva, kde jsou typická zduření a hemoragické sufuze duodenální sliznice, nicméně nález může být makroskopicky i zcela normální. Definitivní diagnóza je stanovena histologicky ze vzorku duodena. Ten je ošetřen speciálním barvením (barvení PAS – periodic acid schiff) a v mikroskopickém obraze se objevují typické pěnivé makrofágy. Suspekce na Whippleovu chorobu musí být odesílajícím lékařem patologům vždy na žádance výslovně uvedena.⁴

V případech atypických, kdy nelze odebrat histologický vzorek střeva, je nutné využít diagnostiku PCR z odebraných tkání. V našem případě se jednalo o chlopenní resekat mitrální chlopně získaný peroperačně.

BCNIE tvoří až 30 % případů z celkového počtu infekčních endokarditid. Původcem je nejčastěji rod *Bruccella* spp., *Bartonella* spp., *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp., *Coxiella burnetii* a právě *Tropheryma whipplei*.⁵ Údaje o incidenci endokarditid, jež má na svědomí právě *T. whipplei*, se v literatuře liší a její hodnota se dle menších studií pohybuje mezi 2–8 %.⁶ V České republice uce-

lenější a větší analýza souboru séronegativních infekčních endokarditid chybí. Dle výsledků Centra kardiologické a transplantace chirurgie v Brně z let 1999–2001 byla incidence TWIE v jejich souboru pacientů asi 7 % (z celkového počtu 15 BCNIE).⁷ Větší počet případů měla mecká analýza, kde byla TWIE vůbec nejčastějším původcem BCNIE,⁸ a to hned za typickými původci infekčních endokarditid (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. a *Enterococcus* spp.). V rozdílné incidenci, kromě různé velikosti analyzovaných souborů, může hrát roli i určitá geografická vazba WN a TWIE, jež snad souvisí s určitým genotypem populace v těchto oblastech. Dokazuje to větší výskyt TWIE v oblasti Rhonských Alp či ve Švýcarsku.⁶ Je také patrná určitá vazba na náš region, a proto bychom měli tohoto původce BCNIE brát v potaz a vědět o terapeutických možnostech.

Ve více než 75 % dokumentovaných případů TWIE skončilo chirurgickou náhradou poškozené chlopně. Standardně následuje dlouhodobá antibiotická terapie shodná s terapií klasické WN: první dva až čtyři týdny intravenózní ceftriaxon či meropenem, poté dlouhodobá 6- až 18měsíční perorální terapie sulfomethoxazolem a trimethoprimem, popřípadě kombinací doxycylinu a hydrochlorochin při intoleranci antibiotik první volby.³

Závěr

Základem účinné terapie TWIE je správná a časná diagnostika. Jelikož se jedná o velmi vzácné onemocnění, není lehké na něj zprvu vůbec pomyslet. Kombinace séronegativní artritidy s malabsorpcí a abdominalgiemi u osoby středního věku by měla být spouštěcím signálem k indikaci endoskopie horního gastrointestinálního traktu včetně cílené biopsie z duodena. Trvání symptomů měsíce i roky, stejně jako v naší kazuistice, není neobvyklé. Zkrácením této doby můžeme předejít řadě komplikací, které z protražované symptomatologie vyplývají. Jedním z hlavních problémů u popsaného případu byl právě kritický nutriční stav, ve kterém by i menší operační zákrok byl zatížen značným rizikem. Recidivující centrální embolizace však řádnou předoperační přípravu nedovolily, časný kardiologický zákrok nesnesl odklad ani v situaci kritické malnutrice. Následné infekční komplikace, vznik závislosti na ventilátoru s extrémně dlouhým weaningem a protražovanou rehabilitací tak byly daní za iniciální, nutně agresivní přístup.

Financování

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr. 65269705).

Odkaz na článek online

<http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=142&pid=1445>

Literatura

1. Fenollar F, Puéchal X, Raoult D. Whipple's Disease. *N Engl J Med* 2007;356(1):55–66.
2. Paymard M, Sukumaran V, Senanayake S, et al. *Tropheryma Whipplei* Endocarditis: Case Report and Literature Review. *Heart Views* 2018;19:150–151.

3. McGee M, Brienesse S, Chong B, et al. *Tropheryma whipplei* Endocarditis: Case Presentation and Review of the Literature. *Open Forum Infect Dis* 2019;6:ofy330.
4. Dolmans RAV, Boel CHE, Lacle MM, Kusters JG. Clinical Manifestations, Treatment, and Diagnosis of *Tropheryma whipplei* Infections. *Clin Microbiol Rev* 2017;30:529–555.
5. Vojáček J, Kettner J. *Klinická kardiologie*. 3. vydání. Praha: Maxdorf, 2017.
6. Fenollar F, Célard M, Lagier J-C, et al. *Tropheryma whipplei* Endocarditis. *Emerg Infect Dis* 2013;19:1721–1730.
7. Grijalva M, Horváth R, Dendis M, et al. Molecular diagnosis of culture negative infective endocarditis: clinical validation in a group of surgically treated patients. *Heart* 2003;89:263–268.
8. Geißdörfer W, Moos V, Moter A, et al. High Frequency of *Tropheryma whipplei* in Culture-Negative Endocarditis. *J Clin Microbiol* 2012;50:216–222.



CURRICULUM VITAE

V roce 2016 MUDr. Martin Hudec úspěšně absolvoval Lékařskou fakultu Masarykovy univerzity v Brně. Po promoci nastoupil na Interní kardiologickou kliniku Fakultní nemocnice Brno, kde pracuje doposud. Nyní se připravuje k atestaci z kardiologie. Poté by se chtěl věnovat intervenční kardiologii.