

Mezioborová kazuistika s protražovaným průběhem a dobrým koncem aneb Infekční endokarditida způsobená *Bartonella quintana* jako příčina opakovaných CMP i poškození ledvin

MUDr. Renáta Lažanská^{1,2}; MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.^{1,2}; MUDr. Michal Sýkora^{1,2}; MUDr. Martin Havrda, MHA^{1,2}; doc. MUDr. Eva Honsová, Ph.D.³; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA, FISN^{1,2}

¹ Interní klinika FNKV; ² 3. LF UK; ³ Unilabs Pathology k.s., Laboratoř Praha

KLÍČOVÁ SLOVA: *Bartonella quintana* – cévní mozková příhoda – glomerulonefritida – infekční endokarditida – mikroembolizace

Čtyřiapadesátiletý nemocný s negativní interní a poněkud problematickou sociální anamnézou (žijící sám v hotelu, pracující jako prodejce pečiva výměnou za ubytování, exkuřák, do nedávné minulosti pravidelný konzument alkoholu) byl do naší nemocnice převezen v únoru 2024 v iktovém programu pro náhle vzniklou poruchu řeči a oslabení pravostranných končetin. Byla diagnostikována tromboembolická cévní mozková příhoda (CMP) v povodí levostranné *a. cerebri media* s uzávěrem větve M2. Ihned byla zahájena systémová trombolýza, která byla pro záhy zjištěnou trombocytopenii konvertována na mechanickou trombektomii. Pacient byl po výkonu hospitalizován na jednotce intenzivní péče (JIP) neurologické kliniky, z neurologického hlediska byl vývoj příznivý, nicméně již vstupně byla kromě trombocytopenie $72 \times 10^9/l$ zjištěna také hraničně makrocytární anémie (Hb 81 g/l) a elevace renálních parametrů (koncentrace kreatininu v séru [S-krea] 228–381 $\mu\text{mol/l}$), následně nefritický syndrom s erytrocyturií, proteinurií, ale i hypoalbuminemií. Klinicky byl nemocný mírně hypertenzní, oteklý. Z tohoto důvodu byl opakovaně konzultován internista a nemocný byl následně přeložen na interní kliniku.

Zde jsou v rámci pátrání po příčině renálního postižení zjištěny pozitivní parametry intravaskulární hemolýzy (schistocyty 0,5–0,8 %, lehce zvýšená laktátdehydrogenáza

[LDH] s max. hodnotou 6 mmol/l, snížený haptoglobin), senzibilizace erytrocytů autoprotilátkou imunoglobulinem G (IgG). Nadále trvá kolísavá trombocytopenie s min. hodnotou $60 \times 10^9/l$ a anémie. Byla proto vyslovena suspekce na trombotickou mikroangiopatii nebo systémovou imunopatologii. S ohledem na opakovaně normální hodnotu ADAMTS13 byla vyloučena trombotická trombocytopenická purpura (TTP). Jelikož se během hospitalizace objevily i průjmy, byl vylučován i typický hemolyticko-uremický syndrom (HUS). Z imunologických odběrů byla zjištěna snížená hodnota C3 složky komplementu (s minimem 0,34 g/l) a pozitivní hodnoty antinukleárních protilátek (ANA), ostatní parametry včetně protilátek proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů (ANCA) a anti-ds-DNA byly v normě. Proteinurie byla typizována jako glomerulární, převážně neselektivní, kvantifikována na 1,5 g/24 h. Doplněné zobrazovací metody (ultrazvuk, výpočetní tomografie [CT]) potvrzují anasarku, je popsána vyšší echogenita a šíře parenchymu normálně velkých ledvin jako známka akutní afekce, dále vyšší echogenita jaterního parenchymu a splenomegalie, která je hodnocena jako projev portální hypertenze. Při echokardiografii je popsána středně významná aortální regurgitace na degenerativně změněné chlopni, jinak je nález nesuspektní. Nemocnému bylo doporučeno provedení renální biopsie, výkon však i přes opakované vysvětlení

významu odmítl. V dalším průběhu jsou renální parametry i hodnoty krevního obrazu stabilní až mírně zlepšené. V etiopatogenezi anémie a trombocytopenie je s ohledem na splenomegalii a anamnestický ethylismus mj. zvažována portální hypertenze při chronické jaterní lézi, která ale nemá jiné klinické ani laboratorní projevy. Klinický závěr bez znalosti renální biopsie není jednoznačný a neopravňuje nás k cílené léčbě. Nemocnému je nasazena antihypertenzní terapie a kyselina acetylsalicylová (ASA) a je propuštěn se stanovenými termíny nefrologické a hematologické kontroly.

Ty však pacient neabsolvoval, jak později uvádí, z ekonomických důvodů neužíval předepsané léky a za osm měsíců, tj. v listopadu 2024, je znovu přijat na neurologii pro bolesti hlavy, mírnou dysartrii a projevy centrální parézy *nervus facialis* vpravo, které se objevily po prochladnutí. Na základě CT vyšetření je stav hodnocen jako ischemická CMP v povodí levostranné karotické arterie, je zobrazeno i drobné subarachnoidální krvácení vlevo frontodorzálně, na magnetické rezonanci (MR) jsou patrné vícečetné drobné okrsky akutní a subakutní ischemie. Není indikována cévní intervence. Laboratorně se nemocný opět prezentuje anémií a pouze hraniční trombocytopenií, hodnota S-krea je 224, posléze 373 $\mu\text{mol/l}$. Nemocný znovu odmítá provedení indikované renální biopsie, a proto není dále vyšetřován, opět je doporučeno sledování na nefrologii.

O měsíc později je pacient po ambulantní kontrole přijat na lůžko interní kliniky pro progredující námahovou dušnost New York Heart Association (NYHA) III, udává i občasné noční zimnice a pokles diurézy. Trvá anémie (Hb 80 g/l) a hraniční trombocytopenie, renální parametry jsou spíše zlepšené (S-krea 130–150 $\mu\text{mol/l}$), nadále je přítomna erytrocyturie a proteinurie středního stupně. Je zjištěna pozitivita kryoglobulinů a antifosfolipidových protilátek, v tuto chvíli bez jasných projevů antifosfolipidového syndromu. Pro dušnost a těž klinicky nově zjištěný šelest v Erbově bodě je opakováno echokardiografické vyšetření, kde je nyní popisována až významná aortální regurgitace na trojicpé aortální chlopni a možné vegetace. Nemocný konečně souhlasí s provedením renální biopsie. V biopsii je diagnostikována nekrotizující glomerulonefritida se srpkami různého stáří a se sklerotizacemi. Jsou patrné obliterace některých hilových arterií emboly, které velmi pravděpodobně odpovídají mikroembolizacím při suspektní endokarditidě. V intersticiu je přítomna fokální reaktivní zánětlivá celulizace a fibróza v rozsahu 20–30 %. Hodnota C-reaktivního proteinu (CRP) je po celou dobu v normě nebo lehce zvýšená, do 20–30 mg/l. Opakované (7×) vyšetření hemokultur je vždy negativní, a proto je stav ve spolupráci s týmem infekční endokarditidy i přes jisté názorové neshody uzavřen jako aseptická endokarditida a není indikována antibiotická

léčba ani kardiochirurgický výkon. Ke stávající terapii ASA je nasazena antikoagulační léčba apixabanem.

O další tři měsíce později je k nám nemocný znovu přeložen, tentokrát z jiné pražské nemocnice, kde byl krátce hospitalizován pro hematomezi bez průkazu krvácení do gastrointestinálního traktu, bolesti hlavy a zmatenost. Nemocný je tentokrát již značně schvácený, kachektický, udává velkou únavu a slabost a také febrilní špičky v posledních dnech. Koncentrace kreatininu v séru jsou při horní hranici normy, trvá mikroskopická hematurie, proteinurie. Hodnota CRP je tentokrát vysoká, kolem 200 mg/l. V hemokulturách jsou zachyceny různé patogeny (streptokoky, stafylokoky, enterokoky) a echokardiograficky je patrná progresivní nálezu s jasnými známkami endokarditidy, destrukcí aortální chlopně a známkami šíření infekce na kořen aorty. Nemocný je přeložen na kardiologickou kliniku a je zahájena parenterální antibiotická (ATB) terapie vankomycinem a tazocinem. V rámci širokého pátrání po infekčním agens je odeslána sérologie na bartonelu s nálezem vysokého titru IgM, následné vyšetření polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) potvrzuje infekci bakterií *Bartonella quintana*. Antibiotická terapie je konvertována na rifampicin a doxycyklin a nemocný je opakovaně prezentován kardiochirurgům. K výkonu je ovšem nejprve kontraindikován pro celkově špatný stav a operačně komplikovaně řešitelný nález. Je zahájena komplexní terapie včetně parenterální výživy a psychosociální podpory, stav nemocného se v průběhu měsíce částečně lepší, a nakonec je schválen ke kardiochirurgickému výkonu. Ten proběhl na Klinice kardiologie FNKV, destruovaná chlopně byla nahrazena biologickou protézou. Vyšetření chlopně potvrzuje infekci *B. quintana*. Časné pooperační období komplikuje krvácení do perikardu s rozvojem srdeční tamponády a nutností operační revize. Dále je již průběh nekomplikovaný. ATB terapie pokračuje v celkové délce šesti týdnů. Po dvouměsíčním pobytu na kardiologii následuje ještě pětítýdenní pobyt v léčebně dlouhodobě nemocných (LDN), kdy nemocný postupně obnovuje síly, hojí se operační rána, s pomocí paliativního a podpůrného týmu se daří i propojit nemocného s rodinou, se kterou v minulosti ztratil kontakt, a nastítnit řešení jeho neutěšené socioekonomické situace. Kontrolní echokardiografické nálezy jsou velmi příznivé s dobrou funkcí bioprotézy, opakované hemokultivace negativní, CRP nízké. Renální parametry jsou dále s klesající tendencí, poslední známá hodnota S-krea je 96 $\mu\text{mol/l}$. Močový sediment ani jiné renální parametry nebyly v posledních třech měsících během hospitalizace na kardiologii a v LDN vyšetřeny, a tak se na nemocného těšíme v naší nefrologické ambulanci, kam je objednáán.

KOMENTÁŘ

Bartonella quintana, dříve označovaná jako Rochalimaea quintana, je patogenní aerobní gramnegativní bakterie přená-

šená hlavně vši šatní,¹ byly ale zaznamenány i případy přenosu vši dětskou.² Výskyt je typický pro prostředí s nižšími hygienic-

kými standardy, zejména v rozvojových zemích, v rozvinutých zemích pak hlavně mezi lidmi žijícími v chudobě a bezdomovci. Vysoký výskyt je dnes popisován v některých státech Afriky.^{1,3,4} První popis lidského onemocnění způsobeného *B. quintana* byl hlášen v roce 1915 mezi vojáky první světové války, kdy bakterie způsobovala recidivující horečnaté onemocnění známé jako zákopová horečka. O osmdesát let později byla *B. quintana* určena jako příčina kultivačně negativní endokarditidy u bezdomovců a HIV pozitivních pacientů, první případy byly publikovány v roce 1993.^{5,6} V roce 2023 byla pozitivní sérologie bartonely přidána jako jedno z hlavních kritérií pro diagnostiku infekční endokarditidy.⁷ Mezi příznaky bartonelové infekce a endokarditidy je také uváděna anémie a splenomegalie.

Literární údaje nejsou četné a popisovány jsou spíše jednotlivé případy. K tomu výrazně přispívá složitější diagnostika, neboť *B. quintana* je intraerytrocytární bakterie, kterou běžná pětidená hemokultivace nezachytí, a k potvrzení nákazy jsou třeba molekulární a sérologické techniky nebo prodloužená kultivace s použitím specializovaných metod pro identifikaci.¹ *Bartonella quintana* často způsobuje subakutní až chronickou bakteriemii, a proto mohou nastat časové prodlevy mezi akutní infekcí a manifestním onemocněním, případně úmrtím souvisejícím s onemocněním. Endokarditida se může projevit měsíce až roky po počáteční infekci.^{1,3} Projevy bartonelové infekční endokarditidy navíc mohou být mitigovalé nebo netypické, často chybějí horečky a onemocnění se může prezentovat extrakardiálními příznaky. Recentní přehledná práce analyzuje 167 nalezených kazuistických případů ze 40 zemí. Dvaadvacet procent nemocných mělo příznaky srdečního selhání, jen 39 % teploty. Ve 26 % byla manifestací tromboembolická příhoda, nejčastěji do sleziny nebo mozku. Průměrný čas mezi prvními symptomy a stanovením diagnózy činil 5,1 měsíce, diagnostika byla většinou sérologická nebo molekulární, leckdy až z odstraněné chlopně, jen v 15 % byla pozitivní hemokultivace. Renální postižení bylo popsáno u 13,2 % nemocných, 98 % pacientů nakonec podstoupilo náhradu chlopně. Celková mortalita dosahovala 9,6 %.⁸

I našeho pacienta přivedly do nemocnice extrakardiální příznaky ve formě cévní mozkové příhody. Teploty ani jiné potíže neudával. Byl bylo k vyloučení možné embolizace vstupně provedeno echokardiografické vyšetření, suspekce na endokarditidu nevyvstala, popsány byly pouze degenerativní změny aortální chlopně. K překladi na interní kliniku a k dalšímu pátrání tak vedly právě známky (spíše akutního) poškození ledvin nejasné etiologie v kombinaci s anémií a trombocytopenií. Bylo proto logicky pomýšleno především na různé formy trombotické mikroangiopatie nebo imunopatologie včetně kupříkladu atypického systémového lupus erythematoses (SLE). Dostupné nálezy však nepodpořily žádnou ze zvažovaných diagnóz jednoznačně a situaci zkomplikovala non-compliance pacienta, který odmítal indikované provedení renální biopsie. Je pravděpodobné, že pokud by biopsie byla realizována, nález a intenzivnější pátrání po zdroji embolizace by mohly vést ke správné diagnóze již během úvodní hospitalizace. Takto se propuštěný nemocný vrátil s odstupem s příznaky nové CMP a posléze s příznaky srdečního selhání.

Akutní i chronické poškození ledvin je u pacientů s infekční endokarditidou běžně popisováno. Může mít různé mechanis-

my, imunologické i neimunologické. V našem případě se daří doplnit biopsii ledviny až s odkladem a výsledek je pro určení renální i celkové diagnózy klíčový. Diagnostika postižení ledvin při endokarditidě je v biopsiích ledvin velmi pleomorfni a komplikovaná. V nadpoloviční většině je manifestací infekční endokarditidy v biopsiích ledvin glomerulární nefropatie (GN) se srpkami obvykle s C3 pozitivitou v mezangiu a variabilní detekcí imunoglobulinů. Proto diferenciální diagnostiku představují především ANCA pozitivní GN/vaskulitidy. Navíc většina pacientů s infekční endokarditidou má současně pozitivní ANCA protilátky, častěji PR3, někdy PR3 i proti myeloperoxidáze (MPO).⁹ Protože obě afekce sdílejí morfologii nekrotizující GN se srpkami, která je na úrovni morfologie prakticky neodlišitelná, jsou často klíčem k definitivní diagnóze komplexní klinická a laboratorní vyšetření. V našem případě byla sérologie ANCA negativní a imunofluorescence s C3 pozitivitou v mezangiu a minimální pozitivitou IgM nepatří do obrazu ANCA pozitivních vaskulitid, což spolu s klinickými daty vedlo k diagnóze nekrotizující GN se srpkami různého stáří velmi suspektní jako projev konsektivních mikroembolizací při endokarditidě.

Vedle nekrotizující GN se srpkami se přibližně u 30 % pacientů s postižením ledvin při infekční endokarditidě uvádí různý stupeň proliferace, která může být pouze mezangiální nebo endokapilární, izolovaně nebo v kombinaci a také rozsahem může být fokální nebo difúzní. Podobně pestré jsou i výsledky imunofluorescence (IF), kdy nejčastější je pozitivita C3 v mezangiu, buď izolovaná, nebo spolu s nižší intenzitou některého imunoglobulinu, nejčastěji IgM. Také v ultrastruktuře se mohou depozita nacházet prakticky v jakékoli lokalitě nebo může být ultrastruktura zcela bez depozit.

U našeho pacienta dominoval nález embolických nekróz a srpků různého stáří spolu se sklerotizacemi. To bývá popisováno spíše v pokročilých stádiích nebo autopsiích, a nález tak odpovídá tomu, že biopsie byla provedena až při déle trvajícím onemocnění. I přes nález z renální biopsie a současnou přítomnost vegetací na chlopni se však definitivní diagnóza a záchyt infekčního původce z výše uvedených důvodů daří až za další tři měsíce, tedy v podstatě rok od primární manifestace.

Postižení ledvin při infekční endokarditidě způsobené přímo bakterií *B. quintana* je v literatuře popisováno jen ojediněle. Kazuistika 55letého bezdomovce s prokázanou bartonelovou endokarditidou popisuje selhání ledvin (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] 12 ml/min/1,73 m²) s nefrotickou proteinurií (3,6 g/den) a následně histologický obraz fokálně proliferativní GN s ojedinělými srpkami a intersticiální zánětlivou celulizací, kdy došlo k obnově funkce ledvin po půlroční terapii antibiotiky v kombinaci s prednisonem.¹⁰

Postižení ledvin u nemocných s infekční endokarditidou obecně zhoršuje jejich prognózu. Práce věnující se tomuto tématu však většinou porovnávají (a to zpravidla jen retrospektivně) pacienty s akutním poškozením ledvin (AKI) vs. bez AKI¹¹ a není rozlišeno, zda jde o glomerulonefritidu, nebo AKI jiné etiologie, např. v rámci septického stavu. Ve výše uvedené metaanalýze kazuistik nemocných s endokarditidou způsobenou *B. quintana*⁸ je mortalita nemocných s renální dysfunkcí 37,5 % vs. 9,7 % v celém souboru ($p = 0,026$).

LITERATURA

1. Foucault C, Brouqui P, Raoult D. *Bartonella quintana* characteristics and clinical management. *Emerg Infect Dis J* 2006;12:217–223.
2. Hammoud A, Louni M, Fenollar F, et al. *Bartonella quintana* transmitted by head lice: an outbreak of trench fever in Senegal. *Clin Infect Dis* 2023;76:1382–1390.
3. Shepard Z, Barahona LV, Montalbano G, et al. *Bartonella quintana* infection in people experiencing homelessness in the Denver metropolitan area. *J Infect Dis* 2022;226:S315–S321.
4. Boodman C, Wuerz T, Lagace-Wiens P. Endocarditis caused by *Bartonella quintana*, the causative agent of trench fever. *Can Med Assoc J* 2021;193:E296–E299.
5. Spach DH, Callis KP, Paauw DS, et al. Endocarditis caused by *Rochalimaea quintana* in a patient infected with human immunodeficiency virus. *J Clin Microbiol* 1993;31:692–694.
6. Jackson LA, Spach DH. Emergence of *Bartonella quintana* infection among homeless persons. *Emerg Infect Dis* 1996;2:141–144.
7. Fowler VG Jr, Durack DT, Selton-Suty C, et al. The 2023 Duke-ISCVID criteria for infective endocarditis: updating the modified Duke criteria. *Clin Infect Dis* 2023;77:518–526.
8. Boodman C, Gupta N, Nelson CA, van Griensven J. *Bartonella quintana* Endocarditis: A Systematic Review of Individual Cases. *Clin Infect Dis* 2024;78:554–561.
9. Takata T, Mae Y, Sugihara T, Isomoto H. Infective Endocarditis-Associated Glomerulonephritis: A Comprehensive Review of the Clinical Presentation, Histopathology, and Management. *Yonago Acta Med* 2022;65:1–7.
10. Raybould JE, Raybould AL, Morales MK, et al. *Bartonella* Endocarditis and Pauci-Immune Glomerulonephritis. A Case Report and Review of the Literature. *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md)* 2016;24:254–260.
11. Ai SX, Feng X, Sun K, et al. Outcomes of patients with infective endocarditis-associated acute kidney injury: a retrospective cohort study. *Clin Kidney J* 2024;18:sfae382.