

ROMATOLOJİK BULGULARLA SEYREDEN, YÜKSEK DÜZEY AMİNOGLİKOZİD DİRENCİ GÖSTEREN *ENTEROCOCCUS FAECALIS* VE METİSİLİNE DİRENÇLİ KOAGÜLAZ-NEGATİF STAFİLOKOKUN ETKEN OLDUĞU ENFEKTİF ENDOKARDİT OLGUSU*

INFECTIVE ENDOCARDITIS DUE TO HIGH LEVEL AMINOGLYCOSIDE RESISTANT *ENTEROCOCCUS FAECALIS* AND METHICILLIN RESISTANT COAGULASE-NEGATIVE STAPHYLOCOCCI PRESENTING WITH RHEUMATIC MANIFESTATIONS

Nihal PİŞKİN¹, Deniz AKDUMAN¹, Hande AYDEMİR¹, Güven ÇELEBİ¹,
Nefise ÖZTOPRAK¹, Elif AKTAŞ²

¹ Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak. (nihal_piskin@yahoo.com)

² Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak.

ÖZET

Klinik belirti ve bulguları çok geniş olan enfektif endokardit (EE), nadiren romatolojik bulgularla seyredebilmektedir. Yüksek düzey aminoglikozidlere dirençli enterokokların etken olduğu EE tedavisi, bakterisidal etkili kombinasyonların olmaması nedeniyle ciddi bir sorundur. Bu raporda, lökositoklastik vaskülit ve hızlı ilerleyen glomerülonefrit şeklinde seyreden, yüksek düzey aminoglikozidlere dirençli (YDAD) *Enterococcus faecalis* ve metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilocok (MR-KNS) etkenli bir EE olgusu sunulmuştur. Kırk sekiz yaşında kadın hasta, halsizlik ve alt ekstremitelerinde purpurik döküntü şikayetiyle hastanemize başvurmuştur. Gelişinde ateşi ve lökositozu olmayan hastanın, cilt biyopsisinde lökositoklastik vaskülit saptanmış ve steroid tedavisi başlanmıştır. İzleminin 12. gününde hızlı ilerleyen glomerülonefrit gelişen, plazmaferes ve hemodiyaliz desteği alan hastanın yapılan transtorasik ekokardiyografisinde mitral kapakta 1 x 1.5 cm vejetasyon saptanmıştır. EE ön tanısıyla vankomisin ve gentamisin tedavisi başlanan hastanın tüm kan kültürlerinde YDAD *E. faecalis* ve iki kan kültüründe ek olarak MR-KNS üremiştir. Tedavisi vankomisin ve ampisilin olarak düzenlenen hastanın, tedavi sonrası kan kültürlerinde üreme saptanmamış, ateşi olmamış, böbrek fonksiyonları düzelmiş ve tedavisinin 20. gününde tekrarlanan ekokardiyografisinde vejetasyon boyutlarında küçülme saptanmıştır. İzleminin 42. günü yapılan ekokardiyografisinde ise yeni gelişen vejetasyon ile ileri mitral yetmezlik saptanmış ve hastaya mitral kapak replasmanı yapılmıştır. Antibiyotik tedavisi toplam 12 haftaya tamamlanan hasta şifa ile taburcu edilmiştir. Sonuç ola-

* XIII. KLİMİK Kongresi (14-18 Mart 2007, Belek, Antalya)'nde poster olarak sunulmuştur.

rak EE, lökositoklastik vaskülit ve hızlı ilerleyen glomerülonefrit ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında düşünülmesi, etkin tedavi alternatiflerinin olmadığı YDAD enterokok etkenli EE'lerde en uygun tedavi yaklaşımın tanımlanabilmesi için klinisyenler tedavi deneyimlerini paylaşmalıdır.

Anahtar sözcükler: Enfektif endokardit, yüksek düzey aminoglikozid direnci, enterokok, lökositoklastik vaskülit, glomerülonefrit.

ABSTRACT

Infective endocarditis has variable clinical presentations and may present with rheumatologic manifestations. Infective endocarditis due to high level aminoglycoside resistant enterococci represents a severe therapeutic challenge as none of the currently recommended treatment regimens are bactericidal against these isolates. In this report, a case of infective endocarditis with double aetiology, high level aminoglycoside resistant *Enterococcus faecalis* together with methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci (MR-CNS), presenting with leukocytoclastic vasculitis and rapidly progressive glomerulonephritis, has been presented. A 48-years-old woman was admitted to our hospital with malaise and non-pruritic purpural rash on her lower extremities. On admission she had no fever or leukocytosis. Skin biopsy showed leukocytoclastic vasculitis and steroid therapy was started. On 12th day of admission rapidly progressive glomerulonephritis was diagnosed and she received plasmapheresis and haemodialysis support. Transthoracic echocardiography (TTE) demonstrated 1 x 1.5 cm vegetation on the mitral valve. An initial diagnosis of infective endocarditis was made and empirical treatment with vancomycin and gentamicin was started. All blood cultures yielded high level aminoglycoside resistant *E. faecalis* and additionally two of them yielded MR-CNS. Vancomycin was administered in combination with high dose ampicillin and repeated blood cultures taken after administration of ampicillin, revealed no growth. The patient remained afebrile, renal functions improved and a repeat TTE done on 20th day of ampicillin therapy showed waning of the vegetation. On 42nd day of treatment repeat TTE showed new vegetation on the mitral valve and severe valve insufficiency, so the patient was scheduled for mitral valve replacement. She was treated for 12 weeks with vancomycin and ampicillin and recovered successfully. In conclusion; infective endocarditis should be considered in the differential diagnosis of leukocytoclastic vasculitis and rapidly progressive glomerulonephritis. Physicians should document their treatment outcomes and experience with high level aminoglycoside resistant enterococcal infective endocarditis, which is a therapeutic challenge, so that the best therapeutic options can be identified.

Key words: Infective endocarditis, high level aminoglycoside resistance, enterococci, leukocytoclastic vasculitis, glomerulonephritis.

GİRİŞ

Enfektif endokardit (EE), çok farklı klinik belirti ve bulgularla ortaya çıkabildiğinden, ayırıcı tanısı, dolayısıyla da tedavisi oldukça kapsamlı ve güçtür¹. Yüksek düzey aminoglikozid direnci gösteren enterokokların etken olduğu EE'nin tedavisi ise ciddi bir sorundur. Bu olgularda geleneksel tedavi olan hücre duvarına etkili ajanlar ve aminoglikozid kombinasyonunun yerini alabilecek bakterisidal etkili antibiyotik kombinasyonu seçeneği halen yoktur ve sıklıkla kapak replasmanı gerekmektedir^{1,2}.

Bu raporda, lökositoklastik vaskülit ve hızlı ilerleyen glomerülonefrit şeklinde seyreden ve aminoglikozide yüksek düzey direnç gösteren *Enterococcus faecalis* ve metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilokok (MR-KNS) tarafından oluşturulan bir EE olgusu sunulmuştur. Olgumuz, atipik klinik seyrinin yanı sıra, ulaşılabildiği kadarıyla, ülkemizden bildirilmiş tek yüksek düzey aminoglikozid dirençli enterokok etkenli EE olgusu olması nedeniyle de önem taşımaktadır.

OLGU SUNUMU

Kırk sekiz yaşında kadın hasta, halsizlik ve alt ekstremitelerinde purpurik döküntü şikayetleriyle hastanemize başvurdu. Anamnezinde, altı aydır aralıklı ateş ve kütanöz vaskülit ataklarının, üç aydır da proksimal interfalangeal eklemlerde artrit şikayetinin olduğu; iki ay önce sol ayaktan apse drene edildiği ve antibiyotik tedavisi aldığı öğrenildi. Hastanın gelişinde; vücut ısı 37.1°C, kan basıncı 110/70 mmHg, nabız 90/dakika idi. Fizik muayenede splenomegali ve mitral odakta 3/6° şiddetinde sistolik üfürüm dışında patolojik bulgu yoktu. Laboratuvar bulguları; lökosit sayısı $4.4 \times 10^3/\text{mm}^3$, hemoglobin 9.5 g/dL, hematokrit %29.3, C-reaktif protein (CRP) 153 mg/L, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) 66 mm/saat, romatoid faktör (RF) 352 IU/mL olması dışında normaldi. Purpurik lezyonlardan yapılan cilt biyopsisinde lökositoklastik vaskülit saptandı ve steroid tedavisi başlandı. İzleminin 12. gününde, serum kreatinini 3.7 mg/dL ve üre değeri 231 mg/dL'ye yükselen, idrarda (+++) proteinüri ve (+++) hematüri saptanan hastaya hızlı ilerleyen glomerülonefrit tanısıyla, plazmaferes ve hemodiyaliz başlandı. Otoimmün belirteçlerden; anti-DNA, ANA, cANCA, pANCA, ENA SS-A ve ENA SS-B negatif; IgA, IgG ve IgM düzeyleri normal, C3c düzeyi 0.695 g/L (normal değer: 0.9-1.8 g/L) olarak bulundu. Transtorasik ekokardiyografide (TTE) mitral kapak arka yaprakçık üzerinde 1 x 1.5 cm boyutunda vejetasyon ve mitral yetmezlik saptandı. Hastadan dört set kan kültürü alındı ve EE ön tanısıyla ampirik olarak kreatinin klerensine göre vankomisin 1 x 1 g IV ve gentamisin 3 x 20 mg IV tedavisi başlandı. Kan kültürleri için BACTEC 9120 (BD Diagnostic Systems) sistemi kullanıldı. Hastanın tüm kan kültürlerinde *E. faecalis* ve iki kan kültüründe ek olarak MR-KNS üremesi oldu. Enterokok izolatları, safra varlığında üreme, eskülin hidrolizi, %6.5 NaCl toleransı ve pirolidonil arilamidaz (Oxoid, Basingstoke, UK) aktivitesi gibi geleneksel metotlarla birlikte API 20 Strep (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) ve MicroScan WalkAway Pos Combo Panel Tip1A (Dade Behring, West Sacramento USA) sistemleri kullanılarak tanımlandı. İzolatların antibiyotik duyarlılıkları "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" kriterlerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon metodu ve MicroScan WalkAway sistemi ile tespit edildi³. *E. faecalis* için minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK); penisilin 8 µg/mL, ampisilin 2 µg/mL, gentamisin > 2000 µg/mL, streptomisin > 2000 µg/mL, siprofloksasin > 2 µg/mL ve vankomisin < 2 µg/mL olarak saptandı. Nitrosefin testi (Becton Dickinson, USA) ile beta-laktamaz tespit edilmedi. Yüksek düzey aminoglikozid direncinin tespiti için CLSI kriterlerine uygun olarak gentamisin (120 µg) ve streptomisin (300 µg) diskleri ile disk difüzyon testi; buna ek olarak 500 µg/mL gentamisin ve 2000 µg/mL streptomisin içeren beyin-kalp infüzyon agar besiyerleri kullanılarak tarama testi yapıldı. Tarama testi için agar yüzeylerine 0.5 McFarland bulanıklığında hazırlanmış bakteri süspansiyonundan 10 µL inoküle edildi; 24 saatlik inkübasyon sonrasında besiyerinde bir koloniden fazla üreme gösteren izolatlar "dirençli" olarak tanımlandı. Tarama testi sonuçlarına göre izolatların yüksek düzey aminoglikozid direnci gösterdiği tespit edildi. Yüksek düzey aminoglikozid direnci; gentamisin ve streptomisin E-test (AB Biodisk, Solna, Sweden) ile bu iki antibiyotik için MİK değerlerinin > 1024 µg/mL bulunması ile doğrulandı. Hastanın almakta olduğu gentamisin kesildi ve tedavisi kreatinin klerensine göre, vankomisin 1 x 1 g ve ampisilin 6 x 1.5 g olarak düzenlendi.

Tedaviye ampisilin eklendikten sonra alınan kan kültürlerinde üreme olmadı. Tedavinin 20. gününde tekrarlanan TTE'de vejetasyon boyutlarında küçülme (1.2 x 0.9 cm) saptandı. Hastanın izleminde ateşi olmadı, böbrek fonksiyonları ve purpurik lezyonları düzeldi, steroid tedavisi kesildi ve antibiyotik dozları vankomisin 2 x 1 g ve ampisilin 6 x 2 g olacak şekilde artırıldı. İzleminin 42. gününde yapılan TTE'de ise; 2 x 1 cm ve 1.8 x 0.6 cm'lik iki vejetasyon, ileri mitral yetmezlik ve sol atriyal dilatasyon saptandı. Bu dönemde de afebril olan ve alınan kan kültürleri steril olan hastaya mitral kapak değişikliği yapıldı. Çıkarılan kapağın kültüründe üreme olmadı. Antibiyotik tedavisine toplam 12 hafta olacak şekilde, operasyon sonrası 20 gün daha devam edilerek hasta şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

EE, çok farklı klinik belirti ve bulgularla seyredebilen nadir bir hastalıktır. Ateş, EE'nin değişmez bulgularından biridir ancak %5-10 olguda görülmeyebilir¹. EE seyrinde saptanan renal bulgular hematüri ve proteinüri olup, renal tutulum %18-25 oranında bildirilmektedir⁴. Glomerülo nefrit ve böbrek yetmezliği nadirdir⁴. EE olgularındaki glomerülo nefrit; hipokomplementemi, dolaşan immün kompleksler ve glomerüler bazal membranda kompleman ve granüler immünglobulin birikimleri ile karakterize immünolojik bir durumla ilişkilidir¹. Bu hastalarda EE'nin antibiyotiklerle tedavisi, dolaşan immün komplekslerin kaybolması ve renal fonksiyonların düzelmesi ile sonuçlanmaktadır^{1,4}. Hastamızda renal biyopsi yapılamamıştır, ancak antibiyotik tedavisi başlanıncaya kadar renal fonksiyonlarda düzelme sağlanamaması bu durumu desteklemektedir.

Peteşi, splinter hemoraji ve Osler nodülleri, vaskülit veya periferik emboliye sekonder gelişen EE'nin kütanöz bulgularıdır¹. Lökositoklastik vaskülit ise EE olgularında nadiren bildirilmektedir^{5,6}. Bizim olgumuzda olduğu gibi konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen vaskülit olgularında, EE gibi altta yatan bir enfeksiyöz durumun varlığı araştırılmalıdır.

Olgumuz atipik klinik seyrinin ve güç tanı konmasının yanında, etken olan YDAD enterokoklar için, hiçbir antibiyotik kombinasyonunun bakterisidal etkinliğinin olmaması yönüyle de tartışmalıdır^{1,2}. Hayvan modellerinde yapılan YDAD enterokok etkenli pek çok deneysel EE çalışmasında, tedavide penisilin ve/veya ampisilinin yüksek dozlarının etkin olduğu gösterilmiştir^{2,7,8}. Bu deneysel çalışmalardan başka, Jones ve arkadaşları⁹ YDAD *E. faecalis* etkenli bir EE olgusunu dört haftalık yüksek doz ampisilin ile başarıyla tedavi ettiklerini bildirmişlerdir. Enterokoklara karşı ampisilin, in vitro olarak vankomisin-den daha güçlü bakterisidal aktivite göstermekle birlikte¹⁰, vankomisin tek başına betalaktamaz üreten YDAD enterokoksik EE tedavilerinde kullanılabilmektedir^{2,11}.

Hücre duvarına etkili ajanların kombinasyonunun, YDAD enterokok suşlarında bakterisidal aktiviteyi artırdığı da rapor edilmektedir^{12,13}. Anthony ve arkadaşlarının¹⁴ çalışmasında, YDAD *E. faecalis* etkenli bir EE olgusu, ampisilin, vankomisin ve imipenem kombinasyonu ile başarıyla tedavi edilmiştir¹⁴. Olgumuza yüksek doz ampisilin ve vankomisin kombinasyonu, benzer şekilde artmış bakterisidal aktivite sağlamanın yanında, kan kültürlerinde izole edilen MR-KNS için de verilmiştir. KNS'ler erken dönem prostetik kapak

endokarditlerinin en sık etkenidir, ancak doğal kapak endokarditlerinde nadiren etken olarak saptanmaktadır¹. KNS etkenli EE, genellikle apse, yara veya kateter gibi ciltten kaynaklanan bakteremilerle ilişkilidir¹⁵. Doğal kapak EE'lerinde sıklıkla metisiline duyarlı KNS'ler etken olurken; antibiyotik kullanımı ve hastanede yatış öyküsü, antimikrobiyal direnç için risk faktörleridir^{1,15}. Bizim olgumuzda da, sol ayakta drenaj, antibiyotikle tedavi edilen apse ve hastanede yatış öyküsü mevcuttur. Olgumuzda iki kan kültüründe *E. faecalis*'e ek olarak MR-KNS üremiş ve EE etkeni olarak ekarte edilememiştir.

YDAD enterokok etkenli EE'lerin en uygun tedavi süresi bilinmemekle birlikte, 8-12 haftalık uzun dönem tedaviler önerilmektedir^{1,2}. Bizim hastamıza da 12 haftalık tedavi uygulanmıştır. YDAD enterokok etkenli EE ile ilgili pek çok olguda başarılı tedavi için kapak değişikliğinin gerekliliği bildirilmiştir. Kapak değişikliği için endikasyonlar karmaşık olup; hastanın tıbbi durumu, antibiyotik tedavisinin in vivo etkinliği, hastanın tedaviye yanıtı, tedavi sonrası relaps durumu ve kapakta mekanik olarak yetmezlik varlığı ile ilişkilidir^{1,9}. Olgumuzda, başlangıçta enfeksiyon parametreleri normale dönmüş, kan kültürlerinde üreme saptanmamış ve vejetasyon boyutlarında küçülme belirlenmiş olmakla birlikte, altı haftalık antibiyotik tedavisinin sonunda ileri kapak yetmezliği ve sol atriyumda dilatasyon ile birlikte yeni bir vejetasyon saptanmış ve kapak değişikliği yapılmıştır.

Sonuç olarak, klinik seyri çok farklı olabilen EE olgumuzda olduğu gibi lökositoklastik vaskülit ve/veya glomerülo nefrit ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Tedavisi ciddi bir sorun olan YDAD enterokok etkenli EE konusunda klinisyenlerin tedavi sonuçlarını ve deneyimlerini paylaşması gerektiğini ve böylece en uygun tedavi yaklaşımının tanımlanabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Fowler VG, Scheld WM Jr, Bayer AS. Endocarditis and intravascular infections, pp 975-1022. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2005, 6th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia.
2. Eliopoulos GM. Aminoglycoside resistant enterococcal endocarditis. Infect Dis Clin North Am 1993; 7: 117-33.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 16th Informational Supplement. CLSI Document M100-S16. 2006. CLSI, Wayne, PA.
4. Demin AA, Drobysheva VP. Kidney involvement in infectious endocarditis (hematuria). Ter Arkh 1991; 63: 121-5.
5. Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA, Llorca J, et al. Rheumatic manifestations of infective endocarditis in non-addicts. A 12-year study. Medicine (Baltimore) 2001; 80: 9-19.
6. Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA. Bacterial infection presenting as cutaneous vasculitis in adults. Clin Exp Rheumatol 1999; 17: 471-3.
7. Tight RR. Ampicillin therapy of experimental enterococcal endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1980; 18: 307-10.
8. Thauvin C, Eliopoulos GM, Willey S, Wennersten C, Moellering RC Jr. Continuous-infusion ampicillin therapy of enterococcal endocarditis in rats. Antimicrob Agents Chemother 1987; 31: 139-43.
9. Jones BL, Ludlam HA, Brown DF. High dose ampicillin for the treatment of high-level aminoglycoside resistant enterococcal endocarditis. J Antimicrob Chemother 1994; 33: 891-2.
10. Cercenado E, Eliopoulos GM, Wennersten CB, Moellering RC Jr. Influence of high-level gentamicin resistance and beta-hemolysis on susceptibility of enterococci to the bactericidal activities of ampicillin and vancomycin. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 2526-8.

11. Hindes RG, Willey SH, Eliopoulos GM, et al. Treatment of experimental endocarditis caused by a beta-lactamase-producing strain of *Enterococcus faecalis* with high-level resistance to gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1019-22.
12. Antony SJ, Matherin P, Stratton C. Increased bactericidal activity as documented by serum bactericidal titers for a triple combination of cell wall active agents against gentamicin-resistant enterococci. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 401-3.
13. Brandt CM, Rouse MS, Laue NW, Stratton CW, Wilson WR, Steckelberg JM. Effective treatment of multidrug-resistant enterococcal experimental endocarditis with combinations of cell wall-active agents. *J Infect Dis* 1996; 173: 909-13.
14. Antony SJ, Ladner J, Stratton CW, Raudales F, Dummer SJ. High-level aminoglycoside-resistant *Enterococcus* causing endocarditis successfully treated with a combination of ampicillin, imipenem and vancomycin. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 628-30.
15. Etienne J, Eykyn SJ. Increase in native valve endocarditis caused by coagulase negative staphylococci: an Anglo-French clinical and microbiological study. *Br Heart J* 1990; 64: 381-4.