

# Evoluție severă cu multiple determinări septice la un pacient diagnosticat cu infecție cu *Streptococcus gallolyticus*

Marilena Constantin<sup>1</sup>, Mădălina Neața<sup>1</sup>, Liliana Ștefan<sup>1</sup>, Eliza Acatrinei<sup>1</sup>, Aurelia Bumbu<sup>2</sup>, Mihai Enyedi<sup>1</sup>, Maria Nica<sup>1</sup>, Cristina Voinea<sup>1</sup>, Petre Calistru<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fundația "Dr. Victor Babeș", București, România

<sup>2</sup>Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale "Dr. Victor Babeș", București, România

## REZUMAT

*Streptococcus gallolyticus*, membru al grupului *Streptococcus bovis* (streptococ de grup D) colonizează tubul digestiv al păsărilor, animalelor rumegătoare și om (2,5-15%). Este descrisă în literatură asocierea bacteriemiei cu *Streptococcus gallolyticus* cu tumori colonice și manifestări extracolice (endocardită bacteriană, osteomieliță vertebrală, discită, colangite, tumori pulmonare, ovariene).

Raportăm cazul unui pacient în vârstă de 60 ani, sex masculin, caucazian, la care infecția cu *Streptococcus gallolyticus* identificată prin hemocultură a avut ca primă manifestare osteomieliță vertebrală. S-au identificat leziuni la nivelul valvei aortice (endocardită bacteriană), arterei politee dreapta (tromboză diagnosticată prin ecografie Doppler artere, angio CT membre pelvine), genunchi drept (artrită). Deși evoluția a fost favorabilă din punct de vedere clinic (afebrilitate, ameliorarea durerii lombare) și biologic (scăderea leucocitozei, a sindromului inflamator, hemoculturile ulterioare au fost negative) repetarea investigațiilor imagistice la 30 zile și la 45 zile au arătat insuficiență aortică severă ce a necesitat intervenție chirurgicală pentru înlocuire de valvă aortică efectuată la 2 luni de la diagnostic. Leziunile de la nivelul coloanei vertebrale, arterei poplitee s-au ameliorat după 2 luni de tratament antibiotic. Colonoscopia efectuată la 6 săptămâni de la diagnostic a arătat prezența polipilor colonici – posibilă poartă de intrare pentru *Streptococcus gallolyticus*.

Cazul prezentat demonstrează debutul silențios al infecției cu *Streptococcus gallolyticus*, evoluția ulterioară severă din cauza multiplexelor determinări septice și atrage atenția asupra necesității efectuării explorărilor digestive (endoscopie digestivă superioară, colonoscopie) la pacienții diagnosticați cu acest tip de infecție.

**Cuvinte cheie:** Infecție cu *Streptococcus gallolyticus*, osteomieliță vertebrală, endocardită, tromboză

## INTRODUCERE

*Streptococcus gallolyticus*, membru al grupului *Streptococcus bovis* (streptococ de grup D) este un microorganism oportunist care colonizează tubul digestiv al păsărilor, animalelor rumegătoare și om, și care în prezența unor factori favorizanți (leziuni colonice incipiente) produce bacteriemie cu determinări septice multiple. Infecția cu *Streptococcus gallolyticus* se asociază

cu neoplasme gastrointestinale (polipi și carcinome de colon) diagnosticate de obicei după episoade de endocardită și răspunde la tratamentul cu Penicilină (5).

Datele din literatura de specialitate arată că 25-80% din pacienții cu *S. bovis* au tumori colorectale, 18-62% din pacienți au asociat endocardită bacteriană și neoplasm de colon, 94% din bacteriemii cu *S. bovis* care au asociat tumori colorectale au aparținut biotipului 1 (*Streptococcus gallolyticus*) (1).

Corresponding author:

Marilena Constantin

E-mail: marilena.constantin@cdt-babes.ro

Article History:

Received: 11 August 2016

Accepted: 28 August 2016

În 1951 Mc Coy și Mason sugerează relația dintre carcinomul de colon și endocardita infecțioasă, iar în 1974 se recunoaște asocierea dintre *S. bovis* și neoplasmul colorectal (1).

Manifestările extracolice cele mai frecvente au fost osteomielita, discita și abcese de gât (1).

Sunt descrise în literatură posibile mecanisme prin care *Streptococcus gallolyticus* este implicat în apariția cancerului de colon și endocarditei bacteriene: inflamația cronică, stimularea angiogenezei, creșterea permeabilității vasculare, proliferare celulară necontrolată. *Streptococcus gallolyticus* posedă două elemente esențiale de virulență reprezentate de capsula polizaharidică și structurile de tip pili care îi conferă capacitate de traslocare paracelulară crescută, capacitate de ocolire a sistemului imun nespecific și rezistență față de sistemul complementului, ceea ce îi permite supraviețuirea în circulația sanguină și fixarea la nivelul endocardului cu formare de biofilm.

## STUDIUL DE CAZ

Pacient în vârstă de 60 de ani s-a prezentat la o evaluare medicală în ambulator cu durere lombară dreaptă intensă în iulie 2015. Anamneza a relevat astenie fizică și scădere ponderală de aproximativ 6-7 kg în ultimele 3-4 luni. Din istoricul medical se rețin un episod de anita în iunie 2015, episod de diplopie în iunie 2015, infecție de tract urinar cu *E. Coli* pentru care a urmat tratament cu Zinnat în iunie 2015, ruptură de menisc stâng operată în urmă cu 20 ani. Pacientul este fumător 10-15 țigări de foi de 20 ani, consumă alcool ocazional.

Din antecedentele heredocolaterale reținem: mama decedată la 77 de ani cu neoplasm intestinal, tata decedat la 92 de ani cu tumoră pulmonară, sora decedată cu leucemie.

Clinic la prezentare s-au constatat pacient cu exces ponderal (T=187 cm; G=100 kg; BMI=28,7 kg/m<sup>2</sup>), cu stare generală medie, tegumente și mucoase palide, fără adenopatii palpabile; pulmonar – normal; AV=64/min, ritmic;

TA=100/70 mmHg; abdomen suplu, sensibil la palpate în flancul drept și lomba dreaptă.

Analizele efectuate au relevat neutrofilie L=9170/mm<sup>3</sup> (N=87,7%; lym=9,4%); sindrom inflamator (VSH=51 mm/h; fib=552 mg/dl; CRP=8,3 mg/dl; EPS: proteine totale=7,2 g/dl; alb=55,9%; alfa 1=4,3%; sideremie 65 mcg/dl; feritină serică 903 mcg/dl (20-290); CTF=219 mcg/dl (261-462); gamaglobuline=17,7%); FR pozitiv; splenomegalie (ecografie abdominală).

Se efectuează RMN coloană lombară care descrie modificări degenerativ productive ale coloanei vertebrale lombare; anterolistezis L5-S1; debord discal L4-L5 ce determină contact discoradicular cu rădăcinile L5 bilateral intracanalare; hernie de disc L5-S1 ce determină împreună cu anterolistezisul descris compresiunea rădăcinilor L5 bilateral la nivelul găurilor de conjugare.

Pentru episodul de diplopie se efectuează RMN cerebral (leziuni demielinizante nespecifice milimetrice dispuse subcortical frontal bilateral) și consult neurologic cu recomandare de ecografie Doppler transcranian.

Examenul clinic și investigațiile efectuate au orientat spre diagnosticul de: hernie de disc L5-S1; anterolistezis L5-S1; sindrom inflamator. Consulturile de specialitate și analizele efectuate au exclus alte cauze de sindrom inflamator (reumatică, hematologică, pulmonară, afecțiune a prostatei).

Sub tratament cu AINS și antialgic durerea persistă și apare stare febrilă motiv pentru care pacientul se internează.

Clinic la internare s-a constatat pacient cu stare generală medie, febril (38,3 grad. C); tegumente și mucoase normale colorate; fără adenopatii palpabile; pulmonar normal; AV=96/min, ritmic; TA=120/60 mmHg; artere pediculoase palpabile; abdomen suplu, mobil cu respirația, nedureros la palpate; orientat temporospatial; Laseque pozitiv la 70 grad.

Investigațiile efectuate la internare au indicat: leucocitoză (16.200/mcl) cu neutrofilie (86%) și limfopenie (7,4%); frotiul de sânge

periferic descrie la nivelul seriei leucocitare: nesegmentate 2%, neutrofile 88%, limfocite 6%, monocite 4% cu serie eritocitară cu aspect morfologic normal și macrotrombocite; trombocitopenie ( $141.000/\text{mm}^3$ ); sindrom inflamator (VSH=37 mm/h; fib=488 mg/dl; CRP 3,3 mg/dl) rare hematii și eritrocite în examenul sumar urină; urocultură sterilă.

Ecocardiografia la internare a relevat ventricul stâng nedilatat cu funcție sistolică globală și segmentară normale, disfuncție diastolică tip alterarea relaxării, regurgitare aortică ușoară, fără HTAP, fără imagini sugestive de vegetații la ecografia transtoracică. S-a recoltat hemocultură (Tabelul 1).

Persistența durerii la nivelul lombei drepte și a stării febrile au determinat repetarea RMN lombar (Fig. 1).

A doua zi de la internare pacientul descrie durere la nivelul gambei stângi în ortostatism cu ameliorare în clinostatism și în poziție antigravitațională. Recoltarea testului pentru D-dimeri care a fost intens pozitiv (3589 ng/ml), efectuarea de eco Doppler vene și artere membre inferioare și angio CT pentru membre pelvine stabilesc diagnosticul de tromboză de arteră poplitee stângă.

CT-ul de torace cu substanță de contrast a exclus tromboembolia pulmonară.

**Tabelul 1.**

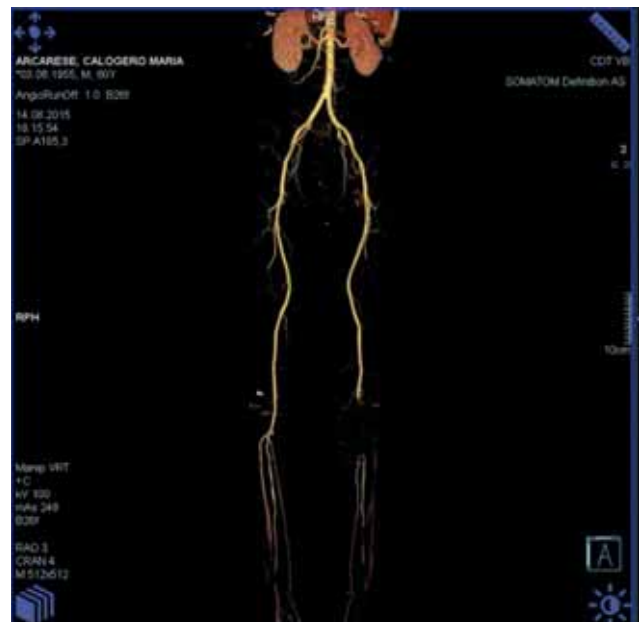
Benzylpenicili	CMI	interpretare
Benzylpenicili	$\leq 0.6$	S
Ampicillin	$\leq 0.25$	S
Cefotaxim	$\leq 0.12$	S
Ceftriaxon	$\leq 0.12$	S
Levofloxacin	4	I
Eritromicin	$\leq 0.12$	S
Clindamycin	$\leq 0.25$	S
Linezolid	$\leq 2$	S
Vancomycin	0.25	S
Tetracycline	$\geq 0.16$	R

- S-au recoltat hemoculturi care s-au pozitivat pentru *Streptococcus gallolyticus* la 4 zile de la internare.
- Antibiograma (standard difuzimetrică cantitativă cu determinare valori CMI (sistem automat VITEK 2C/ carduri de antibiogramă AST-ST01S și metoda E test).
- Conform standard CLSI 2015

Se inițiază tratament anticoagulant cu enoxaparină în doze terapeutice și se efectuează consult de chirurgie vasculară care recomandă terapie anticoagulantă cu heparină în doze terapeutice, arteriografie și consult de cardiologie intervențională pentru a decide oportunitatea unei revascularizări intervenționale. Nu s-a recomandat intervenție chirurgicală în urgență.



**Figura 1.** RMN lombar descrie un proces cu caracter inflamator la nivelul vertebrei L1



**Figura 2.** Angio CT pentru membre pelvine descrie artera poplitee stg. cu flux absent în porțiunea terminală la emergențele și porțiunile proximale ale arterelor tibiale anterioară, posterioară și fibulara până la unirea 1/3 sup. cu 2/3 inf. ale gambei cu minime calcificări



Evoluția sub tratament a fost favorabilă din punct de vedere clinic (pacient afebril, cu durere lombară ameliorată, cu remiterea durerii la nivelul gambei stângi și a fenomenelor inflamatorii la nivelul genunchiului stâng) și biologic (remiterea sindromului inflamator), dar ecocardiografiile transtoracică și transesofagiană repetate după 40 zile de tratament cu Penicilină descriu insuficiență aortică severă cu indicație de înlocuire de valvă aortică (Fig. 3).



**Figura 4.** RMN-ul de coloană lombară și bazin descrie modificări edematos inflamatorii localizate la nivelul discului intervertebral T12-L2 și platourilor vertebrale adiacente cu aspect IRM compatibil cu osteodiscita în ușoară progresie față de examinarea din 12.09.2015 precum și modificări de statică și degenerativ productive ale coloanei vertebrale lombare

RMN-ul de coloană lombară a arătat menținerea leziunilor vertebrale în ușoară progresie față de examinarea anterioară (Fig. 4).

RMN-ul de coloană lombară și bazin descrie modificări edematos inflamatorii localizate la nivelul discului intervertebral T12-L2 și platourilor vertebrale adiacente cu aspect IRM compatibil cu osteodiscita în ușoară progresie față de examinarea din 12.09.2015 precum și modificări de statică și degenerativ productive ale coloanei vertebrale lombare.

S-a menținut imaginea de tromb la nivelul arterei poplitee stânga.

Ecografia Doppler pentru artera poplitee stânga a fost repetată la 45 zile de spitalizare și nu a arătat modificări semnificative la nivelul trombusului.

În octombrie 2015 pacientul este internat la spitalul Niguarda – Milano unde s-a efectuat înlocuirea valvei aorte cu proteză biologică (NB: vegetații sterile la momentul intervenției chirurgicale) cu evoluție postoperatorie favorabilă. Colonoscopia efectuată la spitalul Niguarda a identificat doi polipi colonici și s-a practicat polipectomie (examen histopatologic în lucru).

Deasemenea s-a repetat ecografia Doppler arteră poplitee stânga care a arătat repermeabilizarea parțială a acesteia.



**Figura 5.** Leziuni T12-L5 compatibile cu osteodiscită ameliorate; imaginea T11 nemodificată

Ultimul RMN coloană lombară efectuat la 3 luni și 2 săptămâni de la inițierea tratamentului antibiotic arată ameliorarea leziunilor la nivelul coloanei lombare (Fig. 5).

## DISCUȚII

Cazul prezentat a constituit o problemă de diagnostic și tratament. Durerea lombară putea fi explicată prin modificările descrise la RMN-ul de coloană lombară, dar prezența sindromului inflamator, starea de astenie fizică și scăderea ponderală au impus efectuarea altor investigații care au relevat prezența factorului reumatoid pozitiv și a splenomegaliei. Apariția febrei a reprezentat un element cheie pentru diagnostic, asocierea acesteia cu lombalgia și sindromul inflamator determinând repetarea RMN-ului lombar cu stabilirea diagnosticului de osteomielită vertebrală. Consultarea literaturii de specialitate a arătat asocierea osteomielitei cu endocardita bacteriană. Al doilea element cheie a fost reprezentat de identificarea *Streptococcus gallolyticus* în hemocultură, fiind cunoscută în literatură asocierea acestuia cu endocardită bacteriană. Cunoașterea datelor din literatură a determinat inițierea protocolului de tratament pentru endocardită bacteriană înainte de a stabili diagnosticul de certitudine ulterior ecografia transesofagiană confirmând prezența vegetațiilor la nivelul valvei aortice. Tromboza arterei poplitee și artrita genunchiului stâng au fost determinări septice ale endocarditei bacteriene.

Terapia cu antibiotice s-a desfășurat pe o perioadă de 6 luni luându-se în considerare antibiograma, schemele de tratament pentru endocardita bacteriană și gradul de difuziune al antibioticului la nivelul țesutului osos.

În acest caz ne-am pus întrebarea asupra modului în care *Streptococcus gallolyticus* a

determinat bacteriemie. Datele din literatură (1,2) arată asocierea bacteriemiei cu *Streptococcus gallolyticus* cu tumori colonice. Deși inițial starea generală a pacientului nu a permis efectuarea colonoscopiei aceasta s-a efectuat la 2 luni de la diagnostic și a confirmat prezența polipilor colonici – posibilă poartă de intrare a agentului patogen. De menționat că determinările septice au apărut în zonele cu leziuni pre-existente (la nivelul coloanei lombare pe zone cu osteofitoză, la nivelul genunchiului unde s-a efectuat intervenția chirurgicală pentru ruptură de menisc).

Revenind la datele din literatură, relația *Streptococcus gallolyticus* – tumori colorectale – endocardită bacteriană are ca element central colagenul de tip IV prezent la nivelul membranei bazale a mucoasei colonice și endocard (bacteria colonizează 10% din populația normală, dar se întâlnește la peste 55% din pacienții cu leziuni colonice) pe care *Streptococcus gallolyticus* se fixează prin structurile de tip pili cu formare de biofilm (2).

Particularitatea cazului rezultă din dificultatea stabilirii diagnosticului și a elaborării planului terapeutic în contextul apariției manifestărilor septice multiple (endocardită, osteomielită, artrită, tromboză arterială) după o evoluție silențioasă a infecției cu *Streptococcus gallolyticus* (astenie fizică, subfebrilitate, scădere ponderală). Manifestările extracolonicе au precedat identificarea patologiei colonice (colonoscopia efectuată ulterior a identificat polipi colonici – posibilă poartă de intrare pentru agentul etiologic).

Acest caz ilustrează gravitatea infecției cu *Streptococcus gallolyticus* și atrage atenția asupra necesității efectuării explorărilor digestive (colonoscopie, endoscopie digestivă superioară) la pacienții diagnosticați cu acest tip de infecție.