

Novejši pogledi na patogenezo, epidemiologijo, klinično sliko in diagnostiko infekcijskega endokarditisa

Latest views on pathogenesis, epidemiology, clinical picture and diagnosis of infective endocarditis

Tatjana Lejko-Zupanc*, Mirta Koželj **, Franjo Pikelj***

Deskriptorji
infekcijski endokarditis
diagnostična merila

Descriptors
infective endocarditis
diagnostic criteria

Izleček. Infekcijski endokarditis je bolezen, ki ima zelo pestro klinično sliko, diagnoza pa sloni predvsem na kliničnih znakih in nekaterih laboratorijskih izvidih. V zadnjih letih so se pojavile številne spremembe tako v klinični sliki kot tudi v diagnostiki in zdravljenju te bolezni. Razvoj ehokardiografije je odločilno pripomogel k hitrejši, predvsem pa neinvazivni diagnostiki. Zaradi novejših spoznanj so sodelavci Duke Endocarditis Service na novo definirali merila za diagnozo infekcijskega endokarditisa.

Abstract. Infective endocarditis is a disease with protean manifestations. The diagnosis is based mainly on the typical clinical signs and on a few laboratory parameters. The clinical and epidemiological aspects of the disease have changed dramatically during the last decade. Echocardiography became the mainstay of rapid and noninvasive diagnosis of infective endocarditis. In view of these changes new diagnostic criteria for infective endocarditis were postulated by the Duke Endocarditis Service.

Uvod

Infekcijski endokarditis (IE) je okužba, ki prizadene predvsem endokard srčnih zaklopk, pa tudi endokard sten srca. Posebno skupino predstavljajo bolniki z umetnimi zaklopkami in drugimi endovaskularnimi umetnimi materiali. Izraz infekcijski endokarditis je natančnejši od starejšega imena bakterijski endokarditis, saj so povzročitelji bolezni tudi rikecije, klamidije, glive in celo virusi (1). Klinični znaki bolezni so izredno pestri in lahko spominjajo na marsikatero drugo bolezen. Diagnoza sloni predvsem na osamitvi povzročiteljev iz krvi in na kombinaciji značilnih kliničnih, laboratorijskih in ehokardiografskih znakov. Antibiotično zdravljenje, razvoj ehokardiografije in zgodnje kirurško zdravljenje so spremenili klinično sliko bolezni in njeno prognozo. Spremenila se je tudi pogostost pojavljanja posameznih povzročiteljev IE. V članku poskušamo prikazati nekatere spremembe, ki so se na področju IE zgodile v zadnjem desetletju, predstavljamo pa tudi nova diagnostična merila IE.

Epidemiologija

Infekcijski endokarditis (IE) je še vedno najpogostejša endovaskularna okužba, vendar pa so spremembe v načinu zdravljenja, vse večje število invazivnih posegov in tudi vse daljše preživetje bolnikov z okvarami srčnih zaklopk temeljito spremenili tako klinično

*Asist. Tatjana Lejko-Zupanc, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Japljeva 2, 61000 Ljubljana.

** Asist. dr. sc. Mirta Koželj, dr. med., Center za bolezni srca in ožilja, Klinični center, Zaloška 7, 61000 Ljubljana.

*** Prof. dr. sc. Franjo Pikelj, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Japljeva 2, 61000 Ljubljana.

sliko kakor tudi nekatere epidemiološke značilnosti IE. Kljub temu da upada število bolnikov z revmatičnimi okvarami zaklopk, ki so do nedavnega predstavljale glavni dejavnik tveganja za nastanek IE, se pogostost pojavljanja IE v zadnjih tridesetih letih ni spremenila. V letih 1990–1991 je bila pogostost pojavljanja IE v Franciji 23,6 bolnika na milijon prebivalcev (2), na Nizozemskem pa do 15 bolnikov na milijon (3). Pogostost pojavljanja pri nas ni znana, predvidevamo pa, da letno v Sloveniji zboli okrog 30 bolnikov. Bolezen se je premaknila v starejše starostno obdobje, saj je več kot polovica bolnikov starejših od 50 let (1). To si delno razlagamo z manjšo pogostostjo revmatičnih srčnih okvar in z naraščanjem števila degenerativnih okvar zaklopk, ki danes predstavljajo glavni dejavnik tveganja za IE v višji starosti. Narašča tudi število bolnikov z umetnimi zaklopkami. Pomembno rizično skupino za nastanek IE predstavljajo bolniki s prolapsom in insuficienco mitralne zaklopke. Pri teh bolnikih je tveganje za nastanek IE 6-krat večje kot pri kontrolni populaciji (4). Posebno ogrožena skupina so intravenjski uživalci drog, pri katerih ima bolezen svoje klinične posebnosti (5, 6). Revmatična vročica, ki je že več desetletij upadala, se je v zadnjem času ponovno pojavila v obliki več manjših epidemij (7). Prizadetost srca je bila pri teh bolnikih zelo pogosta (8). Če bo pogostost revmatogenih streptokokov naraščala, lahko ponovno pričakujemo porast IE v mlajšem starostnem obdobju.

Patogeneza

Glavno patogenetsko vlogo v nastanku IE ima nebakterijski trombotični endokarditis (NBTE), ki predstavlja osnovno podlago za naselitev bakterij. Pri kolonizaciji NBTE so pomembne adhezijske sposobnosti bakterij, na katere pa vplivajo številni dejavniki, med njimi tudi antibiotično zdravljenje. Pomembni so različni izvencelični produkti bakterij, kot so npr. dekstran in drugo. Vloga trombocitov v nastanku ne samo NBTE, ampak tudi okužene vegetacije, ni povsem jasna. Po eni strani povzročajo rast vegetacije in omogočajo v njej razmnoževanje bakterij, po drugi strani pa naj bi mikrobicidno delovali na bakterije in zmanjševali možnost kolonizacije vegetacij. Poskusi na živalih zaenkrat še niso privedli do zaključka, ali je delovanje trombocitov ugodno ali ne in kakšna je vloga antiagregacijskega zdravljenja v preprečevanju IE (9).

Mikrobiologija

Pred desetimi leti so bili najpomembnejši povzročitelji IE alfa hemolitični streptokoki. Danes postaja *S. aureus* vedno pogostejši povzročitelj IE, saj je glavni vzrok IE pri intravenskih uživalcih drog (10). Pomen stafilokokov je še toliko večji, ker so na metilicilin odporni sevi vse pogostejši in predstavljajo velik problem pri antibiotičnem zdravljenju. Povečala pa se je tudi pogostnost pojavljanja bolezni s koagulazo negativnimi stafilokoki, mikroorganizmi iz skupine HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*) in glivami, kar je posledica vedno večjega števila bolnikov z umetnimi zaklopkami. Tudi številni drugi mikroorganizmi lahko povzročajo IE. Med njimi so nekatere rikcije in klamidije (11, 12).

Klinična slika

Z razvojem antibiotičnega zdravljenja IE se je krepko spremenila klinična slika bolezni, saj danes le redko vidimo bolnika, kjer bi bolezen trajala več kakor tri mesece, ne da bi v tem času prejemal antibiotično zdravljenje. Na razvoj bolezni in njeno klinično sliko vpliva več dejavnikov. Potek bolezni je v prvi vrsti odvisen od povzročitelja, saj nekateri povzročajo hudo destrukcijo na zaklopkah in s tem nastanek nenadnega popuščanja srca, medtem ko pri drugih bolezen poteka počasi. Na klinično sliko bolezni vpliva tudi pojav septičnih embolij, od katerih je pogosto odvisen tudi izhod bolezni. Popuščanje srca, ki je pogost pojav, ni samo posledica mehanskega puščanja zaklopk zaradi okvare lističev, ampak tudi imunskega dogajanja v samem miokardu. Poleg tega pa v organizmu pride do aktivacije imunskega sistema, kar se kaže s pomnožitvijo nekaterih protiteles (npr. revma faktor) ali odlaganjem imunskih kompleksov v ledvicah.

Prvi znaki bolezni so ponavadi neznčilni. To so splošni bolezenski znaki kot npr. subfebrilna temperatura, izguba apetita, bledica. Kasneje se lahko pojavijo spremembe na koži v obliki majhnih krvavitev na veznicah in stegnih, majhnih krvavitev pod nohti ali bolečih modrikasto rdečih vozličev na blazinicah prstov (Oslerjevi vozliči) in modrikastih nebolečih lis na dlaneh in podplatih (Janewayeve lezije). Le redko se pojavijo betičasti prsti. Včasih so prvi znaki nevrološki zaradi nenadnih embolij v osrednje živčevje, pa tudi znaki srčnega popuščanja ali odpovedi ledvic. Eden najpomembnejših znakov bolezni je spremenjen avskultatoren izvid nad srcem, saj se ponavadi pojavijo šumi novo nastale insuficience zaklopk. V številnih organih se lahko pojavijo septične embolije. Klinična slika le teh je odvisna od organa, ki je prizadet (npr. hemipareza pri emboliji v osrednje živčevje, huda ledvena bolečina in masivna hematurija pri emboliji ledvice). Pomemben znak bolezni je tudi povečana vranica, ki je prisotna pri več kot polovici bolnikov. Skoraj pri vseh bolnikih so prisotni laboratorijski znaki prizadetosti ledvic, ki so lahko okvarjene zaradi septičnih embolij, odlaganja imunskih kompleksov v glomerulih, ali pa zaradi uporabe nefrotoksičnih antibiotikov. Dramatično in pestro klinično sliko z vsemi kardialnimi in perifernimi pojavi, ki jo je orisal Osler, srečamo danes le redko, saj se pojavlja le v napredovali fazi bolezni ali v zelo akutnem poteku, kjer pa v glavnem prevladuje hemodinamska ogroženost bolnika zaradi akutno nastale valvularne regurgitacije. Neustrezno antibiotično zdravljenje lahko klinično sliko povsem zabriše, tako da so prvi pojavi bolezni lahko le dolgotrajno febrilno stanje s pospešeno sedimentacijo, novo nastalo srčno popuščanje ali spremembe srčnih šumov in nepojasnjene embolije v različnih organih.

Pri bolnikih z umetno zaklopko so značilni znaki kot npr. Oslerjevi vozliči ali Janewayeve lezije še redkejši kot pri bolnikih z nativno zaklopko. Vsekakor moramo pri bolniku z umetno zaklopko vedno pomisliti na IE, še zlasti če ni jasn drug vzrok povišane temperature. V zgodnjem pooperativnem obdobju okužbo praviloma povzročajo malo patogene bakterije, kot so npr. koagulaza negativni stafilokoki, tako da se bolezen sprva kaže le z nepojasnjeno povišano temperaturo in so ostali znaki bolezni zabrisani.

Diagnoza

Osamitev povzročitelja iz krvi

Osamitev povzročitelja iz krvi je še vedno eden glavnih predpogojev za diagnozo IE, kakor tudi za usmerjeno in uspešno zdravljenje. V določenih primerih pomeni tudi napovedni kazalec za potek bolezni, saj nekateri povzročitelji povzročajo buren klinični potek in hudo okvaro zaklopk, nekaterih pa praktično ni mogoče ozdraviti le z zdravlili (npr. glive) (14).

Bakteriemija pri IE je trajna, zato ponavadi povzročitelja lahko osamimo že iz prvih hemokultur (15). Ponavljajoči se odvzemi krvi zelo malo povečajo možnost osamitve povzročitelja iz krvi v primeru, da je diagnoza klinično zelo verjetna in če bolnik pred tem ni prejemal antibiotikov (16). O tem, kolikokrat in v kakšnih časovnih razmikih je treba odvzeti kri za hemokulturo, so mnenja še različna. Odstotek negativnih hemokultur se giblje od 2 do 31 %, vendar naj bi v pogojih dobrega mikrobiološkega laboratorija in v izbrani populaciji bolnikov z IE ne presegal 5 %. Glavni vzrok, da povzročitelja iz krvi ne osamimo, je predhodno zdravljenje z antibiotiki. Že en sam odmerek antibiotika lahko zavre rast bakterij, saj je bakteriemija sicer res trajna, vendar je število bakterij v krvi majhno. Ko antibiotik ukinemo, hemokultura v nekaj dneh ponovno postane pozitivna. Nekateri povzročitelji so za gojenje v kulturi zelo zahtevni, rastejo počasi in zahtevajo posebna gojišča. To so predvsem organizmi skupine HACEK in nekateri streptokoki. Tudi brucela, ki lahko povzroči IE, za rast potrebuje nekaj tednov in posebno gojišče. Hemokulture seveda ostanejo negativne tudi, kadar bolezni niso povzročile bakterije. Rikcije, zlasti *Coxiella burnetii*, ki povzroča vročico Q, klamidije in mikoplazme ne rastejo na običajnih gojiščih. Legionele iz krvi ponavadi ne moremo osamiti, vendar moramo nanjo pomisliti predvsem pri bolnikih po operaciji in pri starejših bolnikih (17). Te povzročitelje dokazujemo predvsem serološko, zlasti kadar tudi iz drugih kliničnih znakov sklepamo na nebakterijsko etiologijo IE (18).

Poseben problem predstavljajo glive, ki postajajo pomembni povzročitelji IE. Na glivični endokarditis moramo pomisliti pri bolnikih z umetno zaklopko in pri bolnikih na dolgotrajnem antibiotičnem zdravljenju, zlasti kadar ni odgovora na konvencionalno empirično antibiotično zdravljenje. Odstotek izolacije kandidate iz krvi je tudi pri invazivni kandidiazi zelo nizek, še slabši pa so rezultati pri drugih glivah. Med temi je najpomembnejši *Aspergillus*, ki ima veliko afiniteto do endotela, in pri invazivni obliki bolezni praktično vedno prizadene tudi endokard, iz krvi pa nam ga skoraj nikoli ne uspe osamiti. Poskusi, da bi kandidiazo ali aspergilozo imunološko dokazali, zaenkrat niso uspešni in ne morejo služiti v oporo, ko se odločamo za sistemsko antiglivično zdravljenje (19).

Ehokardiografija

Najpomembnejši napredek pri diagnostiki IE je v zadnjem desetletju nedvomno prinesla ehokardiografija, še posebno razvoj transezofagealne ehokardiografije (20). Glavna sprememba, ki jo z ehokardiografijo dokazujemo, je vegetacija. Mikroskopsko je to tvorba, ki jo sestavljajo fibrin, levkociti, eritrociti in množica bakterij. Starejša vegetaci-

ja je fibrozirana ali epitelizirana, kasneje pa tudi kalcinira (21). Ehokardiografsko se vegetacije kažejo predvsem kot dodatni odmevi na zaklopkah. Druge spremembe pri IE, ki jih z ehokardiografijo dokazujemo pa so še absces ob zaklopki ter novonastala insuficienca zaklopke.

Nova diagnostična merila za infekcijski endokarditis

Številni raziskovalci so poskušali postaviti diagnozo IE na trdnejše temelje, zlasti zaradi primerjave posameznih raziskav. Do nedavnega so se vrsto let uporabljala merila po von Reynu (21). Von Reyn in sodelavci so bolezen razdelili v tri kategorije (nedvomna, verjetna, možna), pri čemer so se opirali predvsem na histološke, mikrobiološke in klinične znake (tabela 1). Ta delitev je veljala vrsto let in na njeni osnovi so bile opravljene tudi raziskave za ugotavljanje specifičnosti in občutljivosti ehokardiografije za diagnozo IE. Z razvojem ehokardiografije pa se je pokazalo več slabosti teh meril. Predvsem so se preveč opirala na histološki dokaz IE, zato so bili kot nedvomni primeri označeni le bolniki, ki so v fazi aktivnega IE umrli, ali pa so bili v tej fazi operirani. Niso pa bili vključeni nedvomni primeri, pri katerih je bilo antibiotično zdravljenje uspešno in je bilo operacijo možno odložiti. Obenem pa ta delitev ne upošteva ehokardiografije, ki je postala temeljna metoda za dokazovanje IE.

Durrack in sodelavci so leta 1993 predlagali po vzoru Jonesovih meril za revmatično vročico nova klinična merila, ki upoštevajo tako ehokardiografske kot tudi klinične znake

Tabela 1. Von Reynova merila za diagnozo infekcijskega endokarditisa (IE)

Nedvoumna diagnoza

Neposreden dokaz infekcijskega endokarditisa s histološko preiskavo tkiva zaklopke

Neposreden mikrobiološki dokaz

pozitivna kultura vegetacije oz. periferne embolusa

pozitiven rezultat barvanja tkiva zaklopke po Gramu

Verjetna diagnoza

Perzistentno pozitivne hemokulture in hkrati

novi regurgitacijski šum ali

predispozicijska bolezen srca

Negativne ali intermitentno pozitivne hemokulture in hkrati

temperatura,

nov šum regurgitacije,

vaskularni fenomeni

Možna diagnoza

Perzistentno pozitivne hemokulture in hkrati

predispozicijska bolezen srca

vaskularni fenomeni

Negativne ali intermitentno pozitivne hemokulture in hkrati

temperatura

predispozicijska bolezen srca in

vaskularni fenomeni

bolezni (22). Merila so razdelili na patološka, pri čemer so obdržali von Reynovo definicijo, in na klinična, ki so jih razdelili na glavna (major) in pomožna (minor). Diagnoza nedvornega IE po Duku je možna pri bolnikih, ki izpolnjujejo bodisi patološka, bodisi klinična merila. Bolnik, ki ne izpolnjuje patoloških meril, mora imeti za diagnozo nedvornega IE vsaj 2 glavni (major) merili ali 1 glavno in 3 pomožna (minor) merila oziroma 5 pomožnih meril. Definicijo kliničnih meril prikazuje tabela 2.

Tabela 2. *Klinična diagnostična merila za IE (Duke Endocarditis Service)*

Glavna (major) merila

Za infekcijski endokarditis značilne pozitivne hemokulture

viridans streptokoki

S. bovis

skupina HACEK

izvenbolnišnična okužba s *S. aureus*

enterokoki brez jasnega primarnega žarišča

Perzistentno pozitivne hemokulture

Dokaz prizadetosti endokarda

pozitiven ehokardiogram

nova valvularna regurgitacija

Minor (manjšinska) merila

Predispozicija

obolenje zaklopk

prirojena srčna hiba

umetna zaklopka

intravensko uživanje drog

Temperatura nad 38°C

Vaskularni fenomeni

Imunološki fenomeni

Ehokardiografske spremembe, ki jih ne moremo uvrstiti med zgornja merila

Mikrobiološki dokaz

pozitivne hemokulture, ki ne izpolnjujejo glavnih meril

serološki dokaz aktivne infekcije z mikroorganizmom,

ki povzroča IE

Diagnoza IE ni možna pri bolnikih z jasno alternativno diagnozo, pri bolnikih z resolucijo endokarditisnega sindroma po štirih dneh ali manj antibiotičnega zdravljenja, in pri bolnikih, kjer ne moremo dokazati IE ob operaciji ali avtopsiji po antibiotičnem zdravljenju, ki je trajalo štiri dni ali manj. Bolnike, ki ne izpolnjujejo kriterijev za nedvorno diagnozo IE in kjer diagnoze IE ne moremo izključiti, uvrstimo kot možni IE.

Nova definicija prinaša nekatere izboljšave, ki niso nepomembne. Osrednjo vlogo pri diagnozi igra namreč osamitev povzročitelja, pri čemer avtorji posebej navajajo mikroorganizme, ki so v zadnjih letih postali pomembni. Intravensko uživanje drog je postalo pomemben dejavnik tveganja za nastanek IE, česar predhodne klasifikacije niso upoštevale. Končno je svoje mesto v diagnostiki IE dobila tudi ehokardiografija, ki je na tem

področju nepogrešljiva. Pojavljajo pa se seveda tudi pomisleki. Pomen ehokardiografije za diagnozo IE je sicer nedvomen, vendar specifičnost in občutljivost te metode ni sta stoodstotni, zato se nikakor ne smemo zanesti samo na ehokardiografski izvid. Preveč ohlapno so določeni primeri, ki ne izpolnjujejo meril, in bi jih zato po stari klasifikaciji uvrstili kot možne ali verjetne. Čas bo pokazal, katera od obeh delitev je primernejša za klinično uporabo (23).

Zaključek

Infekcijski endokarditis še vedno predstavlja hudo okužbo in je včasih za klinika trd diagnostični oreh. Sodobne mikrobiološke in ehokardiografske preiskave sicer olajšajo diagnozo, vendar je najpomembnejše natančno klinično opazovanje bolnika in kritična ocena laboratorijskih izvidov. Najboljši uspeh zdravljenja pa omogoča le tesno sodelovanje kardiologa, infektologa, mikrobiologa in kardiokirurga.

Literatura

- Scheld MW, Sande MA. Endocarditis and intravascular infections. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE eds. *Principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill, 1990: 670–706.
- Delahaye F, Goulet V, Lacassin F et al. Incidence, caractéristiques démographiques, cliniques, microbiologiques, et évolutives de l'endocardite infectieuse en France en 1990–1991. *Méd Mal Infect* 1992; 22: 975–86.
- Van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands. Patient characteristics. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1863–8.
- Danchin N, Briançon S, Mathieu P et al. Mitral valve prolapse as a risk factor for infective endocarditis. *Lancet* 1989; 2: 743–5.
- Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug user. Prognostic features in 102 episodes. *Ann Intern Med* 1992; 117: 560–6.
- Weisse AB, Heller DR, Schimenti RJ, Montgomery RL, Kapita R. The febrile parenteral drug user: A prospective study in 121 patients. *Am J Med* 1993; 94: 274–80.
- Quinn RW. Comprehensive review of morbidity and mortality trends for rheumatic fever, streptococcal disease, and scarlet fever: The decline of the rheumatic fever. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 928–53.
- Wallace MR, Garst PD, Papadimos TJ, Oldfield EC. The return of the rheumatic fever in young adults. *JAMA* 1989; 262: 2557–61.
- Sullam PM, Uwe F, Zeaman MR, Täuber MG, Bazer AS, Chambers HF. Effect of trombocytopenia on the early course of streptococcal endocarditis. *J Infect Dis* 1993; 168: 910–4.
- Bayer AS. Infective endocarditis. *Infect Clin Dis* 1993; 17: 313–22.
- Odeh M, Oliven A. Chlamydial infections of the heart. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 885–93.
- Shapiro DS, Kenney SC, Johnson M, Davis CH, Knight ST, Wyrick P. Brief report: Chlamydia psittaci endocarditis diagnosed by blood culture. *N Engl J Med* 1992; 326: 1192–5.
- Pikelj F. Bolezni endokarda. In: Kocijančič A, Mrevlje F eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Državna založba Slovenije, 1993: 137–44.
- Weerns JJ. Candida parapsilosis: Epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations, and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 756–66.
- Schuler G. Antibiotische Therapie der infektiösen Endokarditis. *Z Kardiol* 1994; 83: 2–8.
- Aranson MD, Bor DH. Blood cultures. *Ann Intern Med* 1987; 106: 246–53.
- Thompkins LS, Roessler BJ, Redd SC. Legionella prosthetic valve endocarditis. *N Engl J Med* 1988; 318: 530–4.
- Tunkel AR, Kaye D. Endocarditis with negative blood cultures. *N Engl J Med* 1992; 326: 1215–7.

19. Andriole VT. Infections with *Aspergillus* species. *Rev Infect Dis* 1993; 17: Suppl 2: 481–6.
20. Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland GF, Crumpacker CS. Infective endocarditis: An analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med* 1981; 94: 505–18.
21. Anderson WAD, Scotti TM. *Synopsis of pathology*. Saint Luis: Mosby, 1976: 448–53.
22. Durrack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: Utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994; 96: 200–9.
23. Von Reyn FC, Arbeit RD. Case definitions for infective endocarditis. *Am J Med* 1994; 96: 220–2.

Prispelo: 27.5.1994