

SYNDROM INVAZIVNÍHO JATERNÍHO ABSCESU U MUŽE VIETNAMSKÉHO PŮVODU VYVOLANÝ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

KLEBSIELLA PNEUMONIAE CAUSED INVASIVE LIVER ABSCESS SYNDROME IN A VIETNAMESE MALE

kazuistika

Tereza Kopřivová¹
Tomáš Andrašina¹
Beata Hemmelová²
Markéta Hanslianová³
Jan Beránek⁴
Vlastimil Válek¹

¹Radiologická klinika LF MU a FN, Brno

²Chirurgická klinika FN, Brno

³Oddělení klinické mikrobiologie FN, Brno

⁴Oční klinika FN, Brno

Přijato: 15. 12. 2016.

Korespondenční adresa:

MUDr. Tomáš Andrašina, Ph.D.
 Radiologická klinika LF MU a FN
 Jihlavská 340/20, 625 00 Brno
 e-mail: andrasina.tomas@fnbrno.cz

Práce vznikla v rámci projektu MUNI/A/1083/2015 Grantové agentury MU.

Konflikt zájmů: žádný.

Hlavní stanovisko práce

Prezentací této kazuistiky syndromu invazivního jaterního abscesu chceme zvýšit povědomí o tomto onemocnění.

SOUHRN

Kopřivová T, Andrašina T, Hemmelová B, Hanslianová M, Beránek J, Válek V. Syndrom invazivního jaterního abscesu u muže vietnamského původu vyvolaný *Klebsiella pneumoniae*

Prezentujeme kazuistiku pacienta s pyogenním jaterním abscesem, způsobeným hypervirulentním kmenem *K. pneumoniae*, u něhož se vyvinuly metastatické infekční komplikace.

Součástí práce je také shrnutí základních poznatků o tomto „Syndromu invazivního jaterního abscesu“ včetně jeho diagnostiky a terapie.

Klíčová slova: invazivní syndrom, *Klebsiella pneumoniae*, pyogenní jaterní absces.

Major statement

By presenting following case of invasive liver syndrome we want to raise awareness of this illness.

SUMMARY

Kopřivová T, Andrašina T, Hemmelová B, Hanslianová M, Beránek J, Válek V. *Klebsiella pneumoniae* caused invasive liver abscess syndrome in a Vietnamese male

We present a case of a pyogenic liver abscess caused by hypervirulent strain of *K. pneumoniae* complicated by metastatic spread of the infection.

We also provide a summary of basic characteristics of this “Invasive liver abscess syndrome” including its diagnosis and treatment.

Key words: invasive syndrome, *Klebsiella pneumoniae*, pyogenic liver abscess.

ÚVOD

Klebsiella pneumoniae je gramnegativní, opouzdřená, fakultativně anaerobní tyčka patřící do čeledi enterobakterií. Na rozdíl od jiných bakterií této čeledi se však kromě střeva může vyskytovat i ve vnějším prostředí.

V rozvinutých západních zemích je drtivá většina klebsiellových infekcí zapříčiněna jejím „klasickým“ kmenem, který nejčastěji způsobuje uroinfekce a infekce dýchacích cest. V posledních 40 letech se *K. pneumoniae* stala závažným no-

Tab. 1. Definice syndromu invazivního jaterního abscesu (2)

Tab. 1. Definition of the Invasive liver abscess syndrome (2)

Syndrom invazivního jaterního abscesu		
klinická definice	jistý	jaterní absces, způsobený <i>K. pneumoniae</i> způsobující extrahepatální komplikace, zejména komplikace postihující CNS, nekrotizující fascitidu, či endoftalmitidu
	pravděpodobný	jaterní absces způsobený <i>K. pneumoniae</i> jako jediná klinická manifestace
mikrobiologická definice	jistý	jaterní absces způsobený <i>K. pneumoniae</i> sérotypu K1 či K2
	pravděpodobný	výrazně mukózní fenotyp, definovaný pozitivním string testem (tzn. tvorba 0,5 cm dlouhého či delšího vláknů při natažení kolonií inokulační kličkou)

zokomiálním patogenem a je nejčastějším producentem širokospektrých betalaktamáz (Extended Spectrum Beta-Lactamases – ESBL) (1).

Odlišná situace panuje ve východní Asii. V osmdesátých letech 20. století se zde začaly objevovat případy *K. pneumoniae* způsobených, kryptogenních abscesů jater, majících sklon k extrahepatálnímu metastatickému rozsevu (nejčastěji v podobě endoftalmitidy, meningitidy a nekrotizující fascitidy). Vykultivované kmeny měly výrazně mukózní vzhled kolonií na agaru a sérotypizací byly klasifikovány jako kapsulární sérotypy K1 a K2.

Pro soubor výše uvedených příznaků byl zaveden název **syndrom invazivního jaterního abscesu**, který je klinicky definován následovně: **jaterní absces etiologie *K. pneumoniae* způsobující extrahepatální komplikace**, a to zejména **postižení CNS, nekrotizující fascitidu nebo endoftalmitidu** (tab. 1). Zodpovědné kmeny se označují jako **hypervirulentní**.

Ačkoliv se výskyt syndromu nejdříve omezoval na výše zmíněnou geografickou oblast, postupem času se případy začaly objevovat i ve zbytku světa (2).

KAZUISTIKA

Pacient, 53 let, vietnamského původu byl odeslán k došetření do Fakultní nemocnice Brno z důvodu několik dní trvajících febrilií, palpační bolestivosti pravého hypochondria a abnormálních výsledků jaterních testů. Dále pacient udával zrakové potíže – v zorném poli pravého oka již několik dní pozoroval stín.

Při vstupním vyšetření byla zjištěná elevace markerů zánetu (CRP 142 mg/l, leukocyty $11,6 \times 10^9/l$), byly přítomny známky lehké hepatopatie (GGT 4,35 $\mu\text{kat/l}$, norma do 1,77 $\mu\text{kat/l}$, ostatní jaterní parametry v normě), zjištěna chronická hepatitida B a v minulosti prodělaná hepatitida A. Nově byl diagnostikován diabetes mellitus 2. typu a arteriální hypertenze. V odebraných hemokulturách byla přítomna *Klebsiella pneumoniae*. Rentgenový snímek hrudníku vyloučil rozvinutou infiltraci plic. Na ultrazvukovém vyšetření bylo nalezeno nehomogenní hypoechogenní ložisko v S6 jater velikosti cca 6 cm. Léze měla spíše solidní vzhled, uvnitř byla



▲ Obr. 1

Obr. 1. UZ – nehomogenní hypoechogenní ložisko solidního charakteru v S6 jater velikosti cca 6 cm

Fig. 1. US – non-homogenous hypoechogenic rather solid lesion in S6 of the liver 6 cm in size

přítomna četná echa charakteru sept s vaskularizací. Etiologie ložiska byla z UZ obrazu nejednoznačná (obr. 1, 2).

Pacient byl hospitalizován a byla mu nasazena kombinovaná antibiotická terapie (cefotaxime/metronidazol i.v.). K bližšímu určení jaterní léze bylo doplněno kontrastní CT břicha, kde byla v S6 již nativně patrná heterogenní, spíše hypodenzní léze (obr. 3). Postkontrastně se sytila periferie ložiska a také četná vět-



▲ Obr. 2

Obr. 2. UZ, powerdoppler – stejné ložisko: patrná jsou četná vnitřní echa, charakteru sept s vaskularizací

Fig. 2. US, powerdoppler – the same lesion: multiple echoes inside the lesion having the character of vascularized septs



▲ Obr. 3

Obr. 3. CT, nativ – heterogenní, převážně hypodenzní léze v S6 jater
Fig. 3. CT, non-contrast – heterogeneous rather hypodense lesion in S6 of the liver

vená septa uvnitř, zejména v jeho kaudální porci. Hypodenzní okrsky, nativně 17–20 HU, se postkontrastně nesytily (obr. 4). Ve srovnání s ultrazukovým vyšetřením došlo v mezidobí patrně ke kolikvaci, protože na UZ mělo ložisko charakter solidní léze. V diferenciální diagnostice bylo vzhledem ke klinice na prvním místě pomýšleno na absces, spíše jsme se přikláníli ke G- či parazitární etiologii, méně pravděpodobnou variantou byla nekrotizovaná maligní léze. Zvažovaná byla i proveditelnost perkutánní drenáže, ale kvůli přítomnosti četných sept nebyla kolekce k tomuto řešení vhodná.

Došetřovány byly také zrakové obtíže pacienta. Oftalmolog diagnostikoval granulomatózní chorioretinitidu pravého oka. V diferenciální diagnóze etiologicky uvažoval o toxokaróze, TBC, sarkoidóze, eventuálně toxoplazmóze. Vzhledem k tomu, že nejpravděpodobnější možností byla parazitární etiologie, doporučil přidání kombinované antiparazitární terapie (albendazol/prednison) a současně došetřování konkrétní příčiny. Hladina IgE v séru byla opakovaně v normě, odběry stolice na parazity vyšly opakovaně negativní, toxokarový i toxoplazmový antigen v séru byl rovněž negativní. Po konzultaci pneumologa byly vyloučeny také TBC a sarkoidóza (negativní Mantouxův test, negativní bronchoskopie s BAL a biopsií, normální nález na HRCT hrudníku).

Na nastavené terapii se pacientův klinický stav zlepšoval. Došlo k poklesu markerů zánětu do normy a hodnoty jaterních testů také klesaly (11. den hospitalizace: CRP 3,9 mg/l, Leu $8 \times 10^9/l$, GGT 2,13 $\mu\text{kat/l}$). Antibiotická terapie byla proto 12. den hospitalizace ukončena. Na kontrolním CT po 15 dnech (19. den hospitalizace) byl obraz septované formace v játrech téměř identický. Při vymizení známek zánětu se proto v diferenciální diagnostice indeterminované léze jater



▲ Obr. 4A

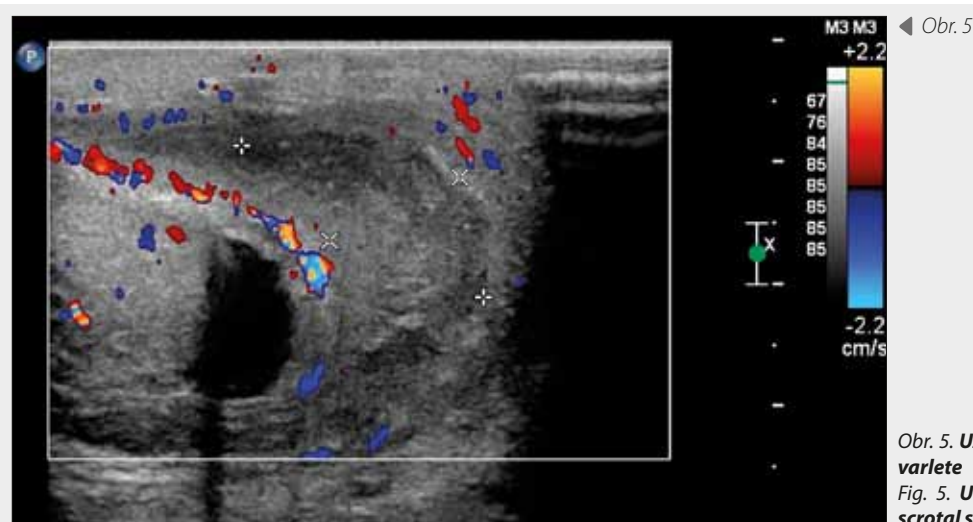


▲ Obr. 4B



▲ Obr. 4C

Obr. 4. CT: A – arteriální fáze – postkontrastně se sytí periferie ložiska a také četná větvená septa uvnitř. Hypodenzní okrsky ložiska (nativně 17–20 HU) se postkontrastně nesytí; B – portovenózní fáze; C – koronární rekonstrukce
Fig. 4. CT: A – arterial phase – enhancement of the peripheral portion of the lesion and also of multiple branching septa within the lesion. Hypodense areas of the lesion (non-contrast 17–20 HU) remain unenhanced; B – the portal venous phase; C – coronal reconstruction



Obr. 5. UZ – srpkovitý absces v obalech pravého varlete
Fig. 5. US – sickle-shaped abscess in the right scrotal sac

začala toho času jevit pravděpodobnější možnost tumorózní etiologie.

Po několika dnech (23. den hospitalizace) se však u pacienta znovu objevily febrilie, zánětlivé parametry byly elevovány (CRP 50,8 mg/l, Leu $12,7 \times 10^9/l$) a v hemokulturách byla opět přítomna *K. pneumoniae*. Opětovně tedy byla nasazena antibiotická terapie. O lézi jater se začalo uvažovat jako o potenciálním fokusu infekce, který působí opakované systémové exacerbace.

Vzhledem k nevhodnosti léze k perkutánní drenáži, byla indikována a 32. den hospitalizace provedena chirurgická revize dutiny břišní s atypickou resekcí léze v S6 jater. Histologicky byly v resekátu zjištěny struktury chronického abscesu a kultivačně byl v peroperačním stěru z abscesu prokázán mukózní kmen *K. pneumoniae*.

Operační rána se již od počátku obtížně hojila, z rány i z kanálu po břišním drénu vytékal řídký hnisavý sekret s výše uvedeným nálezem kmene *K. pneumoniae*. Po konzultaci s antibiotickým střediskem byla 3. pooperační den terapie změněna na piperacilin/tazobactam i.v. Hojení rány však probíhalo nadále obtížně – rozvinula se fascitida se subfasciálním abscesem, sutura musela být rozpuštěna a vznikla flegmóna pravého třísla. Dvanáctý pooperační den (44. den hospitalizace) bylo tedy přistoupeno k revizi a resuturě laparotomie a incizi a drenáži pravého třísla. Po dalších 6 dnech (50. den hospitalizace) se navíc nově objevilo zarudnutí a otok pravého hemiscrota. Ultrasonograficky byl diagnostikován absces obalů pravého varlete (obr. 5). Ještě týž den byla provedena operační revize, při níž muselo být kvůli lokálnímu nálezu přistoupeno k pravostranné orchiektomii. V resekátu byly histologicky zjištěny struktury organizujícího se abscesu.

Po zvládnutí výše uvedených komplikací se již za pokračující ATB terapie (meropenem i.v.) podařilo stav pacienta stabilizovat. Byl pozvolna zatížen stravou, rehabilitoval, visus pravého oka se prakticky normalizoval. Laboratorně postupně došlo k poklesu zánětlivých markerů až k normě, z jaterního souboru trvala jen elevace GGT (5,62 $\mu\text{mol/l}$). Pacient byl převeden na p.o. doxycyklin a po 68 dnech hospitalizace ve stabilním stavu propuštěn domů. Je nadále sledován v infekologické ambulanci. Při poslední kontrole 2 měsíce po di-

misí, byl jeho stav uspokojivý, markery zánětu nezvýšeny a jaterní testy zcela normalizovány.

DISKUSE

Hypervirulentní kmeny *K. pneumoniae* se v posledních dvou dekádách staly nejčastějšími původci pyogenních jaterních abscesů ve východní Asii. Bylo zjištěno, že určité procento obyvatel této oblasti (literární zdroje udávají čísla okolo 5 %) je těmito kmeny kolonizováno. Kolonizace je nezbytnou podmínkou k rozvoji aktivní infekce, avšak ne u všech kolonizovaných tato nakonec vznikne. Mechanismus, jakým k propuknutí aktivní infekce dochází, není dosud jednoznačně pochopen, předpokládá se však vliv přechodné imunokompromitace (3, 4).

V západních zemích nadále zůstává nejčastějším původcem jaterních abscesů *Escherichia coli*. V posledních 10 letech však i zde dochází k jednoznačnému nárůstu počtu případů abscesů způsobených *K. pneumoniae*. Publikovány byly soubory pacientů z USA, Austrálie a z řady evropských zemí. I v těchto regionech jsou častěji postiženy osoby asijského původu, nicméně výskyt u neasijské, potažmo bělošské populace již není výjimkou. Publikované případy syndromu invazivního jaterního abscesu u osob, které nemají asijský původ, ukazují, že kolonizace hypervirulentními kmeny může proběhnout při cestování do rizikových oblastí, či při styku s imigranty z těchto regionů.

Retrospektivním zkoumáním velkých souborů pacientů bylo zjištěno, že jaterní abscesy způsobené hypervirulentními kmeny *K. pneumoniae* jsou nejčastěji monomikrobiální, kryptogenní – vyskytující se u pacientů bez současného biliárního onemocnění, významná je jejich asociace s diabetem či porušenou glukózovou tolerancí (ve 40–75 %). U 8–15 % pacientů dochází k metastatickému rozsevu infekce, který se u jiných původců nevyskytuje. Nejčastěji se jedná o endoftalmitidy, nekrotizující fascitidy a postižení CNS – meningitidy či mozkové abscesy. Tyto komplikace jsou velmi závažné a mohou mít pro pacienta až devastující následky. Například po prodělání klebsielové endoftalmitidy přetrvává u více než 85 % pacientů těžký zrakový deficit. Mortalita abscesů způso-

bených *K. pneumoniae* je ve srovnání s pyogenními abscesy jiné etiologie významně nižší, pohybuje se mezi 4–11 % (5, 6).

Co se týče jejich radiologických znaků, tyto abscesy jsou častěji solitární, v zobrazovacích metodách mají většinou solidní vzhled, nepravidelné, či nepřesně definované okraje, a pokud je provedena perkutánní aspirace, objem aspirátu je zpravidla velmi malý. V CT obraze navíc často chybí sytící selem, abscesy jsou tenkostěnné a v jejich dutině jsou přítomna četná větvená septa, či nekrotické hmoty (7, 8). Vzhledem k jejich často solidnímu vzhledu mohou imitovat maligní lézi (9).

Klinický i radiologický obraz u našeho pacienta tedy jasně koreloval s výše uvedenými znaky:

- Pacient je východoasijského původu – jedná se o imigranta z Vietnamu, který však udává, že v posledních 6 letech nikam necestoval.
- Při vstupním vyšetření mu byl nově diagnostikován diabetes mellitus 2. typu.
- V průběhu onemocnění se u něj objevil metastatický rozsev infekce: fascitida operační rány, flegmóna pravého třísla, skrotální absces a chorioretinitida pravého oka, u které nelze dle oftalmologa klebsiellovou etiologií vyloučit a vzhledem k ostatním klinickým příznakům je velmi pravděpodobná.
- Nález na zobrazovacích metodách byl také odpovídající: na iniciačním UZ vyšetření mělo ložisko spíše solidní vzhled s nepravidelnými okraji, na CT již bylo částečně kolikvované, s četnými větvenými septy uvnitř.

V současnosti neexistují jasná doporučení pro management syndromu invazivního jaterního abscesu. Standardním protokolem je kombinace antibiotické terapie a drenáže. Antibiotická terapie by měla být založena na *in vitro* zjištěné citlivosti mikroba a případně individuálně upravena podle klinické odezvy. Drenáž může být zajištěna perkutánně, avšak díky vyšší viskozitě sekretu a přítomnosti četných sept nemusí být

tato cesta úspěšná. V takovém případě je tedy možností volby resekční chirurgický výkon, který má dokonce u pacientů s těžším průběhem onemocnění (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II – APACHE II skóre 15 a vyšší) lepší prognózu než perkutánní drenáž (10). Velmi důležité je předcházet rozvoji metastatických infekčních komplikací, které mohou mít pro pacienta až invalidizující následky. Kromě časné diagnostiky a okamžitého nasazení antibiotické terapie prevenci vzniku metastatických ložisek infekce napomáhá také přísná kontrola glykemie u diabetických pacientů (11). Nezbytná je také následná dlouhodobá dispenzarizace, jelikož relapsy a extrahepatální metastatické komplikace se mohou rozvinout s různě dlouhým časovým odstupem, a to i po zlepšení klinického stavu pacienta a vymizení laboratorních známek zánětu (12).

ZÁVĚR

Syndrom invazivního jaterního abscesu, způsobený hypervirulentním kmenem *K. pneumoniae* je zatím v našich končinách raritní diagnózou, nicméně není vyloučeno (a trendy ze světa tomu napovídají), že se s ním v budoucnosti budeme setkávat častěji. Potenciální pacienti se mohou rekrutovat z řad populace původem z jihovýchodní Asie, či z řad cestovatelů navrátilých se z těchto rizikových oblastí.

Zásadní je časná a správná diagnostika primární jaterní léze či sekundárních změn umožňující zahájení adekvátní terapie. Díky tomu lze předejít masivnímu metastatickému rozsevu infekce, který může mít pro pacienta až invalidizující následky.

Je nutné zvýšit povědomí o tomto závažném syndromu, který by měl být i u nás zařazen (byť jako vzácnější možnost) do diferenciální diagnostiky jaterních lézí. Podezření by měla vyvolat zejména kombinace výše uvedených klinických a radiologických znaků.

LITERATURA

1. Votava M. a kol. Lékařská mikrobiologie speciální. Brno: Neptun 2003; 56/57: 67–68.
2. Siu LK, Yeh KM, Lin JC, Fung CP, Chang FY. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: a new invasive syndrome. Lancet Infect Dis 2012; 12(11): 881–887.
3. Sohn SH, Kim KH, Park JH, Kim TN. Predictors of mortality in Korean patients with pyogenic liver abscess: a single center, retrospective study. Korean J Gastroenterol 2016; 67(5): 238–244.
4. Shon AS, Bajwa RP, Russo TA. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: A new and dangerous breed. Virulence 2013; 4: 107–118.
5. Moore R, O'Shea D, Geoghegan T, Mallon PW, Sheehan G. Community-acquired *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: an emerging infection in Ireland and Europe. Infection 2013; 41(3): 681–686.
6. Lardiere-Deguelte S, Ragot E, Amroun K, Piardi T, Dokmak S, Bruno O, et al. Hepatic abscess: Diagnosis and management. J Visc Surg 2015; 152(4): 231–243.
7. Alsaif HS, Venkatesh SK, Chan DS, Archuleta S. CT appearance of pyogenic liver abscesses caused by *Klebsiella pneumoniae*. Radiology 2011; 260(1): 129–138.
8. Hui JY, Yang MK, Cho DH, Li A, Loke TK, Chan JC, et al. Pyogenic liver abscesses caused by *Klebsiella pneumoniae*: US appearance and aspiration findings. Radiology 2007; 242(3): 769–776.
9. Iguchi H, Yamazaki H, Tsunoda H, Takahashi Y, Yokomori H. A case of inflammatory pseudotumor of the liver mimicking hepatocellular carcinoma on EOB-MRI and PET. Case Rep Med 2013; 2013: 594254.
10. Hsieh HF, Chen TW, Yu CY, Wang NC, Chu HC, Shih ML, et al. Aggressive hepatic resection for patients with pyogenic liver abscess and APACHE II score > or =15. Am J Surg 2008; 196(3): 346–350.
11. Lin YT, Wang FD, Wu PF, Fung CP. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess in diabetic patients: association of glycemic control with the clinical characteristics. BMC Infect Dis 2013; 13: 56.
12. Lee KH, Moon SY, Kim IA, Kwon SY, Kim JH, Choe WH, et al. A case of delayed-onset multiple metastatic infection following liver abscess. Korean J Gastroenterol 2015; 66(4): 237–241.