

Izolace *Corynebacterium coyleae* z hemokultury u pacienta hospitalizovaného na JIP pro cévní mozkovou příhodu

Corynebacterium coyleae isolated from blood culture of an ICU patient with stroke

Petr Ježek, Jana Zavadilová, Daniela Lžičařová, Martin Polák, Petr Petráš

Souhrn • Summary

Korynebakteria izolovaná z humánního klinického materiálu jsou až na některé výjimky považována za nepatogenní nebo pouze za oportunně patogenní druhy. V posledních desetiletích se však ukazuje, že některé nově popsané druhy mohou vykazovat i jistý stupeň patogenity event. jistou afinitu k některým tkáním člověka. V naší kazuistice popisujeme izolaci relativně nového druhu *Corynebacterium coyleae* z krevního řečiště pacienta hospitalizovaného na interní JIP pro cévní mozkovou příhodu.

Corynebacterium isolates from human clinical specimens belong, with some exceptions, to non-pathogenic or opportunistic pathogenic species. Nevertheless, in the last decades, it has been shown that some newly described *Corynebacterium* species can show pathogenicity or affinity to some human tissues. This case report features the recovery of *Corynebacterium coyleae*, a relatively new *Corynebacterium* species, from the bloodstream of an ICU patient with stroke.

Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2013; 22(3): 104–107.

Klíčová slova: *Corynebacterium coyleae*, patogenita, hemokultura, cévní mozková příhoda

Keywords: *Corynebacterium coyleae*, pathogenicity, blood culture, stroke

ÚVOD

Korynebakteria a koryneformní organismy vůbec v posledních dvaceti letech zaznamenaly značné změny především v taxonomii, ale mění se i pohled na jejich výskyt jako etiologického agens v humánních klinických materiálech.

Mezi klinicky významné rody koryneformních bakterií se v současné době řadí vedle rodu *Corynebacterium* také rod *Turicella*, *Arcanobacterium*, *Propionibacterium*, *Rothia*, *Actinomyces* a některé další méně diagnostikované rody (*Arthrobacter*, *Brevibacterium*, *Dermabacter* aj.).

Korynebakteria lze dle některých jejich vlastností řadit do tří větších skupin: 1. nelipofilní fermentující korynebakteria (např. *C. diphtheriae*, *C. xerosis* nebo *C. amycolatum*); 2. nelipofilní nefermentující korynebakteria (např. *C. auris* nebo *C. afermentans* subsp. *afermentans*) 3. lipofilní korynebakteria (např. *C. jeikeium*, *C. accolens* nebo *C. macginlei*) [1].

Corynebacterium coyleae patří z tohoto pohledu do skupiny nelipofilních druhů. Poprvé jej popsal Funke et al. v roce 1997 [1] na základě šesti izolátů z humánního klinického materiálu. Ve všech případech šlo o izoláty z primárně sterilních tělních tekutin (hemokultura nebo pleurální tekutina). Světové písemnictví je na záznamy o tomto druhu z humánního klinického materiálu velmi chudé. Jedna z mála prací z posledních let pochází ze Španělska a popisuje izolaci 14 kmenů *C. coyleae* od 12 pacientů, kde v šesti případech šlo zřejmě o klinicky významné případy (3x sepse, 2x sepse a tkáňový infekt a v jednom případě autoři předpokládali potransfúzní bakteriémií) [2].

V našem článku je popsána bakteriémie u pacienta s mozkovou cévní příhodou bez prokázaného fokusu s letálním koncem pravděpodobně způsobeným těžkým stavem základního onemocnění.

KAZUISTIKA

Muž, 67 let, přijatý 22. 9. 2012 na Jednotku intenzivní péče interních oborů Oblastní nemocnice v Příbrami pro počínající cévní mozkovou příhodu (CMP) s pravostrannou hemiparézou. 5 dní před přijetím na JIP byl hospitalizován na neurologickém oddělení pro Jacksonské křeče. Na CT v té době nebyly zjištěny žádné patologické změny.

Při přijetí se pacient profuzně potí, je v bezvědomí, jsou přítomny iritačními fenomény vpravo. Provedena sonografie karotid, kde se prokazuje uzávěr arteria carotis interna l. sin. a CT mozku, kde jsou patrné počínající změny v povodí arteria carotis vlevo. Laboratoř neprokázala metabolický původ poruchy vědomí. Tlak 160/90, puls nepravidelný 120/min. a teplota 37,4 °C.

Na dalších CT prokázány mimo starších postischemických změn také známky čerstvé počínající CMP s postupnou progresí.

Z laboratorního vyšetření je zajímavá elevace leukocytů z původní hodnoty $8,0 \times 10^9/l$ na hodnotu $18,1 \times 10^9/l$ v krevním obraze. V diferenciálním rozpočtu leukocytů zjištěn vyšší počet neutrofilů (87,8 %) a postupný pokles lymfocytů z původních hodnot okolo 18 % až na 5,4 %. Ostatní hodnoty bez výrazných odchylek. C-reaktivní protein překvapivě opakovaně nevykazoval hodnoty mimo normu (0,002g/l a $2 \times 0,001g/l$). Hodnoty TK se pohybovaly kolem 160–180/90–110, tělesná teplota byla v rozmezí 37,7–38,4°C. Po celou dobu byla přítomna fibrilace síní s rychlou odpovědí komor.

Z mikrobiologického vyšetření byla provedena kultivace hemokultur při přijetí. V jedné ze standardní sady tří

zaslaných lahvíček vykultivováno *Corynebacterium coyleae*.

Febrilní stav pacienta řešen fyzikálním chlazením a podáváním paracetamolu. Antibioterapie nebyla zahájena. Pacient umírá čtvrtý den po přijetí pod obrazem zástavy oběhu. Vyšetření hemokultur a stanovení antibiogramu pro izolované agens probíhalo až ex post.

Pro probíhající bakteriémií mohou svědčit vyšší hodnoty v bílé krevní složce, hypertenze a febrilie. Nicméně hodnoty CRP byly opakovaně v normě. Fokus se nepodařilo zjistit ani nařízenou pitvou. Nevyjasněná je také otázka, nakolik mohla přispět k úmrtí pacienta, který měl již tak prognosticky příznivý stav v základním onemocnění CMP.

MIKROBIOLOGIE

V jedné ze tří dodaných hemokultivačních lahvíček (Signal, Oxoid, UK) byly zachyceny grampozitivní koryneformní nesporulující tyčky s výskytem tzv. V-forem (obr. 1). Kmen rostl dobře aerobně na krevním agaru a za 24 hodin při 37° C tvořil drobnější lesklé cirkulární, lehce konvexní lepavé kolonie okolo 1 mm (obr. 2). Biochemická identifikace byla provedena na soupravě Rapid ID™CB Plus (Remel Inc., USA) a ELIchrom CORYNE (ELITech MICROBIO, Francie). První souprava označila kmen jako CDC group G (viz tab. 1), protože tento druh ještě není uveden v databázi. Ve druhém testu byl získán identifikační kód 00190218, který může odpovídat druhu *Corynebacterium coyleae* nebo *C. afermentans*, s nímž je tento druh nejbližší fylogeneticky příbuzný. Narozdíl od tohoto druhu, resp. od poddruhu *C. afermentans* subsp. *afermentans*, tvoří kyselinu z glukózy. Acidifikace glukózy a ribózy proběhla až za 48 hodin (tab. 1). Kmen byl odeslán do Státního zdravotního ústavu (NRL pro stafylokoky) na confirmaci pomocí hmotnostní spektrofotometrie a do Národní referenční laboratoře pro pertusi a difterii. Metodou MALDI TOF na přístroji Microflex (Bruker Daltonics) byla identifikace mikroorganismu nepřesná jako *Corynebacterium tuberculos-tearicum*, ovšem s nízkou identifikační validitou. Pravděpodobnou příčinou neúspěchu je přítomnost pouze jediného referenčního kmene v databázi systému, což může ovliv-

nit kvalitu výsledku. Národní referenční laboratoř pro pertusi a difterii pak provedla confirmaci na soupravě ELIchrom CORYNE (ELITech MICROBIO, Francie) a také na API Coryne (BioMerieux, Francie) a v obou případech byla potvrzena druhová identifikace jako *Corynebacterium coyleae*. Na API Coryne kmen vykazoval jeden z typických

Tabulka 1: Biochemický profil soupravou ELIchrom CORYNE a RapidID™

ELIchrom CORYNE		RapidID™CB Plus	
test	výsledek	test	výsledek
β-NAG	-	NAG	-
β-GUR	-	β-BLU	-
β-GAL	-	GLY1	-
α-GLU	-	α-GLU	-
MC	+	ONPG	-
PAL	+	EST	-
URE	-	URE	-
ESC	-	EST	-
GLU	+*)	GLU	+
TRE	-	PRO	+
FRU	+	TRY	-
GAL	-	PYR	-
SAC	-	SAC	-
ARA	-	LGLY	+
XYL	-	LEU	+/-
RIB	+*)	RIB	+
MAL	-	MAL	-
LAC	-	NIT	-
MAN	+	PIG	-
RM	-	CAT	+
PHS	+		

*) pozitivní reakce za 48 hod.

Obrázek 1: Mikroskopický obraz kultury *Corynebacterium coyleae*. Barvení Gram, zvětšení 1000x. Foto P. Ježek



Obrázek 2: Kultura *Corynebacterium coyleae* na krevním agaru (aerobně za 48 hodin při 37 °C). Foto P. Ježek



profilů 6100304 (tabulka 3). Mimo výše uvedené biochemické charakteristiky vykazoval kmen typicky výrazně pozitivní reakci v CAMP testu.

Citlivost k antibiotikům byla provedena diskovou difúzní metodou a je uvedena v tabulce 2. S výjimkou klindamycinu byl kmen citlivý ke všem běžně používaným látkám. Rezistence ke klindamycinu je v souladu s dosud publikovanými daty [1,2]. Fernández-Natal MI et al. [2] uvádí dokonce i značnou rezistenci k ostatním látkám (10 z 12 kmenů bylo rezistentní také k penicilinu, makrolidům a i ke quinupristin/dalfopristinu). Autoři u vyšetřovaných kmenů nepozorovali M fenotyp a dokonce u žádného ani neprokázali přítomnost genu *mefA-E*, zodpovědného za tento typ rezistence (efflux).

Izolovaný kmen byl uložen v České sbírce mikroorganismů Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity v Brně pod číslem CCM 8458.

Tabulka 2:
Vyšetření citlivosti k antibiotikům diskovou difúzní metodou

Antibiotikum	Výsledek
Penicilin	C
Klindamycin	R
Erytromycin	C
Doxycyklin	C
Vankomycin	C

DISKUSE

Pro *Corynebacterium coyleae* jsou dostupné jen velmi chudé mikrobiologické i klinické údaje. Dosud jsou známy izolace tohoto druhu převážně z hemokultur, méně potom z moči, prostatické tekutiny, plurální tekutiny a z abscesů. Často, ale ne vždy, šlo o více či méně imunosuprimované pacienty (HIV pozitivní, diabetiky, nebo pacienty po různých invazivních výkonech). Etiologická významnost tohoto druhu v humánním klinickém materiálu je zatím diskutována a často je velmi pravděpodobná, nicméně dosud jednoznačně prokázána nebyla. Proto jistě není chybou pohlížet na tento druh, jako na oportunně patogení, jak bývá obvyklé u některých dalších příslušníků tohoto rodu.

Ani v předkládané kazuistice se nám jasně nepodařilo prokázat etiologickou souvislost. Kmen byl izolován pouze v jedné ze tří odebraných hemokultur a ani klinická a laboratorní symptomatologie nedala jasnou odpověď např. pro probíhající sepsi. Pacient vykazoval sice některé zá-

nětlivé markery svědčící pro tuto diagnózu (febrilie, vysoký tlak, leukocytóza), na druhé straně však hodnoty C reaktivního proteinu zůstaly po celou dobu v normě. Fokus infekce se také nepodařilo objevit. Domníváme se, že u našeho pacienta zřejmě proběhla bakterémie a je škoda, že nebylo již možné posoudit, pro časný exitus pacienta, jeho reakci na antibiotickou terapii, zejména ve vztahu k elevovaným hodnotám leukocytů, febriliím apod. Další možnost, která se v této souvislosti nabízí, je prostá kontaminace hemokultivačních nádobek při odběru. Ani tuto variantu nelze spolehlivě vyloučit, nicméně izolovaný druh dosud nebyl izolován z povrchu kůže nebo sliznic člověka. Vycházející z výše popsaných skutečností je více než zřejmé, že bude potřeba ještě více studovat etiologickou významnost tohoto druhu. Z dosud publikovaných případů se zatím dá jen předpokládat.

ZÁVĚR

V popsané kazuistice byl izolován kmen *Corynebacterium coyleae* z hemokultury pacienta přijatého na interní jednotku intenzivní péče pro mozkovou cévní příhodu. Etiologickou účast identifikovaného mikroorganismu se nepodařilo prokázat mj. i pro časný exitus pacienta pravděpodobně z důvodu těžkého průběhu základního onemocnění. Nakolik tomu přispěla zaznamenaná bakterémie je rovněž nejasné. Touto kazuistikou chceme poukázat na raritní druh korynebakteria, který může mít patogenní potenciál, a kterému je třeba do budoucna věnovat mikrobiologickou i klinickou pozornost. Doporučujeme proto provádět identifikace a vyšetření citlivosti k antibiotikům u příslušníků rodu *Corynebacterium* z klinických materiálů, kde dominují a zejména z primárně sterilních tkání a tekutin. Za tímto účelem je také nezbytné využívat identifikační soupravy s kvalitní databází těchto mikroorganismů. Zejména kmeny izolované z primárně sterilních materiálů je vhodné zaslat na confirmaci do NRL pro pertusi a difterii ve Státním zdravotním ústavu v Praze.

LITERATURA

- Funke G, Ramos PC, Collins MD. *Corynebacterium coyleae* sp.nov., isolated from human clinical specimen. *Int J Syst Bacteriol.* 1997; 47(1): 92–96.
- Fernández-Natal MI, Sáez-Nieto JI, Fernández-Roblas R, Asencio M, Valdezate S, Lapena, Rodríguez-Pollán RH, Guerra JM, Blanco J, Cachón F, Soriano F. The isolation *Corynebacterium coyleae* from clinical samples: clinical and microbiological data. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008; 27(3): 177–184.

Petr Ježek

Oddělení klinické mikrobiologie a parazitologie
Oblastní nemocnice Příbram, a.s.

Jana Zavadilová, Daniela Lžičarová
Národní referenční laboratoř pro pertusi a difterii
CEM, Státní zdravotní ústav, Praha

Martin Polák

Jednotka intenzivní péče, Interní oddělení
Oblastní nemocnice Příbram, a.s.

Petr Petráš

Národní referenční laboratoř pro stafylokoky
CEM, Státní zdravotní ústav, Praha