

***Campylobacter upsaliensis* a kazuistika pacienta s melénou**

Campylobacter upsaliensis and a case report of a patient with melena

Petr Ježek, Monika Marejková, Jan Bardoň, Kateřina Koukolová, Josef Lébr

Souhrn

V článku je popsán případ bakterémie hospitalizovaného pacienta, který bezprostředně před přijetím trpěl bolestmi v epigastriu s febrilním stavem, jemuž předcházela třesavka a zimnice. Po přijetí byla zjištěna meléna a elevace některých zánětlivých markerů. Z hemokultury odebrané tentýž den byl vykultivován kataláza negativní kampylobakter následně identifikovaný jako *Campylobacter upsaliensis*. Krvácení v gastrointestinálním traktu se nepodařilo lokalizovat. Pacient zareagoval na léčbu makrolidy a fluorochinolony.

Zastoupení *C. upsaliensis* mezi původci gastroenteritid v ČR není známo. Diagnostika umožňující záchyt tohoto agens by mohla přispět k vyšší objasňenosti etiologie průjmových onemocnění.

A case report is presented of a patient with bacteremia admitted to the hospital with epigastric pain and fever preceded by shivering and chills. On admission, he was found to have melena and elevated inflammatory markers. His admission blood culture yielded a catalase-negative Campylobacter, subsequently identified as Campylobacter upsaliensis. The source of the gastrointestinal bleeding was not found. The patient responded to therapy with macrolides and fluoroquinolones.

The etiological role of C. upsaliensis in gastroenteritis cases in the Czech Republic is not known. Diagnostic tools to detect this pathogen could contribute to a better knowledge of the etiological distribution of diarrheal diseases.

Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2015; 24(1): 18–21.

Klíčová slova: *Campylobacter upsaliensis*, bakterémie, meléna

Keywords: *Campylobacter upsaliensis*, bacteremia, melena

ÚVOD

Rod *Campylobacter* zahrnuje humánní i veterinární patogeny. Za většinu kampylobakterióz u lidí je zodpovědný *Campylobacter jejuni* a na 2. místě pak v menší míře *C. coli* [1, 2, 3]. Oba druhy produkují katalázu a jsou rezistentní k cefalotinu [4]. Více než 50 % humánních izolátů *C. jejuni* a *C. coli* je rezistentní ke kyselině nalidixové [4, 5]. Rezistence k cefalotinu se využívá při přípravě selektivních médií, určených k izolaci těchto druhů ze stolice. Na rozdíl od *C. jejuni* a *C. coli*, *C. upsaliensis* patří mezi druhy s jemnou nebo žádnou produkcí katalázy, tzv. CNW (catalase negative or weakly reacting) a je obvykle citlivý k cefalotinu [6, 7, 11], tudíž neroste na selektivních médiích běžně užívaných k izolaci kampylobakterů ze stolice v rutinních laboratořích.

C. upsaliensis byl poprvé izolován Sanstedt a kol. v roce 1983 [8] ze stolice psů (zdravých i nemocných s průjmem). V některých zemích bývá u pacientů s průjmem tento druh izolován dokonce častěji než *C. coli* [9,10]. *C. upsaliensis* je spojován s gastroenteritidami lidí, které obvykle odeznějí spontánně bez potřeby antibiotické terapie, podobně jako je tomu u *C. jejuni*, ale byl také izolován u chronických a rekurentních průjmů [11]. Kromě toho je popsán i jako původce bakterémií [9,12], u spontánního potratu [13], hemolyticko-uremického syndromu [14], Guillain-Barré syndromu [15] a z abscesu prsu [16].

Některé epidemiologické studie podporují názor, že zdrojem lidských infekcí mohou být psi nebo kočky, v jejichž feces byl tento druh izolován [6, 8, 10, 13, 17]. Gurgan a Diker [13] ve své studii prokázali, že *C.upsaliensis* byl velmi pravděpodobně příčinou abortu u pacientky v 18. týdnu gestace. Stejný kmen byl izolován i z feces asymptomatické doma chované kočky.

Virulenční mechanismy tohoto druhu nejsou dosud detailně prostudovány.

KAZUISTIKA

Muž 63 let, řidič v důchodu, přivezen RZS pro bolesti v oblasti epigastria, údajně s febrilií které předcházela zimnice a třesavka. Chirurg vyloučil náhlou příhodu břicha a zjistil melénu. Pacient byl sledovaný pro chronickou kalcifikující pankreatitidu v gastroenterologickém centru Oblastní nemocnice Příbram (ONP). V roce 1998 podstoupil resekci hlavy pankreatu. Byl diabetik se sekundárním DM na inzulínu.

Při příjmovém vyšetření v ONP nebyla zjištěna žádná příčina krvácení v horní části GIT. Z laboratorních hodnot bylo elevováno CRP 158,6; leukocytóza $15,5 \times 10^9/\text{ml}$; teplota již v normě ($36,6^\circ\text{C}$). Po dohodě s gastroenterologem empiricky nasazen ampicilin/sulbactam v dávce 1.5g á 8 hodin. Během hospitalizace recidiva melény a v hemokultuře odebrané již při příjmu izolován po pětidenní kultivaci kataláza negativní *Campylobacter* sp. Po konzultaci s antibiotickým střediskem byl nasazen ciprofloxacin v dávce 2x400mg i.v. a klaritromycin 2x500mg i.v.. K oběma preparátům byla následně potvrzena citlivost. Endoskopickým vyšetřením potvrzena chronická pankreatitida s atrofií žlázy v oblasti kaudy a těla s dilatací pankreatického vývodu s ná-

lezem parciální trombózy *v. portae* staršího data. Při antibiotické léčbě došlo k normalizaci laboratorně elevovaných hodnot CRP a leukocytózy. Zdroj krvácení nebyl lokalizován, neboť pacient po zlepšení zdravotního stavu podepsal negativní revers a další plánovaná vyšetření nebyla tudíž provedena. Nicméně při následných ambulantních kontrolách byl stav stabilizován a bez známek infekce s normálními hodnotami zánětlivých markerů.

MIKROBIOLOGIE

V hemokultuře odebrané bezprostředně po příjmu pacienta byl po pětidenní kultivaci izolován mikroorganismus, který v mikroskopii odpovídal svou morfologií rodu *Campylobacter* (**obr. 1**). Vyšetřením stolice nebyl prokázán žádný z klasických střevních patogenů. Kultivace stolice na kampylobaktera prováděná na selektivním médiu dle Butzlera byla rovněž negativní po 48 hodinách.

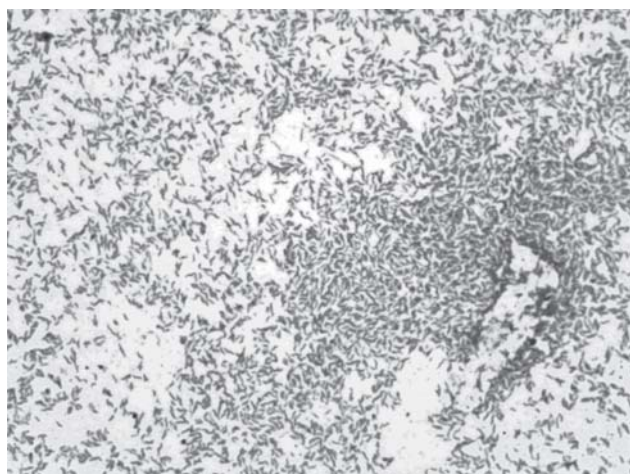
V hemokultuře kampylobakter vyrostl při anaerobní kultivaci na půdě dle Schaedlera bez suplementu. V subkultivaci rostl také dobře na krevním agaru s ovčimi erytrocyty za mikroaerofilních podmínek při 37 °C i 42 °C za 48 hodin. Biochemická aktivita byla vyšetřována na Anaerotestu 23 (ErbaLachema, Brno) a profil (kód 200000) byl vyhodnocen programem TNW verze 7.0 jako *C. gracilis*, protože *C. upsaliensis* v databázi chybí (**tab. 1 a 2**). Z dodatečných testů byla zásadní absence katalázové aktivity. Kmen byl zaslán k verifikaci identifikace do NRL pro *E. coli* a shigely, SZÚ a na molekulárně biologickou konfirmaci do NRL pro kampylobaktery na Státním veterinárním ústavu Olomouc (SVÚ).

Pomocí MALDI-TOF MS analýzy (Microflex LT, Bruker Daltonics, Německo) byl v SZÚ kmen identifikován jako *C. upsaliensis* (score value: 2,144).

Následně byla identifikace potvrzena na pracovišti SVÚ metodou PCR [19].

Citlivost k antibiotikům byla prováděna diskovou difúzní metodou nebo E testy. Ke všem aplikovaným preparátům se potvrdila dobrá citlivost izolovaného kmene.

Obrázek 1:
MIKROSKOPICKÁ KULTURA *CAMPYLOBACTER UPSALIENSIS*



Barvení: Gram. Zvětšení: 1000x. Foto P. Ježek

Tabulka 1: VÝSLEDEK IDENTIFIKACE ANAEROTESTEM 23 (ErbaLachema, Brno)

Taxon	Identifikační skóre	T-index
<i>Campylobacter gracilis</i>	95,08	1
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	3,38	0,78
<i>Veilonella parvula</i>	1,31	0,69
<i>Eubacterium lentum</i>	0,16	0,55
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	0,04	0,45
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	0,01	0,37

Tabulka 2: BIOCHEMICKÝ PROFIL *C. UPSALIENSIS* NA ANAEROTESTU 23 (ErbaLachema, Brno)

Substrát	Výsledek	Substrát	Výsledek	Substrát	Výsledek
IND	-	NIT	+	ESL	-
GLU	-	SUC	-	MNS	-
MLT	-	SAL	-	RAF	-
FRU	-	TRE	-	CEL	-
GAL	-	MAN	-	XYL	-
LAC	-	RHA	-	ARA	-
MLZ	-	NAG	-	SOR	-
URE	-	bBL	-	CAT	-

DISKUSE

Při rutinním vyšetření stolice uniká *C. upsaliensis* mikrobiologické pozornosti, protože kultivace se provádí obvykle na pevných selektivních médiích (Butzler, Karmali) s obsahem cefalosporinů na které bývá tento druh citlivý, na rozdíl od běžně izolovaných druhů, jako jsou *C. jejuni*/*C. coli* [6, 7, 11]. I z tohoto důvodu není znám jeho reálný podíl na gastroenteritidách u pacientů nejen v ČR. V roce 2014 bylo v ČR zaznamenáno 7 případů infekce *C. upsaliensis*, což činí 0,03% všech hlášených kampylobakterióz [zdroj EpiDat], ve srovnání celoevropská data uvádí 0,08 % podíl *C. upsaliensis* u humánních infekcí vyvolaných kampylobakterem v letech 2009-2013[1]. Bourke a kol. [6] předpokládá, že *C. upsaliensis* tvoří asi 10 % všech humánních kampylobakterových izolátů ze stolice, u dětí a kojenců je podíl ještě vyšší – až 20 %.

Druhým nejčastějším klinickým materiálem, kde byl dosud tento druh izolován jsou hemokultury. V hemokulturách je též vidán častěji u dětí než u dospělých [9,12]. Jako možný zdroj infekcí pro člověka se předpokládají psi, asymptomatictí nebo s průjmem a dále kočky, které bývají asymptomatické [18].

V naší kazuistice se fokus infekce nepodařilo prokázat, nicméně jako zdroj se nabízí právě infekce GIT, vzhledem k detekované blíže nelokalizované meléně. Kontakt se zvířaty v nejbližší době před vznikem onemocnění však pacient neudával. S ohledem na symptomy před přijetím a na laboratorní hodnoty při příjmu lze předpokládat, že u pacienta proběhla bakterémie s následnou izolací *C. upsaliensis* v he-

mokultuře. Vzhledem k tomu, že druhová identifikace probíhala až po propuštění pacienta z hospitalizace, opakovaný odběr stolice zacílený na izolaci tohoto druhu nebyl proveden, tudíž nemohla být prokázána přítomnost *C. upsaliensis* i ve stolici. Při rutinní kultivaci na selektivní půdě s cefalosporinovým suplementem byl jeho růst potlačen.

ZÁVĚR

Tato kazuistika nás přivedla k úvaze, zda-li by rutinní mikrobiologické laboratoře neměly využívat k diagnostice kampylobakterových gastroenteritid paralelně i další méně selektivní média. Je obecně známo, že tyto infekce mají rostoucí trend a je pravděpodobné, že diagnostikované infekce vyvolané tzv. CNW kampylobaktery, jako je právě *C. upsaliensis*, by přispěly k vyšší objasňenosti etiologie průjmových onemocnění.

PODĚKOVÁNÍ

Poděkování MUDr. Čestmíru Benešovi z NRC pro analýzu epidemiologických dat (SZÚ), za poskytnutí dat z Epi-Datu. Práce byla podpořena grantem Ministerstva zdravotnictví IGA č. NT/14392.

LITERATURA

1. European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2013. *EFSA Journal*. 2015; 13(1): 3991.
2. Žemličková H, Jakubů V, Marejková M, Urbášková P, Pracovní skupina pro monitorování rezistence. Rezistence k erytromycinu, ciprofloxacinu a tetracyklinu u humánních izolátů *Campylobacter* spp. v České republice, vyšetřena standardní metodou EUCAST. *Epid Microb Immun*. 2014; 63(3): 184–190.
3. Kolackova I, Karpiskova R. Species level identification of thermotolerant campylobacters. *Vet Med – Czech*. 2005; 50(12): 543–547.
4. European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2012. *EFSA Journal*. 2014; 12(3): 3590.
5. Bardoň J, Koláčková I, Husičková V, Röderová M, Karpíšková R, Štosová T, Kolář M. Výskyt a charakteristika termotolerantních kampylobakterů v potravinovém řetězci člověka. *Epid Microb Immun*. 2014; 63(3): 232–237.
6. Bourke B, Chan VL, Sherman P. *Campylobacter upsaliensis*: Waiting in the wings. *Clin Microbiol Rev*. 1998; 11(3): 440–449.
7. Lastovica AJ, Le Roux E, Penner JL. “*Campylobacter upsaliensis*” isolated from blood cultures of pediatric patients. *J Clin Microbiol*. 1989; 27: 657–659.
8. Sansstedt K, Ursing J, Walder M. Thermotolerant *Campylobacter* with no or weak catalase activity isolated from dogs. *Curr Microbiol*. 1983; 8: 209–213.
9. Lastovica AJ, LeRoux E. Prevalence of *Campylobacter* spp. in the diarrhoeic stools and blood cultures of pediatric patients. *Acta Gastro-Enterol Belg*. 1993; 56(Suppl.): 34.
10. Labarca JA, Sturgeon J, Borenstein L, Salem N, Harvey SM, Lehnkering E, Reporter R, and Mascola L. *Campylobacter upsaliensis*: Another Pathogen for Consideration in the United States. *Clin Infect Dis*. 2002; 34: e59–60.
11. Couturier BA, Hale DVC, Couturier MR. Association of *Campylobacter upsaliensis* with persistent bloody diarrhea. *J Clin Microbiol*. 2012; 50(11): 3792–3794.
12. Skirrow MB, Jones DM, Sutcliffe E, Benjamin J. *Campylobacter* bacteraemia in England and Wales, 1981–91. *Epidemiol Infect*. 1993; 110: 567–573.
13. Gurgan T, Diker AS. Abortion associated with *Campylobacter upsaliensis*. *J Clin Microbiol*. 1994; 32(12): 3093.
14. Carter JE, Cimolai N. Hemolytic-uremic syndrome associated with acute *Campylobacter upsaliensis* gastroenteritis. *Nephron*. 1996; 74: 489.
15. Goddard EA, Lastovica AJ, Argent AC. *Campylobacter* O:41 isolation in Guillain-Barre syndrome. *Arch Dis Child*. 1997; 76: 526–528.
16. Gaudreau C, Lamothe F. *Campylobacter upsaliensis* isolated from a breast abscess. *J Clin Microbiol*. 1992; 30(5): 1354.
17. Damborg P, Guardabassi L, Pedersen K, Kokotovic B. Comparative Analysis of Human and Canine *Campylobacter upsaliensis* isolates by amplified fragment length polymorphism. *Journal of Clin Microbiol*. 2008; 46(4): 1504–1506.
18. Fox JG, Maxwell KO, Taylor NS, Runsick CD, Edmonds P, Brenner DJ. *Campylobacter upsaliensis* isolated from cats as identified by DNA relatedness and biochemical features. *J Clin Microbiol*. 1989; 27: 2376–2378.
19. Linton D, Owen RJ, Stanley J. Rapid identification by PCR of the genus *Campylobacter* and of five *Campylobacter* species enteropathogenic for man and animals. *Res. Microbiol*. 1996; 147: 707–718.

Petr Ježek

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

Monika Marejková

NRL pro *E. coli* a shigely
Státní zdravotní ústav, Praha

Jan Bardoň

NRL pro kampylobaktery
Státní veterinární ústav Olomouc

Kateřina Koukolová

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

Josef Lébr

interní oddělení
Oblastní nemocnice Příbram, a.s.