

Meningokoková pyomyositida způsobená *Neisseria meningitidis* skupiny C u zdravého mladého muže jako neobvyklá forma invazivního meningokokového onemocnění

MUDr. Jana Kulichová¹, MUDr. Pavla Křížová, CSc.², Mgr. Zuzana Okonji², MUDr. Šárka Lásiková³

¹Klinika infekčních, parazitárních nemocí a tropických nemocí Nemocnice Na Bulovce, Praha

²Národní referenční laboratoř pro meningokokové nákazy, Státní zdravotní ústav v Praze

³Oddělení klinické mikrobiologie Nemocnice Na Bulovce, Praha

Prezentována je kazuistika 25letého dosud zdravého muže s horečnatým onemocněním provázeným otoky kloubů, bolestmi svalů levého předloktí a s výsevem petechií na kůži v téže oblasti. Stav byl zprvu hodnocen jako flegmóna levého předloktí a empiricky byla zahájena léčba klindamycinem. Pro rozvoj sepse a septického šoku s projevy DIC byl 2. den hospitalizace převzat na JIP oddělení, léčba byla empiricky posílena ceftriaxonem. Nadále se šířily bolesti svalů provázené jejich edémem a zarudnutím kůže nad nimi. Vzhledem k neznámému původci onemocnění byla odeslána krev na PCR vyšetření a komerčním multiplexem byla zachycena *Neisseria meningitidis*. Sonografickým vyšetřením byly verifikovány zánětlivé změny v postižených svalových skupinách a stav byl uzavřen jako pyomyositida. Na levém předloktí se vyvinula nekróza kůže, která byla lokálně ošetřována. Pacient byl ve stabilizovaném stavu doléčen na standardním oddělení intravenózně ceftriaxonem až do propuštění 17. den. Vzorek krve a punkce z tekutinových kolekcí v postižených svalech byl zaslán ke confirmaci do národní referenční laboratoře, kde byla metodou real time PCR potvrzena *N. meningitidis* skupiny C.

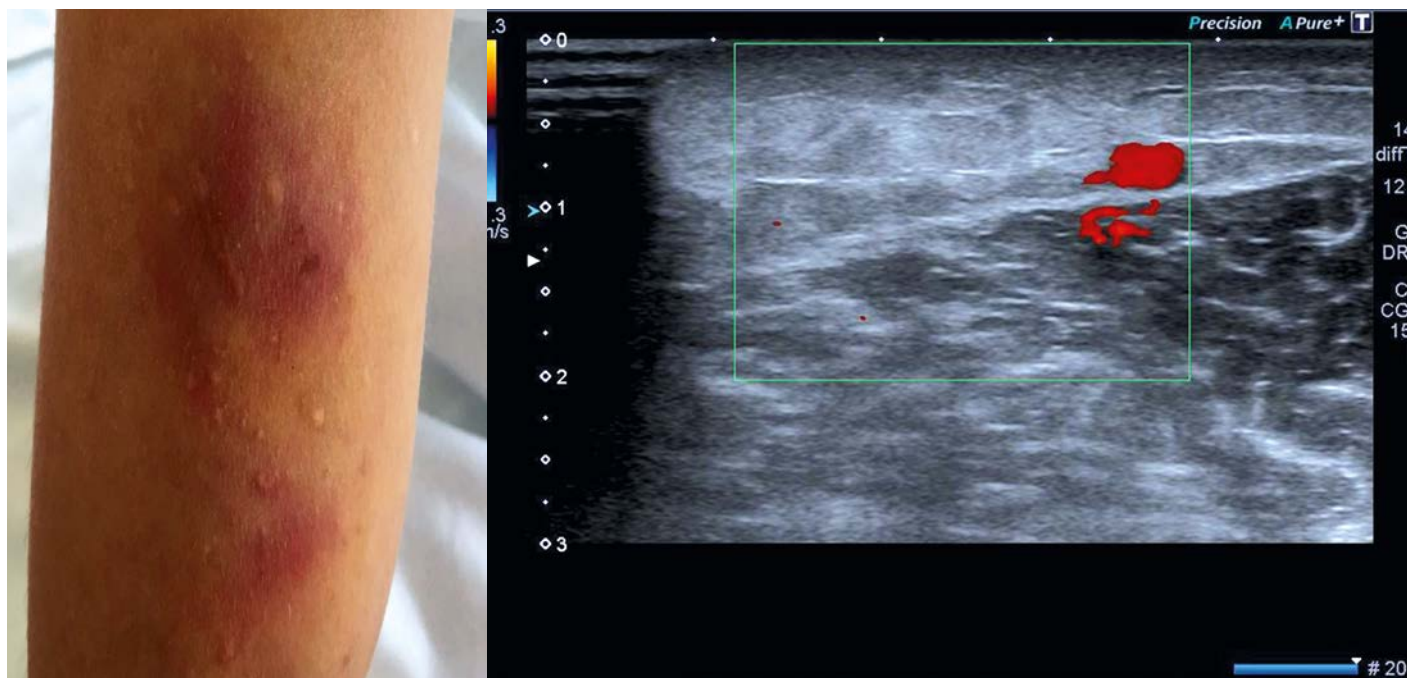
Klíčová slova: pyomyositida, *Neisseria meningitidis* skupiny C, metoda PCR, invazivní meningokokové onemocnění.

Meningococcal pyomyositis due to *Neisseria meningitidis* group C in a healthy young man as an unusual form of invasive meningococcal disease

A case report is presented of a 25-year-old healthy man with a feverish disease accompanied by joint swelling and pain in the left forearm muscles with petechiae on the skin in the same area. The condition was initially diagnosed as a left forearm phlegmon and treated empirically with clindamycin. Due to the development of sepsis and septic shock with DIC manifestations, on the second day of hospitalization he was referred to the ICU and the antibiotic treatment was strengthened empirically with ceftriaxone. Pain in the muscles continued to spread and was accompanied by their edema and reddening of the skin above them. Because of an unknown disease agent, a blood sample was sent for PCR investigation, where *Neisseria meningitidis* was detected using a commercial multiplex PCR kit. Ultrasound examination revealed inflammatory changes in the affected muscle groups, and a definitive diagnosis of pyomyositis was made. The patient was transferred to a standard ward in a stabilized state to complete ceftriaxone intravenous antibiotic therapy until discharge on day 17. A blood sample and puncture from fluid collection in the affected muscles were sent for confirmation to the National Reference Laboratory for Meningococcal Infections, where *N. meningitidis* was confirmed by real time PCR and, subsequently, group C was identified.

Key words: pyomyositis, group C *Neisseria meningitidis*, PCR method, invasive meningococcal disease.

Obr. 1a, b. a) zánětlivé prosáknutí na pravé paži a b) sonografický obraz postižených svalů



Kazuistika

25letý dosud zdravý muž byl přivezen Zdravotnickou záchrannou službou (ZZS) pro 2 dny trvající obtíže. Udával zimnice, teploty do 38 °C, výrazné bolesti kloubů a svalů, otok a bolest v oblasti levého předloktí, tahavé bolesti lýtek, boků a v oblasti spodních žebér. Bolesti byly tak intenzivní, že byla, dle jeho slov, každá poloha nenesitelná a během vyšetření se odmítal postavit. Trauma negoval. Trvale se s ničím neléčí, závažná onemocnění neprodělal. Alergologická anamnéza je negativní. Stran epidemiologické anamnézy udával, že otec měl „virózu“, jinak kontakt s infekčním onemocněním popírá. V klinickém obraze dominoval otok a palpační bolestivost levého předloktí s výrazně omezenou hybností. Na kůži předloktí byl nesvědčivý makulózní exantém, bez krvácivých projevů. Z výsledků vyšetření: leukocyty 11,1 $10^9/l$, trombocyty 78,0 $10^9/l$, neutrofilní segmenty 0,89 1/1, koagulace v normě, ale D-dimery silně pozitivní nad 4,0 mg/l FEU, CRP 264,1 mg/l. Stav byl zprvu hodnocen jako flegmóna levého předloktí. Diferenciálně diagnosticky pro velkou bolest kloubů a svalů bylo pomýšleno i na autoimunitní onemocnění a byl ordinován odběr autoprotilátek. Terapeuticky byl podán diclofenac a zajištěn empiricky klindamycinem i.v. v dávce 600 mg po 6 hodinách, hemokultury nebyly odebrány. Druhý den hospitalizace se cítil špatně, progredovala bolest levého předloktí, na kterém se přes noc objevil spontánně hematoma. V noci měl horečku se zimnicí a třesavkou, měl několikrát

řádkou stolicí. Pro hypotermii, centralizaci oběhu s tachykardií kolem 130/min, hypotenzí TK 79/56 mmHg a tachypnoí kolem 30/min při rozvíjejícím se septickém šoku, byl přeložen na jednotku intenzivní péče. Kromě otoku a zarudnutí na flexorové straně levého předloktí o velikosti 5x8 cm s hematoma je nově patrný hematoma i pod manžetou tonometru na paži pravé horní končetiny. Laboratorně progreduje v krevním obraze výrazný posun doleva při normálním počtu leukocytů 6,3 $10^9/l$, $tyč: 0,45\ 1/1$ a trombocytopenie 55 $10^9/l$. Koagulační časy jsou jen lehce prodlouženy, D-dimery 2,05 mg/l FEU a antitrombin 53 % při rozvíjejícím se diseminované intravaskulární koagulaci (DIC). V biochemických ukazatelích došlo k vzestupu CRP na 340,7 mg/l, prokalcitoninu na 15,75 mg/l a laktátu na 4,70 mmol/l, jakož i hladiny kreatininkinázy na 11,24 $\mu kat/l$ a myoglobinu na 2805,4 $\mu g/l$. Na ultrasonografii levého předloktí je patrna nižší echogenita svalstva L předloktí, více volárně, značící otok a prosáknutí, prosáklé je i podkoží, bez patrné kolekce tekutiny nebo formujícího se abscesu (obrázek 1b). V přehledném rozsahu bez známek žilní trombózy. Stav hodnocen jako myositida levého předloktí s rozvojem sepse a septického šoku. Terapie byla posílena ceftriaxonem v dávce 2 g po 12 hodinách, podána volumoterapie krystaloidy a oběhové podpory noradrenalinem. 3. den hospitalizace se na levém předloktí rozvíjí lividní nekróza kůže cca 12x5 cm, na pravé paži a předloktí progreduje otok a pod původně umístěnou manžetou

tonometru se vysévají petechie (obrázek 1a). Otok a bolestivost svalů se objevuje i na pravém boku a na pravém stehně a dále na levém stehně. Prokalcitonin vzrostl na 15,75 $\mu g/l$, CRP stagnuje. Terapie při narůstajících známkách zánětu byla změněna na meropenem a linezolid s představou zajištění rezistentní gramnegativní flóry, neboť z výtěru tonsil byla vykultivována *Klebsiella pneumoniae* ESBL, a případné teoreticky zvažované infekce kmenem *Staphylococcus aureus* methicilin rezistentním produkujícím Panton-Valentinův leukocidin. Byly podány kortikosteroidy, čerstvá mražená plazma a diuréza byla podporována kontinuálním furosemidem. Z laboratorních nálezů byla dosažena maximální leukocytóza 37,1 $10^9/l$, trombocytopenie 55,0 $10^9/l$ a hladina antitrombinu 53 %. Při anasarce a capillary leak syndromu celková bílkovina klesla na 48 g/l a albumin na 29,0 g/l, screening na autoprotilátky byl negativní. Z dalších vyšetření byl rentgen plic a EKG v normě, transthorakální echokardiografie prokázala stopový perikardiální výpotek a sonografie břicha hepatomegalii a volnou tekutinu v dutině břišní. Vzhledem k neznámému agens onemocnění byla 3. den hospitalizace odeslána krev na PCR vyšetření bakteriálních agens komerčním multiplexem. Z mikrobiologické laboratoře nemocnice na Bulovce byla nahlášena pozitivita PCR *Neisseria meningitidis*. Vzorek byl zaslán ke konfirmaci do Národní referenční laboratoře pro meningokokové nákazy (NRL) Státního zdravotního ústavu v Praze, kde byla potvrzena metodou

Obr. 2. Levé předloktí a sonografický průkaz abscesu



real time PCR *N. meningitidis* a následně dourčena skupina C. Onemocnění bylo nahlášeno spádové hygienické stanici a rodinní příslušníci, s nimiž žije v domácnosti, byli zajištěni ciprofloxacinem jednorázově. Klinický stav pacienta se zlepšoval, oběhové podpory mohly být vysazeny, DIC odezníval. 11. den hospitalizace byl přeložen na standardní oddělení. Terapie byla deeskalována na ceftriaxon 2x2 g. Vzhledem k přetrvávající bolestivosti a otokům výše jmenovaných svalových oblastí bylo 12. den hospitalizace provedeno kontrolní ultrazvukové vyšetření měkkých tkání a provedena punkce z abscesu levého předloktí (obrázek 2) s nálezem: leukocyty++, buněčná drť, bez mikrobů, kultivačně sterilní a punkce tekutinové kolekce v pravém stehnu s nálezem: bez buněčných elementů, buněčná drť, bez mikrobů, kultivace sterilní. V punkčním materiálu však byla metodou real time PCR v NRL

prokázána *N. meningitidis* skupiny C. Po celkové délce 17 dnů byla antibiotická terapie ukončena a pacient propuštěn domů. Stav byl uzavřen jako pyomyositida způsobená *Neisseria meningitidis* skupiny C. Nadále pokračovalo lokální ošetřování levého předloktí včetně ambulantních kontrol. Doma byl bez obtíží, defekt na levém předloktí se zhojil bez nutnosti nekrektomie, ještě se cítil unavený a měl pocit obtížnější flexe pravé nohy v kolenní. Po měsíci od propuštění bylo doplněno vyšetření buněčné imunity s nálezem lehce sníženého počtu NK buněk a CD4 paměťových lymfocytů. Na další kontrolu se pacient nedostavil, ačkoliv by jistě byla indikována vakcinace proti meningokokům.

Diskuze

Pyomyositida je bakteriální infekce, která postihuje skeletální svaly s tvorbou abscesů

v jednotlivých svalových skupinách. Obvykle se jedná o hematogenní rozsev z infekčního ložiska. Vyskytuje se v tropickém klimatickém pásmu u imunokompetentních jak dětských, tak dospělých jedinců, zatímco v mírném klimatickém pásmu především u pacientů s oslabenou imunitou, ať již diabetes mellitus, autoimunitními onemocněními, HIV, imunosupresí po orgánových transplantacích, s malignitami nebo u uživatelů drog. Nejčastějšími vyvolavateli jsou *Staphylococcus aureus* (90 %), následuje *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* a vzácně Gram negativní bakterie včetně *Escherichia coli*, *Salmonella* sp., *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* a *Proteus* sp. (1). Nicméně raritně byly popsány i případy onemocnění vyvolané *N. meningitidis* skupiny B nebo C u jinak zdravých jedinců. Invazivní meningokokové onemocnění se nejčastěji projevuje jako meningitida nebo meningokoková seps, méně často jako pneumonie, septická artritida, perikarditida, konjunktivitida, sinusitida, epiglottitida, uretritida a proktitida (2). Ačkoliv petechiální a ekchymotické léze jsou často spojené s invazivním meningokokovým onemocněním, pyomyositida a kožní infekce jako absces a celulitida jsou vzácné. Do roku 2016 bylo popsáno 17 případů meningokokové celulitidy. U dětí se obvykle jednalo o periorbitální celulitidu (3), zatímco postižení končetin bylo častější u dospělých mužů. 67 % pacientů nemělo přítomnou komorbiditu. Ačkoliv žádný z výše uvedených neměl diagnostikovanou pyomyositidu, mohla u nich být přítomna a nerozpoznána. Poprvé byla multifokální pyomyositida provázející osteomyelitidu a artritidu způsobená *N. meningitidis* skupiny B popsána francouzskými autory v roce 2012. Další popis meningokokové pyomyositidy uveřejnil Barakat v r. 2016 (3). Stejně jako v našem případě byla přítomna celulitida nad místy radiologicky zdokumentovaných zánětlivě postižených svalových skupin, což je považováno za průkaz primární pyomyositidy na rozdíl od cytokiny indukované myositidy (4). Největší postižení prokázané magnetickou rezonancí bylo v oblasti stehna a paraspinálních svalů. Etiologie zánětlivého postižení svalů nebyla získána v jejich případech z punkce svalů, ale byla předpokládána na základě pozitivní hemokultury, přičemž primární příčinou byla meningokokémie (3).

Závěr

V kazuistickém sdělení jsme chtěli poukázat na neobvyklý klinický průběh invazivního meningokokového onemocnění a na možnost využití PCR dia-

gnostiky v případě, kdy kultivační vyšetření nebylo nabráno nebo jsou jeho výsledky negativní. Tento neobvyklý klinický průběh splňuje „EU case definici“ invazivního meningokokového onemocnění z roku

2012: přítomnost hemoragické vyrážky a septického šoku a laboratorní průkaz *N. meningitidis* (kultivací nebo metodou PCR) z klinického materiálu, který je za normálních podmínek sterilní (5).

LITERATURA

1. Lapumnuaypol K, Fatima S, Ram P, et al. Haemophilus influenzae Pyomyositis in a Patient with Diabetic Ketoacidosis: A Unique Case and Review of literature. Case Reports in Infectious Diseases 2017; 3. Dostupné z: <https://www.hindawi.com/journals/crid/2017/6307361/>
2. Stephens DS, Bennett JE, Dolin R, et al. Mandell, Douglas

and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed. New York, Elsevier; 2013: 2425–2445.

3. Barakat MT, Gajurel K, Fischer K, et al. A Case of Meningococcal Pyomyositis in an Otherwise Healthy Adult. Open Forum Infectious Diseases, 2016; 3(3): ofw087. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw087>

4. Carrol ED, Thomson AP, Mobbs KJ, et al. Myositis in children with meningococcal disease: a role for tumour necrosis factor-alpha and interleukin-8? Journal of Infection 2002; 44: 17–21.

5. EU case definitions [online]. Dostupné z: <https://ecdc.europa.eu/en/surveillance-and-disease-data/eu-case-definitions>