

Neisseria animaloris'e Bağlı İlk İnfektif Endokardit Olgusu

First Case of Infective Endocarditis Associated With Neisseria animaloris

Nazmiye Ülkü Tüzemen¹, Reşide Börçe Hemiş², Muhammed Yiğit³, Mahmut Kapsız³, Kadir Efe⁴, Tekin Tuncel², Yasemin Heper², Sümeyye Güllülü³, Cüneyt Özakin¹

¹Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

²Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

³Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

⁴Bursa Dörtçelik Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Bursa, Türkiye

Özet

Daha öncesine ait bir hastalık öyküsü ve soygeçmişinde bir özellik olmayan 25 yaşında kadın hastanın ani gelişen göğüs ağrısı ve nefes darlığı nedeniyle yapılan transtorasik ekokardiyografisinde intraventriküler septumda defekt ve triküspid kapak septal küspis üzerinde hareketli gevşek yapıda kitle imajı izlendi. Hastanın her iki kolundan birer şişe olmak üzere art arda üç gün boyunca toplam 6 kan kültürü alındı. Tüm kan şişelerinde üreme saptandı. Üreyen etkenler Phoenix™ 100 (Becton Dickinson, Sparks, MD, ABD) otomatize sisteminde *Neisseria animaloris* olarak tanımlandı ve "matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry" (MALDI-TOF MS) (Bruker Daltonik, Bremen, Almanya) ile doğrulandı. Antibiyotik duyarlılıkları gradyan difüzyon yöntemiyle araştırıldı ve *N. meningitidis* için kabul edilen European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 2013 standartlarıyla penisilin G'ye dirençli, seftriaksona duyarlı olarak yorumlandı. Etkenin özelliği nedeniyle hayvan teması, hayvan ısırığı, diş veya dişeti sorunları açısından sorgulanan ve değerlendirilen hastada bir risk faktörü saptanmadı. Ateşinin, infektif endokardite eğilim yaratan kardiyak durumunun ve akciğer embolisinin olması, ekokardiyografide vejetasyonların görülmesi ve ardışık kan kültürlerinde üreme olması nedeniyle modifiye Duke ölçütlerine göre kesin infektif endokardit tanısı konuldu. Üreyen *N. animaloris*'in genellikle köpek ya da kedi tarafından ısırılan olgularda yara yeri infeksiyonuna neden olduğuna dair yayınlar olmasına rağmen infektif endokardit etkeni olduğuna dair bilgi yoktur. Olgumuz *N. animaloris*'in etken olduğu tek infektif endokardit olgusudur.

Klimik Dergisi 2018; 31(2): 161-4.

Anahtar Sözcükler: *Neisseria animaloris*, endokardit.

Abstract

A 25-year-old female with no remarkable medical or family history presented with sudden chest pain and shortness of breath. Transesophageal echocardiography revealed a defect in intraventricular septum, and a loose mass image was observed on the septal cuspid of tricuspid valve. A total of 6 blood cultures were taken, one bottle of blood culture from each arm of the patient for three consecutive days. All bottles yielded growth of *Neisseria animaloris*. All isolates were identified by Phoenix™ 100 (Becton Dickinson, Diagnostic Instrument System, Sparks, MD, USA), and the identification was confirmed by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) (Bruker Daltonik, Bremen, Germany). Antibiotic susceptibility results were studied by gradient diffusion method, and interpreted as resistant to penicillin G and susceptible to ceftriaxone by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 2013 standards for *N. meningitidis*. No risk factor such as animal contact or bite, and tooth or gum problems was detected in the patient evaluation because of the feature of the causative agent. Definitive infective endocarditis was diagnosed according to modified Duke criteria because of fever, infective endocarditis-prone cardiac condition and pulmonary embolism, vegetation in echocardiography and growth in consecutive blood cultures. Although there are some reports that *N. animaloris* causes wound infections in the cases bitten by a dog or a cat, there is no information about it as a causative agent for infective endocarditis. Our case is the only case of infective endocarditis that is caused by *N. animaloris*.

Klimik Dergisi 2018; 31(2): 161-4.

Key Words: *Neisseria animaloris*, endocarditis.

Cite this article as: Tüzemen NÜ, Hemiş RB, Yiğit M, et al. [First case of infective endocarditis associated with *Neisseria animaloris*]. *Klimik Derg.* 2018; 31(2): 161-4. Turkish.

IV. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi (8-12 Kasım 2017, Antalya)'nde bildirilmiştir. Presented at the IVth National Congress of Clinical Microbiology (8-12 November 2017, Antalya).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Nazmiye Ülkü Tüzemen, Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Görükle, Bursa, Türkiye

E-posta/E-mail: ulku_kocman@hotmail.com

(Geliş / Received: 28 Şubat / February 2018; Kabul / Accepted: 19 Nisan / April 2018)

DOI: 10.5152/kd.2018.38



Giriş

Hayvan ısırıkları aerop ve anaerop bakterilerden oluşan polimikrobiyal yara yeri infeksiyonuna neden olur. *Pasteurella* spp. infekte kedi ve köpek ısırıklarında baskın olan bakteri olmakla birlikte diğer patojen mikroorganizmalar da nadir olarak saptanabilmektedir. Diğer nadir etkenlerden biri de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından CDC Group Eugonic Fermenter-4 (EF-4) olarak tanımlanan bakteri grubudur (1). EF-4 grubundaki mikroorganizmalar kedi ve köpeklerin normal ağız florasında bulunup komensal olarak yaşarlar (2,3). İlk defa 1974 yılında Tatum ve arkadaşları (4) tarafından izole edilen EF-4 grubu bakteriler Gram-negatif kokoid ya da kısa basiller şeklinde tanımlanmıştır. EF-4a ve EF-4b olarak iki biyotipe ayrılırlar. Daha sonra yapılan çalışmalarda EF-4 bakterilerinin *Neisseria* cinsiyle bağlantılı olduğu gösterilmiş olup EF-4a bakterisi *Neisseria animaloris*, EF-4b bakterisi *N. zoodegmatidis* olarak adlandırılmıştır (1,5). Hayvan ısırıklarında etkenin patojen olması için ya hayvanın insanı derin bir şekilde ısırması ya da hastanın immün yetmezliğinin olması gerekmektedir (3). Bu yazıda hayvan tarafından ısırılma veya temas öyküsü bulunmayan ve *N. animaloris*'in etken olduğu bir infektif endokardit olgusu sunulmuştur.

Olgu

Daha öncesine ait bir hastalık öyküsü ve soygeçmişinde bir özellik olmayan 25 yaşında kadın hasta, ani gelişen göğüs ağrısı ve nefes darlığı nedeniyle bir hastaneye başvurmuş ve bu merkezde yapılan ekokardiyografisinde ventriküler septal defekt (VSD) saptanması üzerine hastanemizin Kardiyoloji Polikliniğine yönlendirilmişti. Hastanemizde bir hafta sonra yapılan transözofageal ekokardiyografide membranöz inter-ventriküler septumda 8 mm çapında VSD ve 3 mm çapında perimembranöz atrial septal defekt (ASD), triküspid kapak septal küspiste hem prolapsus hem de sağ atrium tarafında kitle imajı izlendi (Resim 1). Triküspid kapakta 2.-3. derece triküspit yetmezlik akımı ve 1. derece mitral yetersizlik akımı saptandı.

Lökosit sayısı 10 900/mm³ (%85 nötrofil), hemoglobin 6.92 gr/dl, ortalama eritrosit hacmi (MCV) 69.1 fl, ortalama eritrosit hemoglobini (MHC) 22.4 pg, hematokrit %21.3, trombosit sayısı 285 000/μl olarak saptandı; diğer değerleri ve idrar tetkiki bulguları normaldi. Kitle imajı nedeniyle yapılan kardiyak manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde 8 mm çapında ASD, 10 mm çapında VSD olduğu ve kardiyak boşluklar arasında kontrast madde geçişi olduğu görüldü ve kitle görülmediğinden ilkinden yaklaşık bir ay sonra ikinci defa transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Triküspid kapak septal küspis üzerinde hareketli, gevşek yapıda düzensiz kitle imajı (vegetasyon) izlendi. Bu süre içerisinde bir yandan da Hematoloji Polikliniğinde anemisi nedeniyle tetkik edilirken ateşi ve eritrosit sedimentasyon yüksekliği ortaya çıkan hastanın, anemiye ek olarak trombositopeni ve mikroskopik hematürinin de geliştiği, periferik yaymasında toksik granülasyonun olduğu saptandı. Infektif endokardit olabileceği düşünülerek tekrar yönlendirildiği Kardiyoloji Polikliniğinde ikinci ekokardiyografiden iki hafta sonra yapılan üçüncü transtorasik ekokardiyografide daha önceki ekokardiyografilerde görülen



Resim 1. Triküspid kapak üzerinde düzensiz kenarlı kitle imajı.

kitlenin kaybolduğu görüldü. Hastanın ateşi ve dispnesinin gelişmiş olması nedeniyle hasta infektif endokardit ve buna bağlı gelişen pulmoner emboli ön tanılarıyla Kardiyoloji Kliniğine yatırıldı. Yatışında yapılan tetkiklerinde lökositozu olmamakla birlikte anemi ve trombositopeninin devam ettiği, eritrosit sedimentasyon hızının 56 mm/saat ve C-reaktif protein (CRP)'in 13 mg/dl olduğu saptandı. Aynı gün çekilen toraks tomografisinde bilateral pulmoner emboliyle uyumlu bulgular saptandı; iki gün sonra yapılan akciğer perfüzyon sintigrafisi bulgularının pulmoner emboli açısından yüksek olasılıklı olduğu bildirildi. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji konsültasyonunda hastanın genel durumu orta, soluk görünümde olup vücut sıcaklığı 39.4°C ve kalp hızı 120 atım/dakika olarak saptandı. Hastanın hepatosplenomegalisinin ve kardiyak üfürümünün olduğu belirlendi; CRP 13 mg/dl, eritrosit sedimentasyon hızı 81 mm/saat olarak bulundu. Hastanın her iki kolundan birer şişe olmak üzere art arda üç gün boyunca toplam 6 kan kültürü alındı. Hastaya intravenöz olarak daptomisin 9 mg/kg ve gentamisin 2x80 mg başlandı.

Hastanın kan kültürleri BACTEC™ 9240 (Becton Dickinson, Sparks, MD, ABD) tam otomatize kan kültürü cihazında takip edildi. Üreme saptanan şişelerden eozin-metilen mavisi (EMB) agarı ve %5 koyun kanlı agara pasajları yapıldı. Tüm kan örneklerinde üreyen etken, Phoenix™ 100 (Becton Dickinson, Sparks, MD, ABD) otomatize sisteminde *N. animaloris* olarak tanımlandı ve "matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry" (MALDI-TOF MS) (Bruker Daltonik, Bremen, Almanya) ile doğrulandı. Antibiyotik duyarlılıkları gradyan difüzyon yöntemiyle araştırıldı ve *N. meningitidis* için kabul edilen European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 2013 (6) standartlarıyla yorumlandı (Tablo 1). Saptadığımız minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerine göre seftriakson ve tetrasikline duyarlı, ampisiline orta derecede duyarlı, penisilin G ve siprofloksasine dirençli olarak değerlendirildi. İmipenem, trimetoprim-sülfametoksazol ve gentamisin için sadece MİK değerleri verildi.

Tedavi altında ateşi düşen, klinik ve laboratuvar bulguları düzelen hastanın daptomisin ve gentamisinle klinik yanıt alınmış olmasına rağmen, antibiyotik tedavisi, literatürde benzer bir olgu ve deneyim olmadığı için duyarlılık sonuçla-

Tablo 1. *N. animaloris*'in Antibiyotik Duyarlılık Sonuçları

Antibiyotik	Minimal İnhibitör Konsantrasyon (mg/lt)
Penisilin G	4
Ampisilin	0.75
İmipenem	0.38
Seftriakson	0.094
Trimetoprim-sülfametoksazol	1.0
Tetrasiklin	0.50
Gentamisin	0.19
Siprofloksasin	0.125

rına göre revize edildi; tedavisinin 16. gününde mevcut antibiyotikleri kesilerek intravenöz olarak seftriakson 2x1 gr başlandı. Beş hafta seftriakson alan hastanın antibiyotiği, alınan kontrol kan kültürlerinin negatif sonuçlanması, hastanın klinik ve laboratuvar olarak tam düzelmiş olması nedeniyle kesildi ve ayrıca kontrole gelmek üzere antikoagülan tedavi altında olmak üzere taburcu edildi. Etkenin özelliği nedeniyle hayvan teması, hayvan ısırığı, diş veya dişeti sorunları açısından sorgulanan ve değerlendirilen hastada herhangi bir risk faktörü saptanmadı.

İrdeleme

Hayvan tarafından ısırılma veya temas öyküsü olmayan hastamızda, modifiye Duke ölçütlerine göre 2 majör (ekokardiyografide vejetasyon saptanması ve ardışık kan kültürlerinde *N. animaloris* üremesi) ve 3 minör (ateş, infektif endokardite eğilim yaratan kardiyak durum ve akciğer embolisi) ölçütü kesin infektif endokardit tanısı konulmuştur. Bu etken genellikle köpek ya da kedi tarafından ısırılan hastalarda yara yeri infeksiyonuna neden olmaktadır (7). Acil servise başvuru nedenleri arasında köpek tarafından ısırılma sıklığı ABD'de %1 olarak belirtilmiştir (1). Eskişehir'de yapılan bir çalışmada ise beş yıl içinde acil servise kedi ve köpek ısırığı kodu olan ICD 10 koduyla 167 olgunun başvurduğu bulunmuştur (8).

Bir çalışmada, dokuz aydır sağ kulağından akıntı, kulak çınlaması ve mide bulantısı şikayetiyle başvuran hastanın kulağından alınan drenaj materyalinde *N. animaloris* üremiş olup hastanın hikayesi sorgulandığında köpeklerinin kulağını sürekli yaladığı bildirilmiştir. Hasta kronik otitis media tanısı almış olup medikal tedaviyle semptomları gerilemiştir (3). Başka bir çalışmada, kedi ya da köpek tarafından ısırılan 13 hastada oluşan yara yeri infeksiyonları değerlendirilmiştir. Yapılan bakteriyolojik kültürlerinde 11 hastada *N. animaloris*, 2 hastada *N. zoodegmatis* izole edilmiş ve moleküler yöntemlerle doğrulanmıştır (1). Yine başka bir çalışmada köpek tarafından ısırılan iki hastada yara yerinden izole edilmiştir (9).

N. animaloris yara yeri infeksiyonu dışında bir periton diyalizi hastasından da peritonit etkeni olarak izole edilmiştir (10). Kedi ya da köpek ısırığı hikayesi olmayan fakat evinde köpek besleyen metastatik karaciğer kanseri olan 65 yaşında kadın hastanın ishal, baş ağrısı ve halsizlik nedeniyle bir sağlık kuruluşuna başvurması sonucu yapılan tetkiklerinde, kan

kültüründe EF-4 bakterisinin izole edildiği bildirilmiştir (11). Bir çalışmada gingiviti olan çocuklardan gingival kültürler yapılarak hangi mikroorganizmaların söz konusu olabileceği araştırılmış ve çeşitli mikroorganizmaların yanında *N. animaloris* de üretilmiştir (12). Oral floradan gelen bakterilerin endokardite yol açtığı gayet iyi bilindiğinden, hayvansal bir risk faktörü taşımayan hastamızda bakterinin oral flora kaynaklı olabileceği akla gelmektedir. Hasta diş ve dişeti problemleri açısından sorgulandığında, bir şikayeti olmadığını ifade etmektedir.

Olgumuz, kedi ya da köpek teması hikayesi olmayıp, *N. animaloris* bakteriyemisi mevcut olup infektif endokardit tanısı almış, *N. animaloris*'e bağlı ilk infektif endokardit olgusudur. Literatürde benzer bir olgu saptanmamıştır.

N. animaloris'in antibiyotik duyarlılık testi standard olmayıp elimizdeki suş *N. meningitidis* için kabul edilen EUCAST standartlarıyla yorumlanmıştır. Penisilin G ve siprofloksasine dirençli bulunurken, ampisiline orta derece duyarlı, seftriakson ve tetrasikline duyarlı olarak yorumlanmıştır. Trimetoprim-sülfametoksazol, gentamisin ve imipenem için sadece MİK sonucu verilmiştir. Farklı olgularda da benzer antibiyotiklere karşı duyarlılık testleri çalışılmıştır. Bir çalışmada, antibiyotik seçiminin Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standartlarının eski versiyonlarına göre yapıldığı duyarlılık araştırılmasında, izole edilen suş kanamisine dirençli, ampisilin, karbenisilin, sefalotin kloramfenikol, tetrasiklin ve tobramisine ise duyarlı olarak bulunmuştur (11). Farklı bir çalışmada ise penisilin, ampisilin, oksasilin, sefuroksim, imipenem, trimetoprim-sülfametoksazol, tetrasiklin, gentamisin ve siprofloksasine karşı duyarlılık testleri gradyan difüzyon yöntemiyle çalışılmış olup sonuçlar Swedish Reference Group for Antibiotics (www.srga.org) ile yorumlanmıştır (1).

Sonuç olarak hastamız literatürde *N. animaloris*'in etken olduğu ilk infektif endokardit olgusu olup, hayvan teması gibi bir risk faktörü de bulunmaması nedeniyle dikkat çekicidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- Heydecke A, Andersson B, Holmdahl T, Melhus Å. Human wound infections caused by *Neisseria animaloris* and *Neisseria zoodegmatis*, former CDC Group EF-4a and EF-4b. *Infect Ecol Epidemiol.* 2013; 3.
- Ganière JP, Escande F, André-Fontaine G, Larrat M, Filloneau C. Characterization of group EF-4 bacteria from the oral cavity of dogs. *Vet Microbiol.* 1995; 44(1): 1-9. [CrossRef]
- Roebuck JD, Morris JT. Chronic otitis media due to EF-4 bacteria. *Clin Infect Dis.* 1999; 29(5): 1343-4. [CrossRef]
- Tatum HW, Ewing WH, Weaver RE. Miscellaneous gram-negative bacteria. In: Lennette EH, Spaulding EH, Truant JP, eds. *Manual of Clinical Microbiology.* 2nd ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1974: 270-94.
- Vandamme P, Holmes B, Bercovier H, Coenye T. Classification of Centers for Disease Control group eugonic fermenter (EF)-4a and EF-4b as *Neisseria animaloris* sp. nov. and *Neisseria zoodegmatis* sp. nov., respectively. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2006; 56(Pt 8): 1801-5.
- EUCAST Guidelines for Detection of Resistance Mechanisms and Specific Resistances of Clinical and/or Epidemiological Im-

- portance. Version 1.0. December 2013 [Internet]. Basel, Switzerland: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [erişim 1 Nisan 2018]. http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_v1.0_20131211.pdf.
7. Liu G, Tang CM, Exley RM. Non-pathogenic Neisseria: members of an abundant, multi-habitat, diverse genus. *Microbiology*. 2015; 161(7): 1297-1312. [[CrossRef](#)]
 8. Gündüz T, Elçioğlu Ö, Balcı Y. Beş yıllık süreçte köpek ve kedi ısırıklarının değerlendirilmesi: Eskişehir'den örnek bir çalışma. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2011; 17(2): 133-40.
 9. Almuzara MN, Figueroa SA, Palombarani SA, Tuduri AA, Petracini NR. [Dog bite infections associated with CDC group EF-4a. Report of 2 cases]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1998; 16(3): 123-6. İspanyolca.
 10. Prathap S, Ahuja S, Pellegrino B. Novel description of Neisseria animaloris peritonitis in a peritoneal dialysis patient [Abstract]. *Am J Kidney Dis*. 2013; 61(4): B90.
 11. Dul MJ, Shlaes DM, Lerner PI. EF-4 bacteremia in a patient with hepatic carcinoid. *J Clin Microbiol*. 1983; 18(5): 1260-1.
 12. Akhremenko YA, Cheremkina AS, Tarasova LA, Ushnitsky ID. Microbiocenosis in inflammatory processes of marginal gum among children. *Wiad Lek*. 2015; 68(4): 493-5.