

Anna Galicka-Brzezina¹ [ORCID: 0000-0003-4481-1895]

Sylvia Leks-Sadowska² [ORCID: 0000-0001-5298-3844]

Andrzej Madej¹ [ORCID: 0000-0002-7626-0840]

1. Szpital Zakonu Bonifratrów pw. Aniołów Stróżów w Katowicach, Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałami: Diagnostyki Kardiologicznej i Diabetologii; Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego
2. Szpital Zakonu Bonifratrów pw. Aniołów Stróżów w Katowicach, Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałami: Diagnostyki Kardiologicznej i Diabetologii

ZAKAŻENIE UKŁADU MOCZOWEGO O ETIOLOGII *ENTEROBACTER SAKAZAKII* - OPIS PRZYPADKU

Autor korespondencyjny:

Sylvia Leks-Sadowska, Szpital Zakonu Bonifratrów, Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałami Diagnostyki Kardiologicznej i Diabetologii, 40-211 Katowice, ul. Markiefki 87, e-mail: sylwialeks@gmail.com

Streszczenie

Enterobacter sakazakii (*Cronobacter sakazakii*) jest rzadkim patogenem niebezpiecznym zwłaszcza dla noworodków oraz niemowląt, w szczególności tych: przedwcześnie urodzonych, z niską masą urodzeniową lub niedoborem odporności, wywołującym martwicze zapalenia jelit oraz zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Najlepiej poznanym źródłem zakażenia *E. sakazakii* są wtórnie zanieczyszczone gotowe mieszanki mleczne w proszku dla niemowląt. Wśród dorosłych odnotowano jedynie pojedyncze przypadki zakażenia. Jednym z nich jest opisany w niniejszym artykule przypadek 87-letniej pacjentki z zakażeniem układu moczowego o etiologii *Enterobacter sakazakii*.

Słowa kluczowe: *Enterobacter sakazakii*, *Cronobacter sakazakii*, zakażenie układu moczowego, bezobjawowe nosicielstwo

Wprowadzenie

Enterobacter sakazakii czyli Gram-ujemna pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae* została po raz pierwszy wyodrębniona w 1980 roku przez Farmera i wsp. Nazwa gatunkowa pochodzi od nazwiska japońskiego mikrobiologa Richiego Sakazakii [1]. Późniejsza analiza sekwencji genów zarówno 16S rRNA, jak i hsp60 wykazała, że izolaty *E. sakazakii* tworzą co najmniej cztery odrębne grupy genomowe, które mogą być oddzielnymi gatunkami. Gatunek *E. sakazakii* został więc ponownie sklasyfikowany i obecnie występuje jako rodzaj *Cronobacter*. Podstawą do wyodrębnienia tego rodzaju były analizy genotypowe, zweryfikowane analizami fenotypowymi. Do nowo powstałego rodzaju *Cronobacter* zaliczono następujące gatunki: *C. sakazakii*, *C. malonaticus*, *C. turicensis*, *C. muytjensii*, *C. dublinensis*, *C. universalis* oraz *C. condimenti* [2]. Do niedawna bakterie *Cronobacter* sp. nie budziły większego zainteresowania diagnostycznego, gdyż rzadko były przyczyną chorób u ludzi. Stwierdzono jednak, że schorzenia wywołane przez te drobnoustroje cechuje wysoki wskaźnik śmiertelności. Najczęściej jest to patogen noworodków/niemowląt, ale w literaturze spotyka się także opisy zakażeń dorosłych, w szczególności tych w wieku podeszłym lub z zaburzeniami odporności. *Cronobacter* sp. największe zagrożenie stanowi dla wcześniaków, noworodków z niską masą urodzeniową i niską odpornością, a także dla dzieci matek-nosicielek wirusa HIV, ponieważ dzieci te są najczęściej karmione sztucznie. Zagrożenia, jakie powoduje spożycie żywności zanieczyszczonej *Cronobacter* sp. to m.in.: zapalenie opon mózgowych, zapalenie jelit, a także zaburzenia neurologiczne [3]. Bakterie z rodzaju *Cronobacter* powszechnie występują w środowisku naturalnym. Jedną z przypuszczalnych nisz *Cronobacter* sp. jest materiał roślinny. Bakterie te zostały wyizolowane z: pszenicy, kukurydzy, soi, ryżu, płatków zbożowych, ziół, przypraw, warzyw i sałatek. Szczury i muchy mogą stanowić dodatkowe źródła zanieczyszczenia tą bakterią. *Cronobacter* sp. wyizolowany został również z artykułów spożywczych, takich jak: ser, mięso, sproszkowane mleko – w tym dla niemowląt – oraz znacznej ilości innych składników i półproduktów żywnościowych. Izolaty bakterii uzyskano także z: otoczenia szpitalnego, próbek klinicznych z uwzględnieniem płynu mózgowo-rdzeniowego, krwi, szpiku kostnego, płwociny, moczu, wyrostka robaczkowego objętego zapaleniem, przewodów doprowadzających przy karmieniu dojelitowym niemowląt i sklepieniu spojówki. Stwierdzono również przypadki bezobjawowego nosicielstwa u ludzi [4,5].

Opis przypadku

87-letnia pacjentka została przyjęta na Oddział Wewnętrzny w trybie ostrodyżurowym z powodu niecharakterystycznych dolegliwości bólowych w klatce piersiowej, występujących od kilku godzin. W wywiadzie ustalono: przewlekłą niewydolność serca NYHA II, umiarkowaną niedomykalność zastawki mitralnej i trójdzielnej, utrwalone migotanie przedsionków, chorobę niedokrwienną serca, stan po wszczepieniu kardiostymulatora DDDR (październik 2011 roku) z powodu dysfunkcji węzła zatokowego, nadciśnienie tętnicze, przewlekłą chorobę nerek w stadium G3a, kamice nerki prawej, torbiele nerek, przepuklinę rozworu przełykowego, uchyłki esicy, stan po udarze mózgu, osteoporozę, stan po złamaniu kompresyjnym trzonów kręgow Th7 i Th12, parkinsonizm oraz uogólnioną miażdżycę. Chora na stałe przyjmowała doustnie następujące leki: Diuver 5 mg 1x1 tabl., Spionol 25 mg 1x1 tabl., Controloc 40 mg 1x1 tabl., Bisocard 5 mg 1x1 tabl., Madopar 62,5 mg 3x1 tabl., Alfadiol 0,25 µg 1x1 tabl., Acard 75 mg 1x1 tabl., Promazyna 50 mg 1x1 tabl. na noc oraz podskórnie Clexane 0,6 ml 1x1. Przy przyjęciu na oddział w badaniach laboratoryjnych zwracały uwagę podwyższone parametry stanu zapalnego: leukocytoza 26,5 tys/mm³ z przewagą granulocytów obojętnochłonnych i białko C-reaktywne 182,09 mg/l. Kreatynina mieściła się w przedziale 1,47–1,80 mg/dl. Wykonano zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej, stwierdzając zagęszczenia miąższowe w dolnym polu lewego płuca z towarzyszącym płynem w jamie opłucnej. Wykonano USG jamy brzusznej uwidaczniając cechy przewlekłego cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek z obecnością torbieli w nerce prawej. Uwidoczniono także pogrubienie ściany jelita grubego, najpewniej na tle zapalnym. W związku ze zgłaszaną biegunką oraz wielokrotnymi hospitalizacjami wykonano badanie kału w kierunku obecności toksyn *Clostridium difficile*, uzyskując wynik dodatni. W poszukiwaniu innych źródeł stanu zapalnego pobrano mocz na posiew – przy braku objawów klinicznych zakażenia układu moczowego – uzyskując wzrost *Enterobacter sakazakii* (bakteria była wrażliwa na tygocyklinę oraz średniowrażliwa na imipenem, meropenem i sulbaktam – tabela 1). W terapii stosowano antybiotykoterapię empiryczną: ceftriakson (2 g raz na dobę i.v.), makrolidy (klarytromycyna 2 x 500 mg p.o.) oraz w związku z rozpoznaniem rzekomobłoniastego zapalenia jelit metronidazol (3 x 500 mg p.o.) i wankomycynę (4 x 125 mg p.o.). W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano poprawę stanu ogólnego, spadek markerów stanu zapalnego oraz regresję zmian radiologicznych. Nie wykonano kontrolnego posiewu moczu u pacjentki.

Tabela 1. Posiew moczu

Wyhodowane drobnoustroje	Ilość	Mechanizmy odporności
Enterobacter Sakazaki	10 ⁵	ESBL(+) MIC
AMIKACYNA	O	
AMOKSYCYLINA/KWAS KLAWULANOWY	O	
CEFEPIM	O	
CEFOPERAZON/SULBAKTAM	S	32
CEFOTAKSYM	O	
CEFTAZYDYM	O	
CIPROFLOKSACYNA	O	
ERTAPENEM	O	
GENTAMICYNA	O	
IMIPENEM	S	4
MEROPENEM	S	8
NITROFURANTOINA	O	
PIPERACYLINA/TAZOBAKTAM	O	
TRIMETOPRIM/SULFAMETOKSAZOL	O	
TYGECYKLINA	W	0.5

Wrażliwość: O – oporny, W – wrażliwy, S – średniowrażliwy

Próba rozcieńzeniowa moczu dodatnia. Ogólna liczba bakterii w 1ml moczu jest większa od 10⁵.

Podsumowanie

Śmiertelność zakażeń *Enterobacter sakazakii* jest opisywana w literaturze na poziomie od 20 do ponad 50% [6], a w niektórych doniesieniach nawet 40–80% [7]. Do tej pory najlepiej poznany źródłem infekcji są wtórnie zanieczyszczone odżywki w proszku dla niemowląt. Zgodnie z Rozporządzeniem Komisji (UE) 365/2010 z 28 kwietnia 2010 roku bakterie *Cronobacter* sp. (*Enterobacter sakazakii*) nie mogą być obecne w 10 g preparatów w proszku dla niemowląt oraz w żywności dietetycznej w proszku specjalnego przeznaczenia medycznego, wykorzystywanej w żywieniu niemowląt do 6 miesiąca życia. [8]. W aspekcie pacjentów dorosłych *Enterobacter sakazakii* jest dość rzadkim patogenem. W literaturze można spotkać się z pojedynczymi opisami infekcji, takimi jak: zapalenie pochwy [9], zapalenie układu moczowego [7], zapalenie kości i szpiku kostnego [10] czy bakteriemia [11,12]. W 2001 roku ukazała się praca pogładowa na temat zakażeń *E. sakazakii* wśród dorosłych i dzieci [13]. Obejmowała ona również epidemiologię tych zakażeń u pacjentów Centrum Medycznego Uniwersytetu w Massachusetts w latach 1994–1999. Za infekcje spowodowane *Enterobacter species* w opisywanym Centrum Medycznym odpowiadało 3,6% zarejestrowa-

nych zakażeń. *E. sakazakii* został wyhodowany tylko w 1996 roku, co stanowiło 0,4% wszystkich zakażeń – było to 5 pacjentów, w tym jedno 3-letnie dziecko. Wśród dorosłych w 3 przypadkach patogen wyhodowano z krwi, a w 1 – z płwociny. Źródłem infekcji było zapalenie dróg żółciowych, infekcja w jamie brzusznej jako powikłanie po operacji tętniaka aorty brzusznej oraz dwukrotnie zapalenie płuc. Dwóch pacjentów było obciążonych chorobą nowotworową, a trzech zmarło – śmiertelność na poziomie 75%. Do 2001 roku opisano cztery przypadki zakażenia *E. sakazakii* wśród dorosłych [14,15,16,17]. U 3 pacjentów było to związane z bakteriami, z czego u 2 rozwinęła się ona wtórnie do urosepsy, natomiast u jednego pacjenta źródłem zakażenia było zapalenie kości stopy. Daje to łącznie obraz 8 pacjentów, wśród których 4 było obciążonych chorobą nowotworową. W każdym przypadku *E. sakazakii* był wrażliwy na cefalosporyny III generacji oraz chinolony. Podobne do powyższego przypadku zakażenie układu moczowego spowodowane przez bakterię *E. sakazakii* opisano w 2009 roku. Była to 63-letnia kobieta dializowana z powodu schyłkowej niewydolności nerek. W opisie przypadku nie wspomniano o jakichkolwiek objawach dyzurycznych, pacjentka nie gorączkowała, była przytomna oraz w logicznym kontakcie. Bakteria była wrażliwa na amikacynę, cefotaksym kotrimoksazol, gentamycynę, nitrofurantoinę oraz norfloksacynę [18].

W dostępnej literaturze medycznej opisano także badania, których autorzy poszukiwali bezobjawowego nosicielstwa wśród hospitalizowanych pacjentów [19,20]. Humodi A. Saeed i Rania M. Musallam przeprowadzili badania na 389 próbkach materiału biologicznego (311 próbek moczu, 67 kału i 11 ran). Wykazano obecność bakterii *Enterobacter sakazakii* w 4 próbkach moczu oraz po jednej w kale i ranie. Badanie to miało na celu określenie częstości występowania wspomnianej bakterii oraz ustalenie jej oporności na antybiotyki. Udokumentowano, że *Enterobacter sakazakii* była oporna wobec większości antybiotyków, za wyjątkiem gentamycyny.

W opisywanym przypadku rozpoznanie zakażenia było dość przypadkowe, a na pewno zaskakujące. Pacjentka nie zgłaszała żadnych objawów infekcji układu moczowego – możliwe, że była bezobjawowym nosicielem *E. sakazakii*. W leczeniu zastosowano antybiotykoterapię empiryczną, wdrożoną przed uzyskaniem antybiogramu, według którego wyhodowany szczep ESBL+ wykazywał wrażliwość na tygecyklę oraz był średniowrażliwy na cefoperazon/sulbaktam, imipenem i meropenem. Z tego powodu zalecono ostrożne stosowanie cefalosporyn III lub IV generacji albo aztreonamu w terapii zakażeń inwazyjnych, wywołanych przez szczepy z rodziny *Enterobacteriaceae* ESBL-dodatnie. Jeżeli zachodzi konieczność stosowania wyżej wymienionych grup antybiotyków należy oznaczyć MIC leku i monitorować skuteczność stosowanej terapii. U opisywanej 87-latki w wyniku tak zastosowanej antybiotykoterapii uzyskano znaczącą poprawę stanu klinicznego oraz normalizację wykładników stanu zapalnego. Z tego też powodu nie modyfikowano leczenia po uzyskaniu antybiogramu.

Bibliografia

1. Fraser SL. *Enterobacter Infections*. <https://emedicine.medscape.com/article/216845-overview> [dostęp: 24.06.2018].
2. Forsythe S. *Cronobacter species*. Culture. 2010; 31 (1): 1–5.
3. Drudy D, Mullane NR, Quinn T, Wall PG, Fanning S. *Enterobacter sakazakii: An emerging pathogen in powdered infant formula*. Clin. Infect. Dis. 2006; 42 (7): 996–1002. <https://doi.org/10.1086/501019>.
4. Hurrell E, Kucerova E, Loughlin M et. al. *Neonatal enteral feeding tubes as loci for colonisation by members of the Enterobacteriaceae*. BMC Infect Dis. 2009; 9: 146. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-146>.
5. Iversen C, Forsythe S. *Risk profile of Enterobacter sakazakii, an emergent pathogen associated with infant milk formula*. Trends Food Sci. & Technol. 2003; 14 (11): 443–454. [https://doi.org/10.1016/S0924-2244\(03\)00155-9](https://doi.org/10.1016/S0924-2244(03)00155-9).
6. *Enterobacter sakazakii and other microorganisms in powdered infant formula: meeting report*. Mikrobiological Risk Assessment Series No. 6. WHO/FAO. 2004. <http://www.fao.org/3/a-y5502e.pdf> [dostęp: 24.06.2018].
7. Bhat GK, Anandhi RS, Dhanya VC, Shenoy SM, *Urinary tract infection due to Enterobacter sakazakii*, Indian Journal of Pathology and Microbiology. 2009; 52 (3): 430–431. <https://doi.org/10.4103/0377-4929.55017>.
8. Stankiewicz J. *Ocena możliwości występowania Cronobacter sakazakii w gotowych daniach dla niemowląt*. Bromat. Chem. Toksykol. 2011; XLIV: 3: 673–677.
9. Ongrádi J. *Vaginal infection by Enterobacter sakazaki*. Sexually Transmitted Infections. 2002; 78 (6): 467–468. <https://doi.org/10.1136/sti.78.6.467-a>.
10. Corti G, Panunzi I, Losco M, Buzzi R. *Postsurgical osteomyelitis caused by Enterobacter sakazakii in a healthy young man*. Journal of Chemotherapy. 2007; 19 (1): 94–96. <https://doi.org/10.1179/joc.2007.19.1.94>.
11. See KC, Than HA, Tang T. *Enterobacter sakazakii bacteraemia with multiple splenic abscesses in a 75-year-old woman: a case report*. Age Ageing. 2007; 36 (5): 595–596. <https://doi.org/10.1093/ageing/afm092>.
12. Hawkins RE, Lissner CR, Sanford JP, *Enterobacter sakazakii bacteremia in an adult*. Southern Medical Journal. 1991; 84 (6): 793–795.
13. Lai, Kwan Kew D.M.D., *Enterobacter sakazakii infections among neonates, infants, children, and adults. Case reports and a review of the literature*. Medicine. 2001; 80 (2): 113–122.
14. Noriega FR, Kotloff KL, Martin MA, Schwalbe RS. *Nosocomial bacteremia caused by Enterobacter sakazaki and Leuconostoc mesenteroides resulting from extrinsic contamination of infant formula*. Pediatr Infect Dis J. 1990; 9 (6): 447–449. <https://doi.org/10.1097/00006454-199006000-00018>.
15. Iversen C, Mullane N, McCardell B et. al. *Cronobacter gen. nov., a new genus to accommodate the biogroups of Enterobacter sakazakii, and proposal of Cronobacter sakazakii gen. nov., comb. nov., Cronobacter malonaticus sp. nov., Cronobacter turicensis sp. nov., Cronobacter muytjensii sp. nov., Cronobacter dublinesis sp. nov., Cronobacter genomospecies 1, and of three subspecies, Cronobacter dublinesis subsp. dublinensis subsp. nov., Cronobacter dublinesis subsp. Lausannensis subsp. nov. and Cronobacter dublinesis subsp. lactardi subsp. nov.* Int.

- J. Syst. Evol. Microbiol. 2008; 58 (6): 1442–1447. <https://doi.org/doi:10.1099/ijs.0.65577-0>.
16. Tall BD, Ganqiredla J, Gopinath GR et. al. *Development of a Custom-Designed, Pan Genomic DNA Microarray to Characterize Strain-Level Diversity among Cronobacter spp.* Front Pediatr. 2015; 3: 36. <https://doi.org/10.3389/fped.2015.00036>.
 17. Kucerova E, Clifton SW, Xia XQ et. al. *Genome sequence of Cronobacter sakazakii BAA-894 and comparative genomic hybridization analysis with other Cronobacter species.* PLoS One. 2010. 8; 5 (3): e9556. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009556>.
 18. Bhat GK, Anadhi RS, Dhanya VC, Sheno SM. *Urinary tract infection due to Enterobacter sakazakii.* Indian J Pathol Microbiol. 2009; 52 (3): 430–431.
 19. Humodi AS, Musallam RM. *First report on Enterobacter sakazakii from Sudanese patients.* African Journal of Microbiology Research. 2011; 5 (16): 2374–2379.
 20. Jung Beom Kim, Seung-Hak Cho, Yong Bae Park et. al. *Surveillance of Stool Samples for the Presence of Enterobacter sakazakii among Korean People.* Yonsei Medical Journal. 2008; 49 (6): 1017–1022. <https://doi.org/10.3349/ymj.2008.49.6.1017>.

Urinary tract infection caused by the *Enterobacter sakazakii* – case study

Abstract

Enterobacter sakazakii (*Cronobacter sakazakii*) is a rare bacteria causing necrotizing enterocolitis and meningitis mainly in newborns and infants (particularly pre-term, low birth weight or with immunodeficiency). The best known source of infection is infant formula. Among adults there are only a few reports of *Enterobacter sakazakii* infections. In this article we introduce 87-year-old female with urinary tract infection due to *Enterobacter sakazakii*.

Key words: *Enterobacter sakazakii*, *Cronobacter sakazakii*, urinary tract infection, carrier