

Infekční endokarditida vyvolaná neobvyklým původcem *Tropheryma whipplei* aneb Whippleova endokarditida

(Infective endocarditis with an atypical causative agent *Tropheryma whipplei* or Whipple's endocarditis)

Kristýna Tůmová, Marek Šebo, Petr Fila, Petr Němec

Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 3. 1. 2025

Přepřevzat: 16. 2. 2025

Přiját: 16. 2. 2025

Dostupný online: 7. 7. 2025

Klíčová slova:

Aktinomyceta

Infekční endokarditida

Ruptura sleziny

Tropheryma whipplei

Whippleova choroba

Keywords:

Actinomycetes

Infective endocarditis

Ruptured spleen

Tropheryma whipplei

Whipple's disease

SOUHRN

Infekční endokarditida neboli zánětlivé poškození endokardu může být vyvolána obvyklými patogeny, jako jsou stafylokoky, streptokoky, enterokoky, ale také obtížně kultivovatelnými patogeny s negativními hemokulturami, tzv. BCNE (blood culture-negative infective endocarditis).

Jedním z patogenů BCNE je *Tropheryma whipplei*, která je původcem Whippleovy choroby. V případech, kdy dochází k izolovanému poškození endokardu, hovoříme o Whippleově endokarditidě. Oproti běžným infekčním endokarditidám bývá klinický nálezn atypický.

Popisovaný případ poukazuje na klíčovou úlohu polymerázové řetězové reakce (PCR) v diagnostice v případech podezření na atypického původce infekční endokarditidy při opakovaně negativních mikrobiologických nálezech a z toho plynoucí možnou příčinu nízké incidence Whippleovy endokarditidy.

© 2025, ČKS.

ABSTRACT

Infective endocarditis (IE) is an inflammatory disease of the endocardium, most commonly caused by pathogens such as *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., and *Enterococcus* spp. However, in some cases, the causative organisms are difficult to culture, resulting in blood culture-negative endocarditis (BCNE). One of the rare pathogens associated with BCNE is *Tropheryma whipplei*, the bacterium responsible for Whipple's disease. When *T. whipplei* infects the endocardium without other systemic manifestations, the condition is referred to as Whipple's endocarditis.

Tropheryma whipplei is a rare cause of IE that often presents with atypical clinical features and persistently negative blood cultures. This case report underscores the crucial role of polymerase chain reaction (PCR) in establishing the diagnosis in patients with suspected IE and repeatedly negative blood cultures. Given the diagnostic complexity and often subtle clinical presentation, the true incidence of Whipple's endocarditis is likely underestimated.

Úvod

Termín infekční endokarditida (IE) definuje infekci vnitřního povrchu srdce (endokardu). Obvykle postihuje jednu nebo více srdečních chlopní (nativní, protetickou) nebo implantabilní intrakardiální materiál. Roční incidence IE dokumentovaná za rok 2021 se pohybuje okolo 5–14 případů na 100 000 obyvatel.

Mezi nejčastější původce IE patří *Staphylococcus aureus*, viridující streptokoky, enterokoky, koaguláza-negativ-

ní stafylokoky a bakterie skupiny HACEK (*Haemophilus*, *Aggregatibacter* [původně *Actinobacillus*], *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*) a BCNE (blood culture-negative infective endocarditis). BCNE je specifická skupina IE. Jedná se o špatně rostoucí nebo standardním způsobem nekultivovatelné patogeny (bakterie rodů *Bartonella*, *Bruceella*, *Coxiella*, *Legionella*, *Mycobacterium*, *Mycoplasma*, *Tropheryma*, houby...), které tvoří 5–30 % všech IE. V našich zeměpisných podmínkách je nejčastějším původcem endokarditid skupiny BCNE *Bartonella*. Zajímavostí je, že

Adresa pro korespondenci: MUDr. Kristýna Tůmová, Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno, Pekařská 53, 602 00 Brno, Česká republika, e-mail: kristyna.tumova@cktcch.cz

DOI: 10.33678/cor.2025.028

infekce způsobené bakterií *Tropheryma whipplei* bývají méně časté, ačkoliv výskyt původce v našem prostředí není úplně vzácný.^{1,2}

Tropheryma whipplei je intracelulární grampozitivní aktinomyceta, která je původcem tzv. Whippleovy choroby. V Evropě a ve Spojených státech amerických je dokumentována roční incidence Whippleovy choroby jeden až šest případů na 10 milionů obyvatel.

Infekce způsobené *Tropheryma whipplei* mohou mít čtyři odlišné projevy: klasickou Whippleovu chorobu, fokální onemocnění, akutní infekci a asymptomatické nosičství. Klasická Whippleova choroba se vyznačuje triádou klinických příznaků – artralgií, průjmy a hubnutím. U lokalizované formy je postižen např. kardiovaskulární nebo nervový systém, oči, kůže, klouby, plíce atd. Akutní onemocnění je nejčastěji kombinace bakteriemie a sepse, akutní gastroenteritidy nebo pneumonie. Typicky se jedná o první kontakt pacienta s bakterií. Nejčastěji se vyskytuje u dětí a jedná se pouze o přechodnou formu Whippleovy choroby. Posledním typem a zdaleka nejběžnějším je asymptomatické nosičství u zdravých jedinců, kdy předpokládáme výraznou roli genetické predispozice a imunitního systému k náchylnosti k onemocnění.

Chronické ložiskové onemocnění se nejčastěji projevuje jako subakutní, kultivačně negativní endokarditida a postihuje aortální nebo mitrální chlopeň, ojediněle trikuspidální a zcela výjimečně pulmonální chlopeň. Kromě endokarditidy byly zaznamenány případy, kdy *Tropheryma whipplei* způsobila rozvoj myokarditidy i perikarditidy.^{3,4}

Odhadovaná míra případů Whippleovy endokarditidy se pohybuje okolo 2,6–7,1 % z celkového počtu BCNIE, kdy největší výskyt je popisován ve Francii, Španělsku, Německu a ve Švýcarsku.⁵

Příznaky Whippleovy endokarditidy nejsou typické pro infekční endokarditidu. Pacienti jsou ve většině případů afebrilní, ojediněle subfebrilní. Často trpí malátností, protrahovanými artralgiemi, gastrointestinálními obtížemi a ztrátou hmotnosti. Prvotním projevem onemocnění bývá často obraz srdečního selhání při závažném hemodynamickém postižení chlopně.⁶

Ve většině případů nejsou splněna modifikovaná kritéria Duke. V laboratorních nálezech často vidáme nízké až negativní zánětlivé parametry a opakovaně negativní mikrobiologický nálezy v hemokulturách. Základní diagnostickou metodou je v tomto případě transtorakální a transezofageální echokardiografie, která poukáže na možnou infekční endokarditidu s destrukcí chlopně. Nicméně jedinou možností, jak získat informace o přesném původci, a tedy i stanovit diagnózu Whippleovy endokarditidy, je v současné době pouze molekulárněgenetická analýza metodou polymerázové řetězové reakce (PCR) z chirurgicky odebraného materiálu.⁷ Základem úspěšné terapie je chirurgický zákrok na chlopni se správně zvolenou prolongovanou antibiotickou terapií.

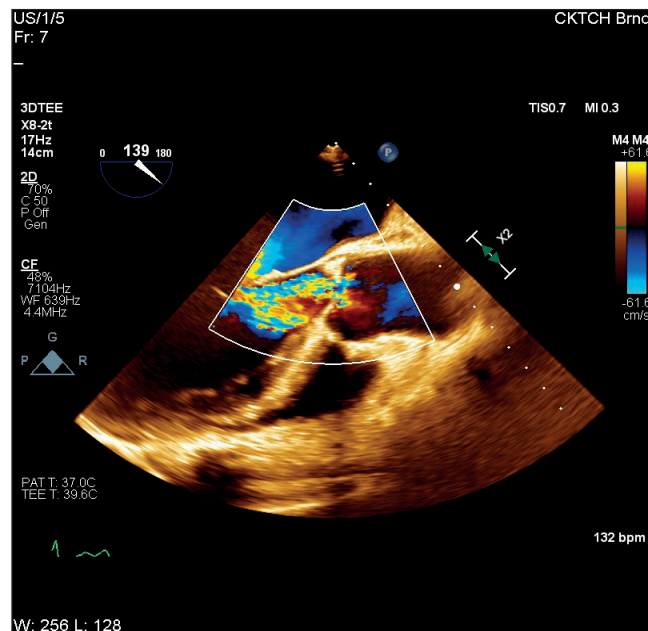
Popis případu

Jednapadesátiletý pacient byl hospitalizovaný na spádovém interním oddělení pro známky akutní bilaterální kardiální dekompenzace, postupně narůstající námahovou a později i klidovou dušnost, přibývání na váze, progresi

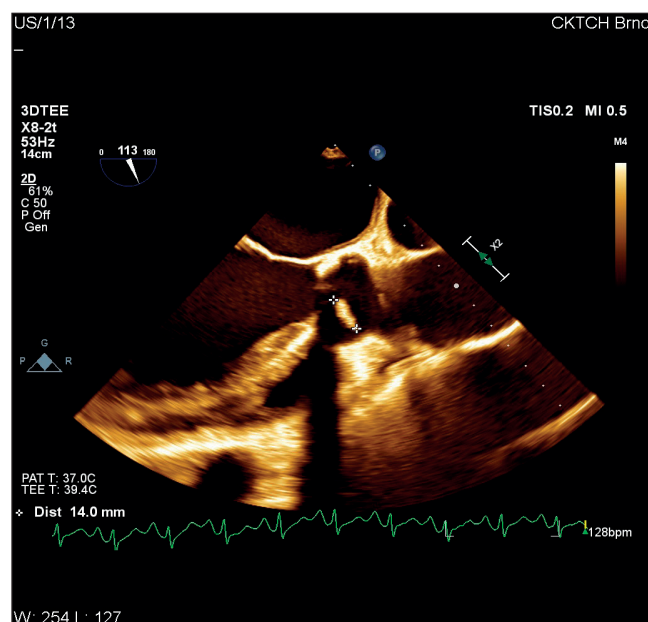
otoků dolních končetin. V anamnéze pacient nebyl doposud sledován pro žádnou chronickou interní chorobu a nebyla u něj zavedena ani žádná dlouhodobá farmakoterapie. Pacient je chronický fumator (15 cigaret/den) a potator (denně průměrně 5 piv, tvrdý alkohol příležitostně), pracuje jako zedník.

Ve vstupních laboratorních vyšetřeních byla zaznamenána významná elevace N-terminálního fragmentu natriuretického propetidu typu B (NT-proBNP), lehká elevace zánětlivých parametrů (C-reaktivního proteinu [CRP] 20), nicméně bez přítomnosti leukocytózy.

Během klinického vyšetření byl u pacienta slyšitelný diastolický šelest nad aortální chlopní 3/6, oslabené dý-



Obr. 1 – TEE: barevné dopplerovské mapování průtoku (CFM) znázorňuje aortální regurgitaci. TEE – transezofageální echokardiografie.



Obr. 2 – TEE: vegetace na aortální chlopni. TEE – transezofageální echokardiografie.

cháňí bazálně vpravo a viditelné otoky dolních končetin ke kolenům. Pacient byl afebrilní, bez známek akutně probíhající infekce.

Dle rtg plic nebyly zachyceny infiltrativní ani ložiskové změny v plicním parenchymu, pouze popsán drobný pleurální výpotek vpravo. Elektrokardiogram byl s fyziologickým nálezem bez zjevné patologie. Echokardiograficky byly zaznamenány dilatované levostranné oddíly s globální hypokontraktilitou levé komory, s nízkou ejekční frakcí levé komory (EF LK 20 %). Na mitrální a trikuspidální chlopni byla detekována regurgitace do 1. stupně. Trojčipá aortální chlopeň byla s patrnými hyperechogenními a zbytnělými cípy a na jejím levém koronárním cípu nápadně vyvlávala vegetace maximální velikosti 14 mm, s regurgitací 2.–3. stupně (ze čtyřstupňové stupnice). Nebylo zjištěno extravalvární šíření infekce (píštěl či paravalvární absces) (obr. 1, 2).

Byl proveden mikrobiologický screening včetně opakovaně odebraných hemokultur, sérologie na atypické patogeny způsobující IE (*Legionella*, *Mycoplasma*, *Coxiella*, *Bartonella*), vše s negativním výsledkem, byla vyloučena jiná fokální či systémové infekce.

V rámci došetření etiologie dysfunkční levé komory byla provedena selektivní koronarografie s průkazem hladkostěnných věnčitých tepen. Následně byla doplněna magnetická rezonance srdce s detekcí pozánětlivých změn na spodní stěně levé komory.

Po maximalizaci farmakologické terapie srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí LK (HFrEF) došlo ke kardiální kompenzací pacienta a vymizení klinických obtíží.

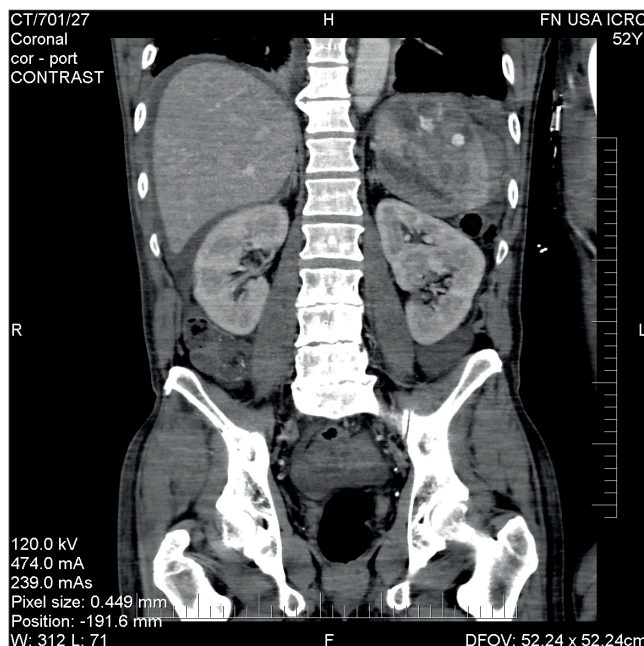
Za hospitalizace došlo k nárůstu zánětlivých parametrů (CRP 75, leukocyty 12), které nekorelovaly s klinickým nálezem. Pacient byl i nadále stran infekce zcela asymptomatický. Vzhledem k potvrzení infekční endokarditidy dle echokardiografického vyšetření byla po domluvě s antibiotickým střediskem nasazena empiricky dvojkombinace oxacillin s gentamicinem, která následně vedla k poklesu zánětlivých parametrů.

Vzhledem ke stacionárnímu nálezu vlající vegetace v souladu s guidelines kardiologie doporučil operační řešení aortální chlopně pro vysoké riziko systémové embolizace. V úvahu přicházela Rossova operace, popř. náhrada aortální chlopně mechanickou či biologickou protézou.

Patnáctý den od příjmu bylo přistoupeno k operačnímu výkonu, kdy po přihlédnutí k preferenci pacienta proběhla implantace bioprotézy Inspiris Resilia 25 mm do aortální pozice z ministernotomie. Perioperačně byla zjištěna verukózní vegetace s maximálním postižením pravého a nonkoronárního cípu. Výkon a časné pooperační období se obešly bez komplikací.

Výsledky kulturačního vyšetření z odstraněných cípů chlopně a vegetace byly negativní. Histologicky byly patrné ojediněle okrsky pěnivých makrofágů s intracytoplazmatickou přítomností PAS+/dPAS+ granul až tyčinkovitých formací rámcově kompatibilní s *Tropheryma whipplei*. Nicméně metodou PCR byla detekována jasná přítomnost *Tropheryma whipplei*. Na základě výsledků PCR došlo ke změně antibiotické terapie za ceftriaxon.

Pooperační kontroly proběhly s výborným výsledkem. Aortální bioprotéza byla bez detekce leaku či regurgitace. Systolická funkce a velikost levé komory se postupně znormalizovaly (EF LK 50 %).



Obr. 3 – AngioCT břicha: ruptura sleziny a kolekce tekutiny v dutině břišní.

Pátý pooperační den došlo k rozvoji prekolapsového stavu s hypotenzí. Proto byla provedena kontrolní echokardiografie perikardu s vyloučením srdeční tamponády. V krevním obraze došlo k poklesu hemoglobinu na 60 g/l. Subjektivně pacient udával dyspeptické obtíže a bolesti břicha. Objektivně byly patrné známky rozvíjejícího se hemoragického šoku, proto byla provedena akutní sonografie břicha s průkazem kolekce tekutiny v dutině břišní. Pro verifikaci byla doplněna výpočetní tomografie (CT) břicha (obr. 3), kde byla popsána ruptura sleziny s hemoperitoneem. Následně bylo přistoupeno k akutní splenektomii s revizí dutiny břišní. Histologicky v parenchymu sleziny byly zachyceny multifokálně infarkty sleziny jako komplikace systémových embolizací z vegetace.

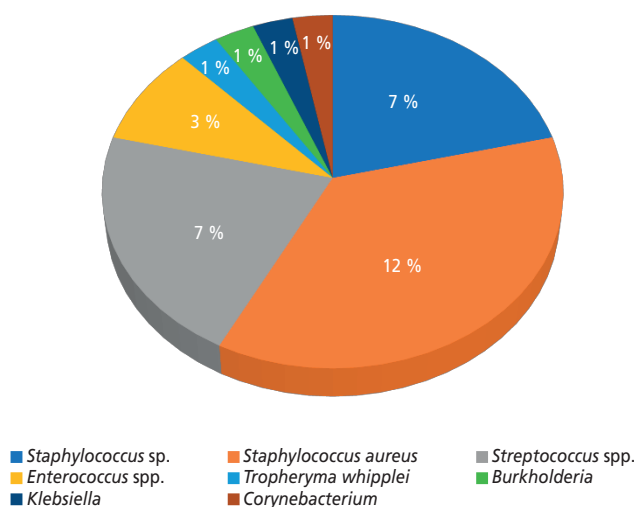
Po výkonu došlo k postupné klinické stabilizaci pacienta. V kontrolních laboratorních odběrech byla patrná normalizace krevního obrazu, zánětlivé parametry s klesajícím trendem (leukocyty 15, CRP 45). Opětovně bylo kontaktováno antibiotické středisko stran další strategie antibiotické terapie, kdy bylo doporučeno pokračovat v terapii ceftriaxonem do normalizace zánětlivých parametrů s následnou nutností dlouhodobé terapie doxycyklinem po dobu minimálně 12 měsíců pro vysoké riziko recidivy Whippleovy choroby.

Pacient byl dvanáctý pooperační den přeložen na spádové interní oddělení k pokračování v parenterální aplikaci ATB terapie.

Po roce byla provedena na naší klinice kontrola včetně echokardiografického vyšetření. Nález při echokardiografii je i nadále s vynikajícím výsledkem. Bylo patrné další zlepšení systolické funkce levé komory (tč. EF LK 68 %) bez detekce vegetace či chlopní vady. Klinicky pacient nejevil známky infekce. Bylo doporučeno i nadále pokračovat v zavedené ATB terapii doxycyklinem (celkově v délce trvání 18 měsíců).

Diskuse

V průběhu roku 2023 se na našem pracovišti chirurgicky řešilo celkově 33 případů infekční endokarditidy. Převážně se jednalo o postižení nativních chlopní. Protetické infekce činily 20 % z celkového počtu případů. Převážně vyvolávajícími původci byly stafylokoky, streptokoky a enterokoky, které nejvíce postihovaly nativní aortální chlopeň (viz **obr. 4**). Pouze v jednom případě byla potvrzena *Tropheryma whipplei* jako vyvolávající agens.



Obr. 4 – Vyvolávající patogeny IE u operačně řešených pacientů na CKTCH za rok 2023.

Whippleova endokarditida postihuje dominantně aortální chlopeň. Nejčastěji se vyskytuje u 50letých mužů bělošského původu. Četnější výskyt je popisován u zemědělců, farmářů, pacientů s nižším hygienickým standardem. Určitou roli hraje i genetická predispozice a stav imunitního systému.

Pacient v naší popisované případu je 51letý muž, bělošského původu, zaměstnaním zedník, dlouholetý fumátor, potator, vstupně s kariézním chrupem. Vzhledem k socioekonomickému statusu, abúzu alkoholu a nikotinu, práci na stavbách lze usuzovat možný horší stav imunitního systému, větší vystavení kontaktu s *Tropheryma whipplei* a z toho plynoucí vyšší riziko rozvoje Whippleovy endokarditidy.

Popisovaný případ je ukázkou specifického atypického průběhu fokální formy onemocnění s dlouhodobě negativními zánětlivými parametry a mikrobiologickým nálezem. *Tropheryma whipplei* není kultivovatelná na standardních půdách. Její diagnostika vyžaduje histologickou analýzu barvením PAS (periodic acid-Schiff) a testování metodou PCR z postižených explantátů, která má větší senzitivitu a specifitu v porovnání s PAS.

Díky prvotním příznakům primomanifestace HFrEF byla na základě echokardiografického vyšetření zjištěna vegetace na aortální chlopní. Na základě splnění indikačních kritérií, v tomto případě pro vysoké riziko systémové embolizace, bylo přistoupeno k náhradě aortální chlopně a následně k verifikaci původce molekulární analýzou.

Metoda PCR hraje klíčovou úlohu při diagnostice Whippleovy choroby. K diagnostice lze využít tkáňové vzorky z biopsie zasaženého orgánu, např. duodenální sliznice, plicní či mozkové tkáně, synoviální tekutiny, mozkomíšního moku, kostní dřeň, endokardu, kůže... atd. V rámci neinvazivního PCR vyšetření lze použít také vzorek stolice, slin, moči či krve, které mohou sloužit jako relativně snadný, citlivý a specifický screening. Nicméně v rámci prvotní diagnostiky je nutnost verifikace agens PCR z biotického vzorku. Hlavní nevýhodou zůstává i nadále nutnost získání tkáňového vzorku. Proto v případě nesplnění indikačních kritérií k operačnímu řešení chlopenní vady je velmi obtížné získání informace o vyvolávajícím původci a z toho vyplývající adekvátní antibiotická terapie.^{4,5}

Mezi nejčastější komplikace infekční endokarditidy patří systémová embolizace, která dle dostupných dat činí 20–40 % případů. Nejčastěji bývají postiženy septickými embolizacemi mozek (50 %), slezina (5–12 %), dále plicní systém, ledviny, končetiny, kůže, jejichž výskyt je dosti variabilní. Infarkt sleziny je ve většině případů asymptomatický, v 5 % dochází k rozvoji abscesu. Ve většině případů je spojen s infekcemi způsobenými patogeny *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus bovis* či mykotickými původci. Výskyt ruptury sleziny při infekční endokarditidě je spíše raritní. Nicméně mortalita se v případě potvrzení ruptury sleziny pohybuje okolo 58 % případů, a proto je nezbytné myslet na možnou rupturu a včas ji diagnostikovat.^{8–10} Dle dostupných dat prozatím nebyl zjištěn vyšší výskyt ruptury sleziny při Whippleově chorobě. Nicméně atypický průběh onemocnění a z toho plynoucí prodlení v zahájení antibiotické terapie a s tím spojené rozsáhlejší vegetace mohou být určitou predispozicí k většímu výskytu embolických komplikací.

Podle dostupných dat a informací prozatím neexistuje jasná standardní léčba Whippleovy endokarditidy, včetně guidelines, kde je uvedena prozatím jako empirická. Můžeme pouze vycházet z doporučení České kardiologické společnosti (ČKS), Evropské kardiologické společnosti (ESC), American Heart Association (AHA), popř. z jednotlivých kazuistik.

Základem terapie je chirurgický zákrok na chlopní se správně zvolenou antibiotickou terapií. V souladu s guidelines v případě potvrzení Whippleovy endokarditidy má být zahájena terapie kombinací doxycyklinu s hydroxychlorochinem per os, alternativně parenterální aplikace ceftriaxonu na dva až čtyři týdny, následovaná perorálním podáváním trimetropinu v kombinaci se sulfamethoxazolem. Vždy je doporučena dlouhodobá léčba, nicméně optimální délka trvání není známá (minimálně po dobu jednoho roku).

Někteří autoři nedoporučují podávání kombinace trimetropinu a sulfamethoxazolu pro větší riziko relapsů a vyšší výskyt rezistence.^{3,4} Malé observační studie zase udávají z dlouhodobého hlediska možnost užívání pouze doxycyklinu bez hydroxychlorochinu.⁷ Jiné studie zase poukazují, že v případě operačního řešení je možné zkrácení doby užívání dvojkombinace doxycyklinu a hydroxychlorochinu. V obou případech nedošlo k většímu výskytu relapsů.^{4,5}

V našem případě na základě doporučení antibiotického střediska bylo přistoupeno ke čtyřtýdenní terapii ceftriaxonem s následným přechodem na dlouhodobou terapii doxycyklinem. Nyní vyvstává otázka, zda z dlou-

hodobého hlediska monoterapie doxycyklinem po provedené náhradě aortální chlopně bude dostačující či povede ke zmíněnému relapsu. Výsledek naší léčby si ověříme v rámci sledování pro případné riziko relapsu.

Závěr

Tropheryma whipplei je sporadickým původcem infekční endokarditidy. Vzhledem k obtížné diagnostice, negativním hemokulturám a ve většině případů nespecifickým projevům infekční endokarditidy může být incidence významně podceněna. Proto v případě výskytu především známek subakutní či chronické endokarditidy, protrahovaných artralgií nebo gastrointestinálních příznaků bychom měli mít na paměti tohoto původce. V případě přistoupení k operačnímu výkonu je vždy třeba využít analýzu PCR k verifikaci. V budoucnu je možné, že s přibývajícím využíváním molekulární diagnostiky dojde k nárůstu incidence výskytu tohoto patogenu. Při včasné a vhodně zvolené terapii má toto onemocnění velmi dobrou prognózu. Základem je dlouhodobá antibiotická terapie a operační zákrok na chlopni.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Všichni autoři prohlašují, že nemají střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Popisovaná práce byla provedena v souladu s etickým kódem Světové lékařské asociace (World Medical Association) (Helsinskou deklarací).

Informovaný souhlas

Práce byla vypracována s informovaným souhlasem pacienta.

Literatura

1. Pelouch R. Infekční endokarditida. In: Vojáček J, Kettner J, eds. Klinická kardiologie. Vol. 5. Praha: Maxdorf Jessenius, 2022.
2. Línková H, Marek D, Mates M, et al. Doporučený postup Evropské kardiologické společnosti pro léčbu endokarditidy 2023. Cor Vasa 2024;66:112–168.
3. Fenollar F, Célard M, Lagier JC, et al. *Tropheryma whipplei* endocarditis. Emerg Infect Dis 2013;19:1721–1730.
4. Dolmans RAV, Boel CHE, Lacle MM, Kusters JG. Clinical manifestations, treatment, and diagnosis of *Tropheryma whipplei* infections. Clin Microbiol Rev 2017;30:529–555.
5. García-Álvarez L, Oteo JA. *Tropheryma whipplei* endocarditis. In: Advanced Concepts in Endocarditis – 2021. IntechOpen 2021.
6. Ahmad AI, Wikholm CM, Pothoulakis I, et al. Whipple's disease review, prevalence, mortality, and characteristics in the United States: A cross-sectional national inpatient study. Medicine (Baltimore) 2022;101:e32231.
7. McGee M, Brienese S, Chong B, et al. *Tropheryma whipplei* endocarditis: Case presentation and review of the literature. Open Forum Infect Dis 2018;6:ofy330.
8. He YT, Peterson K, Crothers J, et al. Endocarditis and systemic embolization from Whipple's disease. ID Cases 2021;24:e01105.
9. Stamate E, Ciobotaru OR, Arbune M, et al. Multidisciplinary perspectives of challenges in infective endocarditis complicated by septic embolic-induced acute myocardial infarction. Antibiotics 2024;13:513.
10. Viveiros F, Silva C, Rodrigues AC, et al. Spontaneous splenic rupture unveiled: A non-traumatic case associated with infective endocarditis. Cureus 2023;15:e45664.
11. Giardini HAM, Neves FS, Pereira IA, et al. Lyme disease and Whipple's disease: A comprehensive review for the rheumatologist. Adv Rheumatol 2024;64:16.
12. Ahmad AI, Wikholm CM, Pothoulakis I, et al. Whipple's disease review, prevalence, mortality, and characteristics in the United States: A cross-sectional national inpatient study. Medicine (Baltimore) 2022;101:e32231.