

## Ендокардитис изазван бактеријом *Streptococcus bovis* као знак карцинома дебелог црева – приказ болесника

Игор Иванов<sup>1</sup>, Јадранка Дејановић<sup>1</sup>, Радован Цвијановић<sup>2</sup>, Оливера Иванов<sup>3</sup>,  
Милован Петровић<sup>1</sup>, Гордана Панић<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт за кардиоваскуларне болести Војводине, Сремска Каменица, Србија;

<sup>2</sup>Клиника за абдоминалну, ендокрину и трансплантациону хирургију,  
Клинички центар Војводине, Нови Сад, Србија;

<sup>3</sup>Институт за онкологију Војводине, Сремска Каменица, Србија

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** *Streptococcus bovis* (*S. bovis*) је у литератури означен као узрочник бактеријемие и ендокардитиса који су често повезани са гастроинтестиналним малигнитетом.

**Приказ болесника** Приказан је случај мушкарца с ендокардитисом изазваним бактеријом *S. bovis* којем је, после завршеног кардиолошког испитивања и лечења, циљаним ендоскопским прегледом доказан и карцином дебелог црева *in situ*. Захваљујући правовременом дијагностиковању, болеснику је после успешне кардиохирушке операције с уградњом вештачког аортног зајамника урађена и операција дебелог црева, те је данас без симптома и доброг здравственог стања.

**Закључак** Комплетно и детаљно ендоскопско испитивање дебелог црева мора бити урађено код болесника с ендокардитисом изазваним бактеријом *S. bovis* чак и када болесник нема симптоме обољења. Придржавањем ових препорука могуће је открити преанцерозу или карцином у раном стадијуму и болеснику спасити живот.

**Кључне речи:** *Streptococcus bovis*; ендокардитис; канцер колона

### УВОД

*Streptococcus bovis* (*S. bovis*) припада неентерококним стрептококама Ленсфилдове (*Lancefield*) групе Д. Код људи је чест узрочник бактеријемие, сепсе и ендокардитиса, а ређе изазива и уринарну инфекцију, менингитис, перитонитис, артритис и вертебрални остеомијелитис [1]. Улазна врата за *S. bovis* бактеријемiju је обично гастроинтестинални тракт, а ређе уринарни тракт, хепатобилијарно стабло или орофаринкс. *S. bovis* бактеријемija са ендокардитисом или без њега снажно је повезана с малигном или премалигном лезијом дебелог црева [2].

Ендокардитис је тешка болест с инциденцијом од 3,6/100.000 становника, чешће се јавља код мушкараца, а стопа болничке смртности је 16% [3]. Купфервасер (*Kupferwasser*) и сарадници [4] су установили да је ендокардитис изазван *S. bovis* веома тешка инфекција. Повишена температура и грозница и поред примењене терапије трају дуже него код осталих ендокардитиса, долази до тешког оштећења зајамника и тежег степена регургитације, а стопа смртности је 45%, за разлику од ендокардитиса других узрочника, где је она 25%. Објашњење су нашли у бактеријској вируленцији и чешће придруженим некардијалним болестима

које су и узрок умирања оболелих особа током периода клиничког праћења. Субкутни ендокардитис изазван бактеријом *S. bovis* може довести до миокардитиса или инфаркта миокарда, те значајног поремећаја ритма рада срца, а емболизација може довести до инфаркта и апсцеса бубрега, мозга, слезине и плућа или до ендемог метастатског ендокталмитиса. Потенцијално су нарочито опасне микотичке анеуризме, најчешће локализоване у мозгу [5].

Инфективни ендокардитис узрокован овом бактеријом може бити повезан с карциномом дебелог црева и јетре, а ређе с малигнитетом других органа. Код болесника с карциномом дебелог црева инциденција развоја овог ендокардитиса је 3–6% [6]. На основу података из литературе, ова повезаност је у неколико наврата потврђена, мада још није познат тачан механизам њеног настанка [7, 8, 9]. Врло је јасна препорука да се у случају инфекције бактеријом *S. bovis* обавезно уради комплетно гастроинтестинално испитивање ради искључивања карцинома, те да је и након искључења неопходно ендоскопско праћење [10, 11].

Ова сазнања би требало да имају клиничку импликацију ради дијагностиковања малигнитета у раној фази и правовременог лечења и бољег преживљавања болесника. Овакав случај је приказан у нашем раду.

### Correspondence to:

Igor IVANOV  
Klinika за kardiologiju  
Institut за kardiovaskularne  
bolesti Vojvodine  
Put dr Goldmana 4  
21024 Sremska Kamenica  
Srbija  
ivanovigor05@gmail.com

## ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Мушкарац стар 63 године примљен је на болничко лечење под сумњом да болује од акутног инфективног ендокардитиса. Претходна два месеца амбулантно је лечен због акутног пијелонефритиса сукцесивном антибиотском терапијом (цефалексин, сулфаметоксазол са триметопримом и норфлоксацин). Након десет дана по завршетку терапије поново се јавила фебрилност. Уринокултуром изолована је *Escherichia coli*, те је уведена терапија према антибиограму. Због шума на срцу, болесник се упућује на преглед код кардиолога. Негирао је упалу зглобова у младости, честе упале крајника, али је потврдио раније постојање шума над прекордијумом.

На пријему се жалио на замор и слабост, а негирао ангинозне тегобе, гушење, кризе свести и палпитације, као и тегобе гастроинтестиналног и урогениталног тракта. Био је без значајнијих коморбидитета, а у личној анамнези негирао је факторе ризика за исхемијску болест срца; у породици није било малигних и кардиоваскуларних обољења. Објективним прегледом при пријему био је свестан, комуникативан, субфебрилан (37,7°C), еупноичан, нормотензиван, кардијално компензован, интензивног систолног шума над прекордијумом (5/6) и дијастолног шума над аортним отвором, с пропагацијом шума у обе каротидне артерије. Утврђени су и: бледоружичаста кожа ослабљеног тургора, видљиве слузнице, добро прокрвљена и влажне, нормалан дисајни шум без патолошких феномена и мек абдомен, болно неосетљив на палпацију. Није било знакова асцитеса и метеоризма, јетра и слезина се нису палирале и био је без претибијалних едема; артеријски пулсеви, забележени на предилекционим местима, били су симетрични и добро пуњени. На електрокардиограму су забележени знаци оптерећења миокарда леве коморе, без поремећаја ритма и провођења. Телерадиографија плућа није указала на знаке патолошких процеса у плућном паренхиму.

Ехокардиографским прегледом је утврђена лева комора хипертрофичних зидова (1,4 cm), нормалних ендокавитарних димензија и очуване систолне функције (ејекционе фракције 57%) с компетентним атриовентрикуларним залисцима. Аортни залистак био је тривеларан, кусписи калцификовани, срасли, слабо покретни. Највећи градијент над аортном валвулом је био 124 mm Hg, средњи 75 mm Hg, док је површина аортног отвора процењена доплером на 0,60 cm<sup>2</sup>, с аортном регургитацијом умереног до тешког степена. У подручју комисуре, између десног и левог коронарног кусписа, уочена је мала флотирајућа страна маса, величине 0,5×0,5 cm, највероватније вегетација. Трансезофагеалним прегледом начињеним после неколико дана потврђена је мекоткивна формација величине 0,8×0,3 cm на наведеној локализацији, а на телу левог кусписа нађена је округласта формација величине 0,4×0,3 cm која је могла одговарати свежој вегетацији. У лабораторијским налазима су забележене повишене вредности маркера упалног синдрома: седиментација еритроцита 68 mm/h (нормално до 10 mm/h), фибри-

ноген 7,2 g/l (нормално до 4,9 g/l), С-реактивни протеин 77 mg/l (нормално до 5 mg/l), прокалцитонин 0,21 ng/ml (нормално до 0,05 ng/ml). Све време су вредности комплетне крвне слике биле у границама нормалних, као и параметри функције јетре и бубрега. Брис гуше, носа и уринокултура били су негативни у три наврата. Ултразвучним прегледом трбуха, мокраћне бешике и простате уочен је задебљао зид холецисте уз постојање више конкремената, док су остали налази били нормални. Из две хемокултуре је изолован *S. bovis*, те је настављена парентерална антибиотска терапија према антибиограму (ванкомицин, цефтриаксон и метронидазол).

Првих пет дана хоспитализације болесник је био фебрилан (до 39°C) са језом и дрхтавицом, а потом афебрилан до операције. Болесник је током болничког лечења био без већих субјективних тегоба, кардијално компензован захваљујући терапији и нормотензиван. Поновљена хемокултура (три узорка) после три недеље лечења била је негативна. Након нормализације упалног синдрома урађена је селективна коронарографија којом нису уочена значајна сужења на крвним судовима срца, те је постављена индикација за хируршку замену аортног залиска. У оквиру припреме пре операције урађене су анализа столице на крв (позитиван налаз у три узастопна узорка) и копрокултура, која је била негативна. Урађени су и онкомаркери *S-CEA* (серумски карциноембрионални антиген), *S-AFP* (серумски алфа-фетопротеин), *S-CA19-9* (серумски карцином антиген), *S-CA125* и *S-PSA total* (серумски простата-специфични антиген), који су били у оквиру референтних вредности. Болесник је оперисан (јануар 2011) у општој ендотрахеалној анестезији и уз примену вантелесног крвотока, при чему је аортни залистак замењен механичком протезом *St. Jude No. 23*. Аортотомијом се приступило аортном залиску, уочена је тешка калцификована промена на аортним кусписима, а делом и на анулусу. Након одстрањења калцификованих аортних кусписа нађена је субвалвуларна вегетација величине 7×3 mm испод некоронарног аортног кусписа, а уочени су и апсцеси – један у пределу аортног анулуса који је продирао у миокард, делом калцификован због аортне мане, и други испод левог коронарног кусписа. Нађени су испражњени апсцеси. Патохистолошки преглед потврдио је акутни бактеријски ендокардитис на калцификованој аортној валвули.

Непосредни и каснији постоперациони ток је протекао нормално. Обављен је контролни постоперациони ехокардиографски преглед, на којем је забележен правилан рад вештачког аортног залиска. Болесник је у добром општем стању, афебрилан, хемодинамски и ритмички стабилан пуштен кући уз наставак антибиотске терапије до четири недеље (цефалексин).

По отпусту из болнице у два наврата (фебруар и јун 2011) је лечен на Клиници за инфективне болести због ентероколитиса уз доказан токсин *B Clostridium difficile*. У оквиру гастроентеролошких испитивања урађена је и колоноскопија, када је утврђен карцином ректума *in situ*, те је болесник поново оперисан при-

меном Хартманове (*Hartmann*) ректосигмоидектомије. На последњем контролном прегледу код кардиолога и абдоминалног хирурга две и по године после операције (јун 2013) налази су били задовољавајући.

## ДИСКУСИЈА

Повезаност карцинома дебелог црева и ендокардитиса изазваног бактеријом *S. bovis* први пут је примећена давне 1951. године [12]. Тек 1977. године Клајн (*Klein*) и сарадници [7] указали су на могућност да су баш сепса и ендокардитис изазвани овом бактеријом први клинички знак карцинома дебелог црева. Они приказују серију од 15 болесника са сепсом изазваном са *S. bovis*, при чему је код 13 нађен тумор гастроинтестиналног тракта. Наметнуо се закључак да би у случају инфекције са *S. bovis* требало очекивати као удружено обољење карцином дебелог црева или горњих делова гастроинтестиналног тракта, што захтева неодложни ендоскопски преглед. Вилсон (*Wilson*) и сарадници [11] потврђују удруженост ова два обољења (62% је имало обољење дебелог црева), али су болесници имали претежно бенигне туморе црева. Гупта (*Gupta*) и сарадници [13] су анализом девет приказа болесника и 24 студије од 1950. до 2008. године показали повезаност бактеријемije и ендокардитиса узрокованог *S. bovis* и карцинома дебелог црева. Инциденција је варирала од 6% до 67%. У 12 студија су нађени и други малигнитети изван дебелог црева (1–22%) и обољења јетре (3–57%).

Иако се данас прихвата ова повезаност, сам патомеханизам још није познат. Зна се да је *S. bovis* нормалан становник цревне флоре и да се може наћи код 5–16% здраве популације, док је у случају запаљења или карцинома дебелог црева тај проценат значајно већи – 56% [2, 9]. Једна од теорија каже да улцерисана неопластична лезија омогућава да бактерије директно уђу у крвоток или да за улазак у крвоток није неопходно оштећење мукозе, већ су потребне васкуларне промене у оквиру неких болести гастроинтестиналног тракта [14]. Други аутори сматрају и да лоша функција јетре може допринети промени бактеријске флоре дебелог црева и преласка у крвоток [15]. Једна од хипотеза је и да већина болесника с карциномом дебелог црева има тиху инфекцију која се клинички препозна тек при настанку валвуларних лезија или поремећаја имунског одговора. Бактеријемija је ту показатељ малигнитета с обзиром на то да је реч о стрептококама с малим степеном патогености, те је инфекција знак опортунистичке промене њиховог уобичајеног стања, највероватније у склопу пада имунитета, што омогућава њихову повећану миграцију. Интактни полип с метаплазијом може дозволити транслокацију бактерија кроз неоштећен, али истањен зид. Могуће је да сам *S. bovis* има канцерогени потенцијал јер антиген изолован из *S. bovis* на моделу пацова може изазвати карцином [16]. Претпоставља се и да је *S. bovis* директно канцероген, бар у случају постојања преканцерогене лезије [4].

Оно што је сигурно јесте да постоји снажна веза инфекције *S. bovis* и гастроинтестиналне неоплазме (до 70%), те је чак и код болесника без симптома обољења потребан ендоскопски преглед због раног откривања болести [13, 17]. Поједини аутори препоручују да се дијагностички поступак изведе пре отпуштања са болничког лечења [18]. Нагласак је на циљаном тражењу малигнитета дебелог црева и изван њега, чим се отпочне лечење инфекције. Студије су показале да се инфекција јавља у раном стадијуму малигнитета, што омогућава његово рано откривање или чак преканцерогени стадијум [8, 10, 11, 13, 14]. Уколико је налаз негативан, а зна се да постоји могућност појаве тумора после дужег периода сепсе, ендоскопска контрола је неопходна, али засада није тачно дефинисано у којем временском интервалу [19].

Наш болесник је био старије животне доби, што се уклапа у налазе забележене у литератури [5, 8]. С обзиром на већ постојећу тешку аортну стенозу у условима бактеријемije, ово је било предилекционо место за настанак ендокардитиса. На основу клиничког статуса и рађених налаза, приказани болесник је имао већ карцином дебелог црева кад је настао ендокардитис и кад је потврђен *S. bovis* у хемокултури. С обзиром на тежину аортне мане, могућност напредовања болести и развоја слабости срца, као приоритет је постављено њено хируршко збрињавање, а потом гастроинтестинално испитивање. На постојање карцинома дебелог црева се посумњало због изолованог узрочника сепсе, али и налаза крви у столицама. После кардиохируршке интервенције и санације ентероколитиса урађена је ендоскопска дијагностика, а потом и операција аденокарцинома колона десет месеци после кардиохируршке интервенције. Данас се болесник надзире ендоскопски и очекује се добро преживљавање.

На основу података из литературе и из клиничке праксе може се закључити да су бактеријемija или ендокардитис изазван бактеријом *S. bovis* у тесној вези с постојањем карцинома дебелог црева, ређе са другим малигнитетима. Сходно томе, требало би применити мултидисциплинаран приступ лечењу и укључити инфектолога ради потврде дијагнозе инфекције са *S. bovis* и препоруке лечења бактеријемije, консултовати кардиолога због процене стања залистака и функције срца, кардиохирурга због евентуалне замене оштећеног залиска и гастроентеролога због испитивања и лечења обољења дебелог црева или хепатобилијарне болести. Ендоскопско испитивање дебелог црева требало би обавити код сваког болесника с ендокардитисом изазваним бактеријом *S. bovis* чак и када симптома обољења нема. Испитивање би требало урадити још на почетку лечења инфекције. Уколико је налаз негативан, сматра се да је болесник у групи с ризиком за настанак карцинома дебелог црева, те је неопходно годишње ендоскопско клиничко праћење. Стриктним придржавањем ових препорука могуће је открити преканцерозу или карцином у раном стадијуму и болеснику спасити живот.

## ЛИТЕРАТУРА

- Herrera P, Kwon YM, Ricke SC. Ecology and pathogenicity of gastrointestinal *Streptococcus bovis*. *Anaerobe*. 2009; 15(1-2):44-54.
- Corredoira JC, Alonso MP, García JF, Casariego E, Coira A, Rodriguez A, et al. Clinical characteristics and significance of *Streptococcus salivarius* bacteremia and *Streptococcus bovis* bacteremia: a prospective 16-year study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005; 24:250-5.
- Prendergast BD. The changing face of infective endocarditis. *Heart*. 2006; 92:879-85.
- Kupferwasser I, Darius H, Muller AM, Mohr-Kahaly, Westermeier T, Oelert H, et al. Clinical and morphological characteristics in *Streptococcus bovis* endocarditis: a comparison with other causative microorganisms in 177 cases. *Heart*. 1998; 80:276-80.
- Abul Y, Odabasi Z, Kodalli N, Oktay A, Korten V. *Streptococcus bovis* endocarditis associated with rectal carcinoma and its neurological complications. Case report and literature review. *Eur J Gen Med*. 2006; 3(2):83-7.
- Waisberg J, Matheus Cde O, Pimenta J. Infectious endocarditis from *Streptococcus bovis* associated with colonic carcinoma: case report and literature review. *Arq Gastroenterol*. 2002; 39:177-80.
- Klein RS, Recco RA, Catalano MT, Edberg SC, Casey JI, Steigbigel NH. Association of *Streptococcus bovis* and carcinoma of the colon. *N Engl J Med*. 1977; 297:800-2.
- Ferrari A, Botrugno I, Bombelli E, Dominioni T, Cavazzi E, Dionigi P. Colonoscopy as mandatory after *Streptococcus bovis* endocarditis: a lesson still not learned. Case report. *World J Surg Oncol*. 2008; 6:49.
- Steinberg D, Naggar CZ. *Streptococcus bovis* endocarditis with carcinoma of the colon. *N Engl J Med*. 1977; 297:1354-5.
- Gold JS, Bayar S, Salem RR. Association of *Streptococcus bovis* bacteremia with colonic neoplasia and extracolonic malignancy. *Arch Surg*. 2004; 139:760-5.
- Wilson WR, Thompson RL, Wilkowske CJ, Washington JA 2nd, Giuliani ER, Geraci JE. Short-term therapy for streptococcal infective endocarditis. Combined intramuscular administration of penicillin and streptomycin. *JAMA*. 1981; 245:360-3.
- McCoy WC, Mason JM. Enterococcal endocarditis associated with carcinoma of the sigmoid. *J Med Assoc State Ala*. 1951; 21:162-6.
- Gupta A, Madani R, Mukhtar H. *Streptococcus bovis* endocarditis, a silent sign for colonic tumour. *Colorectal Dis*. 2010; 12(3):164-71.
- Ellmerich S, Schöller M, Duranton B, Gossé F, Galluser M, Klein JP, et al. Promotion of intestinal carcinogenesis by *Streptococcus bovis*. *Carcinogenesis*. 2000; 21:753-6.
- Zarkin BA, Lillemoe KD, Cameron JL, Effron PN, Magnuson TH, Pitt HA. The triad of *Streptococcus bovis* bacteremia, colonic pathology, and liver disease. *Ann Surg*. 1990; 211:786-91.
- Biarc J, Nguyen IS, Pini A, Gossé F, Richert S, Thiersé D, et al. Carcinogenic properties of proteins with pro-inflammatory activity from *Streptococcus infantarius* (formerly *S. bovis*). *Carcinogenesis*. 2004; 25:1477-84.
- Ballet M, Gevigney G, Gare JP, Delahaye F, Etienne J, Delahaye JP. Infective endocarditis due to *Streptococcus bovis*: a report of 53 cases. *Eur Heart J*. 1995; 16:1975-80.
- Wentling GK, Metzger PP, Dozois EJ, Chua HK, Krishna M. Unusual bacterial infections and colorectal carcinoma – *Streptococcus bovis* and *Clostridium septicum*: report of three cases. *Dis Colon Rectum*. 2006; 49:1223-7.
- Tjalsma H, Schöller-Guinard M, Lasonder E, Ruers TJ, Willems HL, Swinkels DW. Profiling the humoral immune response in colon cancer patients: diagnostic antigens from *Streptococcus bovis*. *Int J Cancer*. 2006; 119:2127-35.

## Streptococcus Bovis Endocarditis as a Sign of Colon Cancer: Case Report

Igor Ivanov<sup>1</sup>, Jadranka Dejanović<sup>1</sup>, Radovan Cvijanović<sup>2</sup>, Olivera Ivanov<sup>3</sup>, Milovan Petrović<sup>1</sup>, Gordana Panić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute for Cardiovascular Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia;

<sup>2</sup>Clinic of Abdominal, Endocrine and Transplantation Surgery, Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad, Serbia;

<sup>3</sup>Institute for Oncology of Vojvodina, Sremska Kamenica, Srbija

### SUMMARY

**Introduction** *Streptococcus bovis* is labeled in the literature as a cause of bacteremia and endocarditis, which are often associated with gastrointestinal malignancy.

**Case Outline** In our paper we present a patient with endocarditis induced by *Streptococcus bovis* who was also, after completed cardiologic examination and treatment, diagnosed colon cancer in situ by targeted endoscopy. Owing to the timely diagnosis, and after successful cardiologic surgery with

implantation of an artificial aortic valve, patient underwent surgery of the colon, and is now asymptomatic and in good health.

**Conclusion** Complete and detailed endoscopic examination of the colon must be done in patients with endocarditis caused by *Streptococcus bovis*, even if the patient is asymptomatic. By following these recommendations, it is possible to detect precancerosis or cancer at an early stage and save the patient's life.

**Keywords:** *Streptococcus bovis*; endocarditis; colon cancer

Примљен • Received: 14/06/2013

Ревизија • Revision: 13/09/2013

Прихваћен • Accepted: 24/09/2013