

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

MARTA SZYMANEK¹ | MARZENNA BARTOSZEWICZ² | ANNA SKÓRA-WRĄBEL¹ | MAŁGORZATA WALAS¹ | JUSTYNA STRASZAK-TRZECIAK¹

INFEKCJE O ETIOLOGII *RAOULTELLA ORNITHINOLYTICA* – ISTOTNY CZY MARGINALNY PROBLEM NA ODDZIAŁACH SZPITALNYCH. PRZEGLĄD DOSTĘPNEJ LITERATURY I OPIS PRZYPADKÓW

RAOULTELLA ORNITHINOLYTICA INFECTIONS – MAJOR OR MARGINAL PROBLEM AT HOSPITAL WARDS. AN OVERVIEW OF AVAILABLE LITERATURE AND DESCRIPTION OF CASES

ORCID*: 0000-0003-0643-6414 | 0000-0002-6542-2525 | 0000-0003-4135-1109 | 0000-0002-9416-9936 | 0000-0002-0162-3096

STRESZCZENIE: Zakażenia o etiologii *Raoultella ornithinolytica* nie są dobrze poznane i udokumentowane. Z powodu trudności diagnostycznych mogą być mylnie interpretowane jako zakażenia *Klebsiella oxytoca*. Celem niniejszej pracy była ocena rozpowszechnienia infekcji *R. ornithinolytica* i ustalenie, czy stwarzają one istotne zagrożenie szczególnie dla pacjentów z obniżoną odpornością. Na podstawie wybranych przykładów z literatury i własnych obserwacji ustalono, że zakażenia *Raoultella ornithinolytica* są rzadkie, występują szczególnie w grupie pacjentów obciążonych wielochorobowością i u osób z zaburzeniami odporności. Infekcje te zwykle łatwo poddają się leczeniu.

SŁOWA KLUCZOWE: infekcje, *Klebsiella oxytoca*, *Raoultella ornithinolytica*, zaburzenia odporności

ABSTRACT: Raoultella infections are not well-known or thoroughly documented. Due to diagnostic difficulties, they might be misinterpreted as *Klebsiella oxytoca* infections. This paper aims to evaluate the spread of *Raoultella ornithinolytica* infections and determine whether they pose a substantial risk to patients with immunodeficiency. Based on selected examples from literature and own observations it was established that *Raoultella ornithinolytica* infections are rare, mainly affect patients with co-existing diseases and immunity disorders, and can be easily treated.

KEY WORDS: immunodeficiency, infections, *Klebsiella oxytoca*, *Raoultella ornithinolytica*

- 1 Oddział Chorób Wewnętrznych Powiatowego Centrum Zdrowia Sp. z o.o. w Lwówku Śląskim
- 2 Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej i Parazytologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

✉ MARTA SZYMANEK

Oddział Chorób Wewnętrznych, Powiatowe Centrum Zdrowia Sp. z o.o. w Lwówku Śląskim, ul. Morcinka 7, 59-600 Lwówek Śląski, e-mail: szymanek.marta@wp.pl

Wpłynęło: 27.11.2018

Zaakceptowano: 29.12.2018

DOI: dx.doi.org/10.15374/FZ2018062

*według kolejności na liście Autorów

WSTĘP

Od początku lat 90. XX wieku Didier Raoult (jeden z 99 najczęściej cytowanych mikrobiologów na świecie i jeden z 73 najczęściej cytowanych francuskich naukowców) wraz ze swoim zespołem zidentyfikował i opisał około 96 nowych bakterii oraz wykazał ich wpływ na chorobotwórczość u ludzi. Aby uczcić jego dokonania, odkrytą przez niego pałeczkę Gram-ujemną o istotnym wpływie na zachorowania u ludzi nazwano *Raoultella planticola* [4].

Bakterie z rodzaju *Raoultella* to tlenowe, Gram-ujemne pałeczki należące do rodziny *Enterobacteriaceae*, których otoczką – obok endotoksyny związanej ze ścianą komórkową – jest głównym czynnikiem zjadliwości. Otoczką warunkuje adhezję do błon śluzowych, a także do powierzchni abiotycznych, chroni przed wysychaniem i innymi

szkodliwymi dla bakterii czynnikami. W skład rodzaju *Raoultella* wchodzi cztery gatunki:

- *Raoultella electrica*;
- *Raoultella terrigena*;
- *Raoultella ornithinolytica*;
- *Raoultella planticola*.

W naturalnym środowisku *Raoultella* bytuje w wodzie oraz w glebie, a także jest izolowana m.in. z ryb i owadów. Rezerwuarem tej bakterii u człowieka jest przewód pokarmowy i układ oddechowy. Charakteryzuje ją wykorzystanie histaminy jako jedynej źródła węgla, a jej gwałtowne namnażanie w sprzyjających warunkach może odpowiadać za tzw. scrombroid syndrome [10]. Zatrucie występuje w wyniku zjedzenia ryb bogatych w histaminę (tuńczyk, makrela, sardynka, śledź), które są niewłaściwie przechowywane lub przetwarzane. W sprzyjających okolicznościach dochodzi

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

do namnażania pałeczek z rodzaju *Raoultella* i wystąpienia objawów chorobowych. Wśród nich wyróżnia się: zaczerwienienie skóry, bóle głowy, swędzenie, niewyraźne widzenie, skurcze brzucha i biegunkę. Objawy występują zwykle od 10 do 60 minut po jedzeniu i mogą utrzymywać się do dwóch dni. Rzadko mogą pojawić się problemy z oddychaniem lub arytmia [10, 12]. Największe znaczenie dla chorobotwórczości u ludzi mają *R. ornithinolytica* i *R. planticola*. Odpowiadają one za oportunistyczne, głównie szpitalne zakażenia, najczęściej przewodu pokarmowego, układu moczowego i oddechowego, szczególnie u pacjentów obciążonych wielochorobowością lub zaburzeniami odporności, poddawanych zabiegom inwazyjnym. Z dostępnych publikacji wynika, że zakażenia wywołane przez bakterie z rodzaju *Raoultella* nie są istotnie rozpowszechnione. Oczywiście może to wynikać z niedostatku diagnostyki i niemożności rozróżnienia przyczyny infekcji.

Jednocześnie podkreślany jest fakt, że liczba zakażeń jest niedoszacowana, a znaczenie omawianych patogenów jako czynnika etiologicznego infekcji u pacjentów hospitalizowanych z obniżoną odpornością wzrasta w ostatnich latach. Zaniżona liczba zakażeń może wynikać m.in. z trudności i niedoskonałości diagnostyki mikrobiologicznej, szczególnie w różnicowaniu biochemicznym pomiędzy *R. ornithinolytica* oraz *Klebsiella oxytoca* [9, 11]. Bardzo ważnym czynnikiem różnicującym jest wzrost na podłożach wybiórczo w 4–10°C pałeczek z rodzaju *Raoultella*, przy braku wzrostu w tym zakresie temperatury *K. oxytoca* [12].

ZNACZENIE KLINICZNE, PRZEGLĄD BADAŃ

Do potencjalnych czynników i grup ryzyka kolonizacji oraz zakażenia rodzajem *Raoultella* zaliczono:

- skrajne grupy wiekowe pacjentów (noworodki, dzieci, osoby starsze);
- osoby przyjmujące długoterminową antybiotykoterapię;
- pacjentów z chorobami nowotworowymi;
- osoby leczone z zastosowaniem chemioterapii;
- osoby leczone z zastosowaniem radioterapii;
- chorych z cukrzycą;
- przedłużające się hospitalizacje (szczególnie w OIT);
- zakładanie obwodowych i centralnych cewników żylnych;
- zakładanie cewników moczowych;
- obecność sond żywieniowych;
- wykonywanie procedury endoskopowej [2, 3, 8, 12].

Ze względu na rezerwuar bakterii zakażenie może mieć charakter endo- oraz egzogeny. Drobnoustroje z rodzaju *Raoultella* posiadają grubą śluzową otoczkę i dlatego mogą być przyczyną infekcji związanych z hospitalizacją. Są zdolne przeżyć w środowisku szpitalnym podobnie jak pałeczki

z rodzaju *Klebsiella*, a szczególnie *K. oxytoca*. Przeżywają – podobnie jak *Klebsiella* – w nieożywionym środowisku. Istnieją doniesienia, według których *Raoultella* zostały wyizolowane m.in. z powierzchni ręczników hospitalizowanych pacjentów i umywalek w salach chorych [5]. Są także publikowane przypadki izolacji tych bakterii z niealkoholowych mydeł stosowanych do higieny rąk [7].

Raoultella planticola jak dotychczas jest najlepiej poznany gatunkiem i dlatego opisano najwięcej zakażeń wywołanych właśnie przez tę bakterię – pomimo, że statystycznie infekcje o tej etiologii są stosunkowo rzadkie [11, 12]. W 2016 roku opublikowano wyniki wielośrodkowego badania przeprowadzonego we Francji, z którego wynika, że w latach 2002–2013 *R. ornithinolytica* wyizolowano łącznie 225 razy, z czego 112 pacjentów miało objawy zakażenia, natomiast potwierdzone mikrobiologicznie kolejne 71 przypadków były to kolonizacje bez objawów klinicznych, a pozostałe 40 izolacji nie miało znaczenia klinicznego [11]. W wyniku zastosowania antybiotykoterapii 103 osoby leczone i monitorowane powróciły do zdrowia, 9 chorych zmarło, w tym trzech z rozpoznaną chorobą nowotworową. Pozostali pacjenci ze stwierdzonym zakażeniem *Raoultella* zmarli wskutek wstrząsu septycznego z wyjściowym zapaleniem płuc.

Badanie przeprowadzone w latach 2010–2014 w Lizbonie obejmowało łącznie 57 przypadków zakażenia potwierdzonych mikrobiologicznie i klinicznie, w tym 32 przypadki o etiologii *R. planticola* i 23 o etiologii *R. ornithinolytica* [1]. Wysoka śmiertelność w zależności od etiologii wynosiła odpowiednio 15% i 10%.

W latach 2002–2011 w Korei Południowej stwierdzono 16 przypadków sepsy o etiologii *R. ornithinolytica* zakończonych zgonem, pomimo wdrożenia antybiotykoterapii u 7 pacjentów [2]. W publikacji autorów z Hiszpanii z 2013 roku opisano 4 przypadki zakażeń układu moczowego o etiologii *R. ornithinolytica* u osób z nowotworami układu moczowego; wszystkie infekcje zostały wyleczone z powodzeniem klinicznym [6].

Z wielośrodkowych badań wynika, że *R. ornithinolytica* jest czynnikiem etiologicznym zakażenia układu moczowego (ZUM) i infekcji dróg oddechowych, szczególnie u pacjentów starszych obciążonych chorobami nowotworowymi oraz zaburzeniami odporności [1, 2, 6, 9, 12].

W badaniu francuskim ponad 80% przypadków zakażeń było spowodowanych tylko przez *R. ornithinolytica*, w badaniu portugalskim około 50% przypadków, natomiast w doniesieniach koreańskich ponad 30% przypadków; zakażeniu *R. ornithinolytica* towarzyszyły inne patogeny.

Autorzy niniejszego opracowania poddali analizie przytoczone powyżej badania i zwrócili uwagę na obciążającą przeszłość chorobową pacjentów przed wystąpieniem zakażenia. W badaniu francuskim, w którym łącznie wzięło udział 112 chorych, 61 osób było obciążonych chorobą nowotworową, zaburzeniami odporności, cukrzycą; 54 chorych było

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

wcześniej poddanych zabiegom inwazyjnym (w tym: cewnikowaniu pęcherza, wentylacji mechanicznej, wkluciom centralnym) [11]. W badaniu portugalskim 40% z 23 pacjentów było poddanych zabiegom inwazyjnym, a 16 miało zaburzenia odporności (w tym: cukrzycę, nowotwory, stan po przeszczepie narządu). Pozostali cierpieli na choroby dróg żółciowych [1]. Natomiast osoby biorące udział w badaniu przeprowadzonym w Korei były wyjściowo w złym stanie ogólnym, obciążone chorobami nowotworowymi (7 pacjentów dodatkowo z infekcją dróg żółciowych, a 3 z neutropenią); jeden chory bez chorób onkologicznych był poddawany dializoterapii [11]. Wszyscy czterej pacjenci z ośrodka hiszpańskiego mieli zdiagnozowany nowotwór układu moczowego [6].

LECZENIE I OPORNOŚĆ NA ANTYBIOTYKI

Z dostępnych danych wynika, że drobnoustroje z rodzaju *Raoultella* zwykle są naturalnie odporne na aminopenicyliny. Wykazują wrażliwość na: amoksycylinę z kwasem klawulanowym, piperacylinę i piperacylinę z tazobaktamem, cefalosporyny III i IV generacji, karbapenemy, aminoglikozydy, fluorochinolony, trimetoprim/sulfametoksazol. Według literatury i dostępnych przypadków typowo w leczeniu zakażeń o tej etiologii stosuje się: cefalosporyny, fluorochinolony, fosfomycynę w monoterapii, najczęściej jednak w połączeniu z aminoglikozydami [6].

Z powodu obecności szczepów opornych (najczęściej produkujących beta-laktamazy typu ESBL) w leczeniu należy uwzględnić cefalosporyny III generacji (po oznaczeniu MIC – ang. minimal inhibitory concentration), tygecyklinę, kolistynę i karbapenemy. Wszystkie wyizolowane *R. ornithinolytica* w przytoczonych badaniach były wrażliwe na karbapenemy.

PRZYPADKI KLINICZNE

W latach 2017–2018 w oddziale wewnętrznym małego szpitala powiatowego w województwie dolnośląskim (średnio 1500 hospitalizacji w oddziale/rok) izolowano dwukrotnie *R. ornithinolytica* (kompaktowym, automatycznym systemem do identyfikacji i określania lekowrażliwości drobnoustrojów – Vitek® 2). Materiałem do badania był moczu pochodzący od dwóch hospitalizowanych pacjentek.

PRZYPADEK 1.

Pacjentka (lat 49) obciążona nefropatią toczniową, w trakcie leczenia immunosupresyjnego, z chorobą niedokrwinną serca. W posiewie izolowano *R. ornithinolytica* wrażliwą na amoksycylinę i klawulanium, cefuroksym, amikacynę, cyprofloksacynę, trimetoprim/sulfametoksazol.

Infekcja o przebiegu łagodnym leczona była trimetoprimem/sulfametoksazolem.

PRZYPADEK 2.

Pacjentka (lat 95) przewlekle cewnikowana z powodu przewlekłej choroby nerek, z przewlekłą chorobą serca oraz zdiagnozowaną kamicą pęcherzyka żółciowego. W posiewie izolowano *R. ornithinolytica* wrażliwą na: amoksycylinę i klawulanium, amikacynę, cefotaksym, tobramycynę, piperacylinę i tazobaktam; oporność na cefuroksym, cyprofloksacynę oraz trimetoprim. Przebieg zakażenia średnio ciężki, chora była leczona z dobrym skutkiem amoksycyliną i klawulaniumem.

PODSUMOWANIE

Z analizy dostępnej literatury i obserwacji własnych wynika, że zakażenia o etiologii *R. ornithinolytica* są bardzo rzadkie, zwykle skutecznie leczone, obarczone niską śmiertelnością. Najczęściej dotyczą pacjentów z obciążeniami chorobowymi, w tym chorobami nowotworowymi, z obniżoną odpornością (cukrzyca, choroby nerek, chorzy po przeszczepach), i obejmują zakażenia głównie dróg oddechowych oraz moczowych. Wszystkie izolowane *R. ornithinolytica* pozostają odporne na aminopenicyliny i zwykle wrażliwe na cefalosporyny oraz karbapenemy.

Zwraca się jednak uwagę na możliwość zaniżenia liczby zakażeń z powodu trudności w odróżnieniu *R. ornithinolytica* i *K. oxytoca*. Dlatego niezwykle ważna jest czujność lekarzy leczących pacjentów z obciążeniami chorobowymi i zwracanie uwagi na konieczność przeprowadzania szczegółowej różnicowej diagnostyki mikrobiologicznej.

W przypadku większości badań mikrobiologicznych wykonuje się identyfikację drobnoustrojów wyhodowanych z materiałów klinicznych do poziomu gatunku. Tradycyjne techniki identyfikacji opierają się głównie na analizie cech biochemicznych metodami manualnymi lub automatycznymi. W niewielu szpitalach w Polsce dostępna jest najnowsza technika wykorzystująca spektrometrię mas – MALDI-TOF MS (ang. matrix-assisted laser desorption ionization mass spectrometry). W nielicznych pracach wskazuje się, że od momentu wprowadzenia do diagnostyki tej metody wzrosła ilość wykrywanych patogenów tego gatunku, jak również wszystkich innych drobnoustrojów (w porównaniu z innymi technikami) [11]. Metody biochemiczne (Vitek® 2, MicroScan® Neg Combo 32 panel i API 20E) i genetyczne (SSP-PCR, 16S rRNA, 16s rDNA) w różnicowaniu tych dwóch gatunków porównano w pracy Jeng i wsp. [9]. Za najlepszą metodę uznano testy genetyczne, ale podkreślano istotne znaczenie i wysoką wrażliwość testu Vitek® 2, co ma szczególnie znaczenie w obliczu trudniejszego dostępu do badań genetycznych. Rozróżnianie tych dwóch gatunków jest niezbędne

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

w celu zrozumienia ich epidemiologii i kontrolowania rozprzestrzeniania się w szpitalach. Konieczne są dalsze obserwacje, analizy i badania oraz czujność klinicystów, a także świadomość możliwości infekcji o etiologii *R. ornithinolytica*, szczególnie u pacjentów istotnie obciążonych chorobowo, z infekcjami dróg oddechowych i moczowych.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

PIŚMIENNICTWO

1. Boattini M, Almeida A, Cardoso C et al. Infections on the rise: *Raoultella* spp., clinical and microbiological findings from a retrospective study, 2010–2014. *Infect Dis* 2016;48(1):87–91.
2. Chun S, Yun JW, Huh HJ, Lee NY. Clinical characteristics of *Raoultella ornithinolytica* bacteremia. *Infection* 2015;43(1):59–64.
3. Demiray T, Koroglu M, Ozbek A, Altindis M. A rare cause of infection, *Raoultella planticola*: emerging threat and new reservoir for carbapenem resistance. *Infection* 2016;44(6):713–717.
4. Drancourt M, Bollet C, Carta A, Rousselier P. Phylogenetic analyses of *Klebsiella* species delineate *Klebsiella* and *Raoultella* gen. nov., with description of *Raoultella ornithinolytica* comb. nov., *Raoultella terrigena* comb. nov. and *Raoultella planticola* comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001;51(3):925–932.
5. Freney J, Gavini F, Alexandre H et al. Nosocomial infection and colonization by *Klebsiella trevisanii*. *J Clin Microbiol* 1986;23(5):948–950.
6. Garcia-Lozano T, Pascual Plá FJ, Aznar-Oroval E. *Raoultella ornithinolytica* in urinary tract infections. Clinical and microbiological study of a series of 4 oncologic patients. *Med Clin (Barc)* 2013;141(3):138–139.
7. García-San Miguel L, Sáez-Nieto JA, Medina MJ et al. Contamination of liquid soap for hospital use with *Raoultella planticola*. *J Hosp Infect* 2014;86(3):219–220.
8. 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.
9. Park JS, Hong KH, Lee HJ et al. Evaluation of three phenotypic identification systems for clinical isolates of *Raoultella ornithinolytica*. *J Med Microbiol* 2011;60(4):492–499.
10. Ridolo E, Martignago I, Senna G, Ricci G. Scombroid syndrome: it seems to be fish allergy but... it isn't. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016;16(5):516–521.
11. Seng P, Boushab BM, Romain F et al. Emerging role of *Raoultella ornithinolytica* in human infections: a series of cases and review of the literature. *Int J Infect Dis* 2016;45:65–71.
12. Sękowska A. *Raoultella* spp. – clinical significance, infections and susceptibility to antibiotics. *Folia Microbiol* 2017;62(3):221–227.