

Recidiva nebo reinfekce TEP kyčelního kloubu? Příspěvek k diskusi o patogenezi periprotetické infekce

A Recurrent or a New Infection of Total Hip Replacement? A Contribution to the Discussion on the Pathogenesis of Prosthetic Joint Infection

J. GALLO¹, M. SMIŽANSKÝ¹, M. KOLÁŘ²

¹ Ortopedická klinika LF UP a FN Olomouc

² Ústav mikrobiologie LF UP a FN Olomouc

SUMMARY

In our report we present the case of a 74-year-old man in whom *Pseudomonas aeruginosa* was identified unexpectedly in intra-operative samples taken during a one-stage revision total hip arthroplasty (THA). The patient was treated with a post-operative, eight-week antibiotic course and, subsequently, was free of infectious symptoms. However, 6 years later an infection of his THA was detected and *Pseudomonas aeruginosa* was again isolated. In accordance with traditional thinking this should be classified as a new infection, but some recent findings on the relationship between the host and infecting bacteria allow us to interpret this case as a recurrent infection of THA. It is speculated whether at all, or for how long, it is possible for bacteria to survive on the prosthetic surfaces without either eliciting the host's immune response or severely damaging the surrounding tissues. If it is so, prosthetic joint infection can be understood as a disturbed equilibrium between bacteria colonising the implant and the host's immune mechanisms, and thus this concept could lead to the development of new methods for prevention of this feared THA complication.

Key words: total hip replacement, prosthetic joint infection, positive intra-operative culture, recurrent infection, *Pseudomonas aeruginosa*.

ÚVOD

Infekci kloubní náhrady je možné definovat jako růst bakterií na povrchu endoprotézy, který je provázen poškozením okolních tkání a nakonec uvolněním implantátu (7). Z hlediska patogeneze je jasné, že bakterie se musí do kloubu nejdříve dostat, aby se mohly replikovat. Toto pojetí se odráží v klasifikaci infekcí kloubních náhrad (8, 13). U **akutního pooperačního typu** se předpokládá peroperační kontaminace virulentním patogenem. Na vzniku **pozdní chronické infekce** se rovněž podílí peroperační kontaminace povrchu endoprotézy, pozdější manifestace se však vysvětluje nízkou virulencí původce infekce, případně jeho „choulostivostí“ nebo nízkou bakteriální náloží. U **hematogenní** infekce se předpokládá kolonizace kloubu bakteriemi ze vzdálenějších lokalit (dutina ústní, infekce močových cest apod.) cestou krevního řečiště (11). Schmalzried a spol. doplnili tuto klasifikaci o rekurentní infekce a přímé rozšíření infekce z okolí kloubu (17). Na základě jejich popisu však není možné odlišit rekurentní infekci (recidivu) od nové infekce („reinfekce“). Pro Pagnana a spol. byl kultivační nález stejného mikroorganismu jako při předchozí operaci dostatečným rozlišujícím kritériem pro označení infekce jako rekurentní (14). Všechny ostatní infikované kyčle, které nevyhovovaly v jejich

studii této jednoduché definici, proto zařadili mezi „reinfekce“.

V článku je prezentován případ opakované infekce TEP kyčelního kloubu, k níž došlo za 6 roků od předchozí operace. V následující diskusi je věnována pozornost tomu, jaká je pravděpodobnost, že šlo o recidivu původní infekce.

KAZUISTIKA

V lednu 1995 jsme implantovali necementovanou TEP pravého kyčelního kloubu tehdy 63letému muži (obr. 1). Operace proběhla bez komplikací, stejně jako pooperační průběh. Avšak již za rok po operaci měl pacient zátěžové a klidové bolesti v oblasti pravé kyčle s určitým omezením hybnosti. Na kontrolu se však dostavil až v lednu 1999, kdy již byly evidentní rentgenologické známky uvolnění obou komponent (obr. 2).

Předoperační testy byly negativní, proto jsme v květnu 1999 přistoupili k jednodobé reimplantaci, jejíž součástí byla sanace kostních defektů acetabula a usazení Ganzovy dlahy (obr. 3). Implantována byla Exeter jamka (Howmedica) a „Straight stem“ dílek (Johnson & Johnson). Z peroperačních vzorků byla překvapivě vykultivována *Pseudomonas aeruginosa*. Identifikovaný kmen



1 | 2

Obr. 1. Pooperační rtg snímek pravé kyčle s náhradou Walter-Motorlet



Obr. 2. Snímek před první revizní operací s typickou horní a centrální migrací jamky

byl citlivý na ceftazidim. S ohledem na přítomnost TEP byla zvolena kombinace antibiotik Fortum (Glaxo Smith Kline; 3x2g 3 týdny, resp. 2x2g 5 týdnů) a Amikacin (Galenica; 1x1g 10 dnů). Pacient souběžně rehabilitoval a následně byl bez potíží propuštěn domů. K normalizaci sedimentace a CRP došlo do 6 měsíců od operace, kontrola v prvním roce byla z hlediska přítomnosti infekce negativní.

V září 2005 se náhle objevily zátěžové a klidové bolesti v oblasti operovaného kloubu. Pacient byl bez teplot a nějakou dobu s návštěvou u nás otálel. Punkce pravého kyčelního kloubu byla provedena až v listopadu 2005 a kulturačně i PCR detekcí byla prokázána *P. aeruginosa*, kulturačně pak ještě po pomnožení *Staphylococcus* sp. Z laboratorních nálezů bylo CRP 75 mg/l a sedimentace 55/hod. Doporučenou revizi a extrakci implantátů pacient odmítl s odůvodněním, že nemá příliš velké potíže (obr. 4). Za této situace jsme se pokusili o výplach kloubu ředěnou Betadine (Egis Pharmaceuticals Ltd.) a opakovanou lokální aplikaci Gentamicinu (Lek Pharmaceuticals; celkem 5x80 mg). Souběžně byl podáván tři týdny Fortum 3x2g i.v. a čtyři týdny Ciphin (Zentiva; 2x500 mg p.o.). Když byly tři po sobě jdoucí punkáty negativní, byl pacient propuštěn domů. Kontroly ve 3. a 6. měsíci byly uspokojivé a nesvědčily pro dekompenzaci infekce TEP kyčle.

V říjnu 2006 se nad pravou kyčlí objevila píštěl, z kultivace punktátu byly izolovány kmeny *P.aeruginosa*, *Staphylococcus* sp. a *Enterobacter cloacae*. CRP bylo 96 mg/l a v punktátu se zjistilo $13,4 \times 10^9$ /l leukocytů, přičemž neutrofilní segmenty tvořily 95 % buněk. Tentokrát již pacient s operační revizí souhlasil, proto jsme okamžitě přistoupili k extrakci TEP a založení proplachové laváže. Operace byla překrytá opět antibiotikem



3 | 4

Obr. 3. Kontrolní snímek po revizní operaci; acetabulární rekonstrukce byla provedena za pomoci kostních štěpů a překryta Ganzovou dlahou



Obr. 4. Rtg snímek za 6 roků po revizní operaci neukazuje na mechanické selhávání implantátu, jsou však patrné radiolucenční linie kolem jamky a dřívku v zónách I, resp. heterotopické osifikace

Fortum (3x2g) po dobu 24 dní. Pooperační období zvládl pacient bez problémů.

Při poslední kontrole, v září 2007, chodil pacient o francouzských holích, byl bez teplot a laboratorní nález byl v normě (sedimentace 10/hod, CRP 4,6 mg/l). Rovněž lokální nález byl zcela klidný, klinicky a funkčně odpovídala končetina stavu po resekci hlavičky femuru. Zkrat 5 cm je kompenzován obuví.

DISKUSE

Pseudomonas aeruginosa je jedním z nejčastějších gram-negativních agens, které vyvolávají infekce kloubních náhrad (12). Arciola a spol. analyzovali soubor více než jednoho tisíce izolátů z odběrů, které získali během revizních operací u 699 pacientů (1). *Pseudomonády* byly identifikovány v 5,3 % vzorků. My jsme v letech 2003 až 2005 zachytili dvě TEP infikované tímto původcem (4 %, 2/42), (7).

P.aeruginosa je aerobní, oportunní, nozokomiální patogen, který žije na technických a biologických površích, nepřežívá však intracelulárně. Na povrchu biomateriálů vytváří *P.aeruginosa* snadno biofilm, což je označení pro bakteriální tkáň adheující k povrchu substrátu. Biofilm zvyšuje výrazně šance na přežití bakterií především v důsledku ohromující metabolické heterogenity a specializace jednotlivých buněk. Další evoluční výhodou je to, že *P.aeruginosa* má minimální nutriční požadavky, což svědčí k tvrzení, že může růst doslova v destilované vodě. Tato bakterie je přirozeně rezistentní na četná antibiotika, a to díky permeabilitě zevní lipos-

polysacharidové (LPS) membrány a dalším mechanismům (6).

Práci, které by se speciálně věnovaly hodnocení výsledků léčby infekcí kloubních náhrad způsobených tímto původcem, je velmi málo. Obecně se věří, že tato bakterie je nebezpečná a že k její eradikaci je nutné odstranění veškerého cizího a nekrotického materiálu. Výjimkou je práce Brouquiho a spol., kteří léčili čtrnáct pacientů s ortopedickými implantáty pouze kombinací antibiotik ceftazidimu a ciprofloxacinu a přitom referovali 93% úspěšnost léčby (4). Bez známek recidivy infekce bylo 9 z 9 pacientů s osteosyntetickým materiálem a 4 z 5 pacientů s endoprotézou kolenního nebo kyčelního kloubu. Průměrná délka sledování byla 21 měsíců (6 až 60 měsíců). Obecně snižuje význam těchto nálezů malý počet případů a to, že se je nepodařilo zopakovat v nezávislé studii. Z metodologického a klinického hlediska jde proto o nejnižší stupeň evidence podporující léčebný postup. Nám se nepodařilo zabránit recidivě infekce ani přesto, že jsme systémové podávání stejné kombinace antibiotik doplnili o lokálně aplikovaný gentamicin.

O možnosti intraartikulární aplikace antibiotik se zmiňuje několik prací (15, 16). Jasná indikační kritéria (klíčový předpoklad úspěchu léčby) jsou uvedena pouze v článku Davenporta a spol., kteří tento postup použili u stabilních implantátů s akutní infekcí způsobenou známým a citlivým mikroorganismem (5). Mimochodem jde o obecná kritéria zvyšující šanci na úspěch bez ohledu na typ zvolené terapie. V našem případě nebyla léčebná volba výsledkem medicínské rozvahy, nýbrž důsledkem rozhodnutí pacienta. Jistě se lze přit o to, nakolik je správné provést v nouzi nedostatečně podložený léčebný postup. Na druhou stranu bez svolení pacienta nelze operovat a lokální infekce neměla systémové příznaky. V neposlední řadě byl pacient léčený za hospitalizace, nikoliv ambulantně.

Předkládaná kazuistika je v našem souboru zcela raritním případem, všechny ostatní infekce kloubních náhrad byly totiž ve zmíněném období léčeny operačně. Důvodem k jejímu literárnímu zpracování však nebyl léčebný postup, který není originální, ani to, jak naše terapie nakonec skončila, což se dalo očekávat. Kazuistiku jsme zpracovali především proto, že nás zaujala otázka, jak interpretovat historii této opětovné infekce kloubní náhrady. Peroperační kontaminace je uznávanou patogenetickou teorií nejen proto, že je nejsnadněji testovatelná, ale především kvůli tomu, že preventivní opatření zaměřená na tuto přístupovou cestu vedla k zásadnímu snížení četnosti infekcí TEP. S ohledem na opakovaný fenotypový průkaz stejného původce v materiálu získaném ze selhávající kyčle se nabízí představa (14), že recidivu způsobil původce, kterého jsme v roce 1999 pouze potlačili antibiotiky. Porovnání izolovaných původců na genotypové úrovni nemohlo být provedeno, neboť v roce 1999 jsme neměli k dispozici metodu k sekvenční analýze bakteriálního genomu (9). Opřít se tak můžeme jen o údaje z literatury, přičemž některé moderní poznatky z oborů mikrobiologie a imunologie jsou vskutku zajímavé.

Otázka může být formulována následovně: Je vůbec biologicky možné, aby mikrob zůstal tak dlouho v těle bez toho, že by byl identifikován hostitelem či sám nepoškozoval své okolí? Na základě recentních poznatků z oblasti základního výzkumu jsme stále více přesvědčeni, že odpověď už dnes může znít ano. Ačkoliv není mnohé stále ještě vyjasněno, zdá se, že většina interakcí mezi bakterií a hostitelem není konfliktního typu. Bakterie neprodukuje jen enzymatické, signální a toxické substance (tzv. faktory virulence a toxicity), které narušují obranyschopnost hostitele, ale především využívají důmyslné postupy k tomu, aby se v těle (na jeho površích) udržely co nejdéle (3). Některé bakterie se před hostitelem ukrývají intracelulárně, jiné manipulují s regulačními dráhami nebo mění povrchové vlastnosti, jiné zase spoléhají na tvorbu biofilmu (10). V případě infekce kloubní náhrady se krátce po operaci vytváří na povrchu implantátu biofilm, který, přestože bývá nízký a druhově chudý ve srovnání s přírodním biofilmem, dokáže ochránit bakterie před účinky antibiotik, imunitním aparátem a umožňuje také jejich dlouhodobé přežívání. Uvnitř biofilmu dochází ke „specializaci“ jednotlivých bakteriálních buněk, včetně vzniku skupiny perzistorů. K regulaci růstu jsou přitom využívány podobné nástroje jako u mnohobuněčných organismů (např. apoptóza), čímž se mimo jiné získávají živiny pro zbývající buňky kolonie (2). Protože biofilm není vodotěsná izolační vrstva, ale dobře prostupná struktura, lze očekávat, že dochází k určité látkové výměně mezi bakteriemi a hostitelem. V jistém slova smyslu je tak klinické vzplanutí infekce pro bakteriální populaci krajně nevýhodné. Není tedy důvod, proč by o něj měla evolučně „usilovat“, když mnohem výhodnější adaptační strategie je perzistence nebo dokonce koexistence.

Uvedená hypotéza má zatím celou řadu slabých míst, připomeňme například to, že životní cyklus bakterií se realizuje v hodinách, zatímco hostitel žije několik desetiletí, nebo odlišnosti ve struktuře regulačních drah a signálních molekul. Navíc nám chybí podrobnější znalosti o „nice“ *P.aeruginosa* uvnitř lidského organismu.

V kontextu výše uvedené hypotézy je možné vnímat předkládanou kazuistiku jako rekurentní infekci, ve shodě s Pagnanem a spol. (14). Mnohem významnější je však perspektivní potenciál naznačené teorie, který by mohl vést k otevření nových cest k prevenci infekcí kloubních náhrad. A to ve smyslu pátrání po příčinách poruch rovnovážného stavu mezi hostitelem a bakteriemi (biofilmem), neboť právě ty jsou zřejmě odpovědné za klinickou manifestaci infekce.

Literatura

1. ARCIOLA, C. R., AN, Y. H., CAMPOCCIA, D., DONATI, M. E., MONTANARO, L.: Etiology of implant orthopedic infections: a survey on 1027 clinical isolates. *Int. J. Artif. Organs*, 28: 1091–1100, 2005.
2. BAYLES, K. W.: The biological role of death and lysis in biofilm development. *Nat. Rev. Microbiol.*, 5: 721–6, 2007.
3. BLASER, M. J., KIRSCHNER, D.: The equilibria that allow bacterial persistence in human hosts. *Nature*, 449: 843–9, 2007.

4. BROUQUI, P., ROUSSEAU, M. C., STEIN, A., DRANCOURT, M., RAOULT, D.: Treatment of *Pseudomonas aeruginosa*-infected orthopedic prostheses with ceftazidime-ciprofloxacin antibiotic combination. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 39: 2423–5, 1995.
 5. DAVENPORT, K., TRAINA, S., PERRY, C.: Treatment of acutely infected arthroplasty with local antibiotics. *J. Arthroplasty*, 6: 179–83, 1991.
 6. DRENKARD, E., AUSUBEL, F. M.: *Pseudomonas* biofilm formation and antibiotic resistance are linked to phenotypic variation. *Nature*, 416: 740–3, 2002.
 7. GALLO, J., KOLÁŘ, M., KOUKALOVÁ, D., SAUER, P., LOVEČKOVÁ, Y., DENDIS, M., KESSELOVÁ, M., PETRŽELOVÁ, J., ZAPLETALOVÁ, J.: Bakteriální původci periprotetických infekcí a možnosti jejich diagnostiky. *Klin. Mikrobiol. Infekc. Lek.*, 12: 117–23, 2006.
 8. GALLO, J., LANDOR, I., VAVŘÍK, P. Současné možnosti prevence infekcí kloubních náhrad. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 73: 229–36, 2006.
 9. GALLO, J., SAUER, P., DENDIS, M., LOVEČKOVÁ, Y., KOLÁŘ, M., ZAPLETALOVÁ, J., JANOUT, V.: Molekulární diagnostika infekcí kloubních náhrad. *Acta Chir. orthop., Traum. čech.*, 73: 85–91, 2006.
 10. HORNEF, M. W., WICK, M. J., RHEN, M., NORMARK, S.: Bacterial strategies for overcoming host innate and adaptive immune responses. *Nat. Immunol.*, 3: 1033–40, 2002.
 11. JAHODA, D., NYČ, O., ŠIMSA, J., KUČERA, E., HÁNEK, P., CHRZ, P., POKORNÝ, D., TAWA, N., LANDOR, I., SOSNA, A.: Pozdní hematogenní infekce kloubních náhrad. *Acta Chir. orthop., Traum. čech.*, 75: 88–92, 2008.
 12. JAHODA, D., SOSNA, A., LANDOR, I., VAVŘÍK, P., POKORNÝ, D., HUDEC, T.: Dvoudobá reimplantace za užití spaceru – metoda volby při řešení infekce náhrady kyčelního kloubu. Srovnání metod užitých v letech 1978 až 1998. *Acta Chir. orthop., Traum. čech.*, 70: 17–24, 2003.
 13. KRBEC, M., ČECH, O., DŽUPA, V., PACOVSKÝ, V., KLÉZL, Z.: Infekční komplikace totální náhrady kyčelního kloubu. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 71: 179–88, 2004.
 14. PAGNANO, M. W., TROUSDALE, R. T., HANSSEN, A. D.: Outcome after reinfection following reimplantation hip arthroplasty. *Clin. Orthop.*, 338: 192–204, 1997.
 15. PERRY, C. R., PEARSON, R. L.: Local antibiotic delivery in the treatment of bone and joint infections. *Clin. Orthop.*, 263: 215–26, 1991.
 16. SANZENI, L., RINGBERG, H.: Fistulating periprosthetic *Staphylococcus lugdunensis* hip infection cured by intra-articular teicoplanin injections-a case report. *Acta orthop. scand.*, 74: 624–25, 2003.
 17. SCHMALZRIED, T.P., AMSTUTZ, H.C., AU, M.K., DOREY, F.J.: Etiology of deep sepsis in total hip arthroplasty. The significance of hematogenous and recurrent infections. *Clin. Orthop.*, 280: 200–7, 1992.
- Studie byla podpořena výzkumným záměrem MŠM č. 6198959223.
- Doc. MUDr. Jiří Gallo, Ph.D.,
Ortopedická klinika LF UP a FN Olomouc,
I. P. Pavlova 6,
775 20 Olomouc
E-mail: jiri.gallo@volny.cz