

Cutibacterium (Propionibacterium)

Acnes: Gözden Kaçan Patojen

Dr. Ali ASAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Öğretim Üyesi

Sunum Planı

- Giriş ve genel bilgiler
- Mikrobiyolojik özellikleri
- Klinik
- Tanı
- Tedavi

Öğrenim Hedefleri

- Protez infeksiyonlarında *Cutibacterium* (*Propionibacterium*) *acnes*'in ne oranda sorun olduğunu
- Ne tür klinik özelliklerle seyrettiğini
- Neden gözden kaçtığını
- Mikroorganizmanın klinik örneklerden nasıl izole edilebileceğini
- Tedavisini

Giriş

- İlk kez 1896'da Unna tarafından, siyah noktaların histolojik bölümleri üzerinde çalışırken tanımlanmıştır
- Morfolojik olarak 1923 yılında *Corynebacterium* cinsinde sınıflandırılmış

Giriş

- *C. acnes*, *Bacillus acnes*, *Corynebacterium acnes* ve *Corynebacterium parvum* türleri
- Propionik asit oluştururlar
- 1933 yılında hücre duvarındaki yapısal farklılıkları nedeniyle Propionibakteri cinsi içerisine alınmışlardır

Giriş

İnsan kutanöz propionibakteri ailesinin üyeleri

- *P. acnes*
- *P. avidum*
- *P. granulosum*
- *P. innocuum*
- *P. propionicum*

Giriş

- Yağ bezleri
- Kıl follikülleri
- Deri
- Oral mukoza
- Kolon
- Genitoüriner sistem
- Dış kulak yolunda normal flora elemanı
- Çevresel yüzeylerde kontaminan olarak bulunabilir

Giriş

- Pilosebace folliküllerin oluşumunda ve akne etyopatogeneğinde önemli bir yere sahip
- Endokardit, osteomyelit ve prostetik kalp kapaklarında
- Omuz, femur başı, dizde protez eklemlerde infeksiyon etkeni olabilir
- İntravasküler infeksiyon, merkezi sinir sistemi infeksiyonu, beyin apsesi, endoftalmi ve nadiren artrit

Giriş

- Kan kültürü ve vücut sıvılarında üretildiğinde kontaminasyon olarak bildirilmektedir
- Patojen olarak tanımlanması, kültürünün anaerobik koşullar ve uzun inkübasyon gerektirmesi nedeniyle zordur

Mikrobiyolojik Özellikler

- Gram pozitif
- Anaerobik veya aerotoleran
- Yavaş üreyen
- 0,4-1 μm X 1-10 μm boyutlarında
- Dallanma gösteren
- Hareketsiz
- Sporsuz
- Difteroid benzeri morfolojide basillerdir

Mikrobiyolojik Tanı

- Glukoz, gliserol, riboz, fruktoz, mannoz ve N-asetilglukozamin bulunan ortamlarda üreyebilir
- Koyun ve insan eritrositleri içeren besiyerlerinde ko-hemolitik reaksiyon
- Besiyerinde kolonileri 1-2 mm çapında kubbe şeklinde ve pembe renkli
- Kanlı agardan yapılan gram boyada, gram pozitif kokobasiller görülmektedir

Mikrobiyolojik Tanı

- Katalaz, nitrat redüktaz ve indol pozitifdir
- İndol pozitifliği *C.acnes*'i diğer propionibakterlerden ayırır
- Eskülin hidrolizi, H₂S oluşumu, lesitinaz aktivitesi ve DNaz aktivitesi negatif
- Karbonhidratlardan glukozaya etkili olup, maltoz ve sükroza etkisi yoktur

Tanı

- Vücudun birçok bölgesinde normal flora elemanı olması
- Çevresel yüzeylerde kontaminan olarak bulunabilmesi nedeniyle
- *C. acnes*'in klinik örneklerden izole edilmesinin enfeksiyon/kontaminasyonu temsil edip etmediğini ayırt etmek çoğu zaman zordur

Tanı

- Yüzeyel örneklerden koagülaz-negatif stafilokoklar gibi cilt flora elemanları ile beraber üremesi genellikle kontaminasyonu işaret eder
- Geç üremesi bazı vakalarda yanlış negatifliğe neden olabilir
- Kültürler negatif olduğunda ve klinik enfeksiyon şüphesi yüksek olduğunda, uzun süreli inkübasyon yapılmalıdır(en az yedi gün)

Tanı

- Omuz cerrahisi sonrası postoperatif enfeksiyon bulgusu olan bir hastanın ekleminden ya da yarısından *Cutibacterium* izolasyonu
- Protez olan eklemden kronik ağrı ve enfeksiyonun klinik belirtileri bulunması
- Merkezi sinir sistemi şanti olan bir hastada, şant enfeksiyonu ile uyumlu bulgular ve merkezi sinir sisteminde eozinofili
- Vejetasyon ve kapak anomalisi gibi endokardit ile uyumlu bulguları olan ve prostetik kapak disfonksiyonu bulunan hastada ateş gibi klasik endokardit bulguları olmasa bile

Tanı

- İntraoperatif alınan 5-6 örneğin en az üçünde *Cutibacterium* üremesi protez eklem infeksiyonlarının mikrobiyolojik tanısını destekler
- Çıkarılmış implantların sonifikasyonu sonrası kültür yapılması
- Kültür örneklerinin uzun süre inkübe edilmesi spesifite ve sensitiviteyi arttırabilir
- Sonifikasyon biyofilm oluşturan bakteriyi ayırmada tek başına vortekslemeden daha sensitiftir

Patogeneze

- *C. acnes* nispeten düşük virölanslıdır
- Adherans ve biyofilm oluşturma yeteneğine sahiptir
- Bu özellik infeksiyonların patogeneğinde önemli bir rol oynar
- *Cutibacterium* kaynaklı prostetik eklem enfeksiyonları olan hastaların çoğunda, implant yüzeyine yapışma ile glikokaliksin infiltrasyonu gözlenmiştir

Patogeneze

- Hemolitik fenotip gösteren *C. acnes* suşları daha patojeniktir
- Hemolitik olmayan suşlar daha çok kontaminasyon olarak ortaya çıkmaktadır
- *C. acnes*, *Staphylococcus* spp. gibi implante edilmiş biyomateriyallerde kronik düşük dereceli enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur

Klinik

- Üç farklı klinik tablo ortaya çıkabilir
- Gençler ve genç yetişkinlerde akne
- Cerrahi yara enfeksiyonları
- Kalp pili, şant, protez gibi implante edilebilir cihazların invaziv derin yerleşimli enfeksiyonları

Klinik

- Ortopedik *Cutibacterium* enfeksiyonlarının çoğu cerrahiden sonraki ilk iki yıl içinde
- Erken enfeksiyonlarda; eklemden sıvı, ateş, pürülan akıntı ve sinüs kanalı oluşumu
- Geç tablolarda bulgular olmayabilir
- Ağrı, eklem sertliği veya protez disfonksiyonu görülebilir

Klinik

- ≥ 2 yıl sonra protezi gevşeyen bazı hastalarda protez çıkarıldığında *Cutibacterium* türleri ile pozitif kültürler saptanabilir
- Kültür sonuçlarının gerçek enfeksiyon veya kontaminasyon olduğunu belirlemek mümkün olmayabilir
- Perioperatif topikal antisepsi ve intravenöz sefazolin *C. acnes* kolonizasyonunu ortadan kaldırmada etkili değildir.

Risk Faktörleri

- Ortopedik infeksiyonlarda;
- Uzun süreli cerrahi
- Çoklu ameliyatlara
- Erkek cinsiyet
- Kemik veya eklem infeksiyonları olan 52 olgunun analizinde, vakaların % 71'i erkek
- Erkekler, yağ bezleri ve kıl folikülleri kadınlara göre daha fazla olması riski arttırabilir

Klinik

- Prostetik eklem enfeksiyonu
- Artroskopi sonrası nativ eklem enfeksiyonu
- Omurga cerrahisini takiben vertebral osteomyelit gibi ortopedik enfeksiyonlarda rol oynayabilir

Klinik

- Osteo-artriküler protez enfeksiyonlarında %50-60 etken stafilokoklar
- *C. acnes* tutulum oranı% 10 olarak tahmin edilmektedir ancak gözden kaçtığı düşünülmekte
- İmplantasyondan sonra enfeksiyon oranı %0,9-1,9'dur
- *C. acnes* kolonizasyon oranları, diz veya kalçaya göre omuzda daha fazla
- Omuz eklemi enfeksiyona daha yatkın

Patel A, Calfee RP, Plante M, et al. Propionibacterium acnes colonization of the human shoulder. J Shoulder Elbow Surg 2009; 18:897.

Wang B, Toye B, Desjardins M, et al. A 7-year retrospective review from 2005 to 2011 of Propionibacterium acnes shoulder infections in Ottawa, Ontario, Canada. Diagn Microbiol Infect Dis 2013; 75:195.

Klinik

- Önce omuzda ağrı ve sertlik
- Ardından bölgesel şişlik ve kızarıklık görülür
- Cerrahi insizyon boyunca garip bir çürük görünümü, omuz protezlerinin *Cutibacterium* infeksiyonu için şüphe uyandırmalıdır
- *C. acnes*'in neden olduğu 17 omuz protez eklemi infeksiyonunu içeren bir seride, ameliyat sonrası infeksiyon zamanı <3 ay

Klinik



Courtesy of Daniel J Sexton, MD.

Invasive *Cutibacterium* (formerly *Propionibacterium*) infections. *Uptodate February 2018*

Tedavi

- Antibiyotik tedavisi antimikrobiyal duyarlılığa göre yapılmalıdır
- Tedavi klinik koşullara bağlı olarak bireyselleştirilmelidir
- Antimikrobiyal tedavinin seçimi ve süresi infeksiyon bölgesine bağlıdır
- Penisilinler, klindamisin, sefalosporinler ve karbapenemlere oldukça duyarlıdır.

Tyrrell KL, Citron DM, Warren YA, et al. In vitro activities of daptomycin, vancomycin, and penicillin against *Clostridium difficile*, *C. perfringens*, *Finnegoldia magna*, and *Propionibacterium acnes*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:2728.

Gübelin W, Martínez MA, Molina MT, et al. Antimicrobial susceptibility of strains of *Propionibacterium acnes* isolated from inflammatory acne. *Rev Latinoam Microbiol* 2006; 48:14.

Tedavi

- Vankomisin
- Tetrasiklinler
- Rifampin
- Makrolidler ve gentamisine duyarlıdır
- Metronidazole dirençlidir
- Daptomisin *Cutibacterium* osteomiyeliti tedavisinde başarılıdır

Tedavi

- 304 *C. acnes* izolatında, %17 eritromisin, %15 klindamisin direnci saptanmış
- Biyofilmlerde gömülü *C. acnes* izolatları, planktonik fazdakilere göre daha dirençli
- *C. Acnes*'in oluşturduğu biyofilmin incelendiği in vitro bir çalışmada, penisilin ve linezolid / rifampin (14 gün) ile biyofilm başarılı bir şekilde ortadan kaldırılmış

Ramage G, Tunney MM, Patrick S, et al. Formation of *Propionibacterium acnes* biofilms on orthopaedic biomaterials and their susceptibility to antimicrobials. *Biomaterials* 2003; 24:3221.

Bayston R, Nuradeen B, Ashraf W, Freeman BJ. Antibiotics for the eradication of *Propionibacterium acnes* biofilms in surgical infection. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:1298.

Tedavi

- *Cutibacterium* türleri için duyarlılık testleri, tüm laboratuvarlarda rutin olarak yapılmamakta
- Klinisyenler yerel epidemiyolojiye güvenmek zorunda kalabilir(eğer varsa)
- Akne için antibiyotik tedavisi öyküsü olan hastalarda dirençten şüphe edilmelidir

Ortopedik İnfeksiyonlarda Tedavi

- Başlangıç tedavisi parenteral olmalıdır
- Penisilin, in vitro duyarlılık verilerine göre tercih edilmesi gereken ilaçtır
- Optimal süre belirsizdir
- Çalışmalarda iki haftadan birkaç aya kadar kullanılmıştır
- Akut/uzun süreli tedaviye geçişte penisilin kullanılamıyorsa, alternatifler sefazolin veya seftriakson gibi sefalosporinlerdir

Levy PY, Fenollar F, Stein A, et al. Propionibacterium acnes postoperative shoulder arthritis: an emerging clinical entity. Clin Infect Dis 2008; 46:1884.

Lutz MF, Berthelot P, Fresard A, et al. Arthroplastic and osteosynthetic infections due to Propionibacterium acnes: a retrospective study of 52 cases, 1995-2002. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24:739.

Zeller V, Ghorbani A, Strady C, et al. Propionibacterium acnes: an agent of prosthetic joint infection and colonization. J Infect 2007; 55:119.

Ortopedik İnfeksiyonlarda Tedavi

- En az iki haftalık parenteral tedaviden sonra, klinik iyileşme olursa
- Oral antibiyotiklerle tedaviye devam edilebilir (en az iki hafta)
- Klindamisin ve linezolid, kemik dokusunda mükemmel oral biyoyararlanım ve yüksek konsantrasyonlara sahiptir
- Oral beta laktam ajanları da uygun seçimlerdir
- Protez korunursa uzun süreli oral baskılayıcı tedavi gerekebilir

Ortopedik İnfeksiyonlarda Tedavi

- *C. acnes* prostetik eklem infeksiyonlu 60 hastadan oluşan bir çalışmada, rifampisin verilen ve verilmeyen hastalarda başarı oranları benzer bulunmuş
- *C. acnes* infeksiyonları tedavisinde rifampisin kullanımı tartışmalı

Tedaviye Yanıtın İzlenmesi

- Tedavi başlandığında; inflamatuvar işaretler (yüksek eritrosit sedimentasyon hızı) ve diğer infeksiyon belirtileri yoksa tedaviye yanıtın değerlendirilmesi zor olabilir
- Tedavi başarısızlığının önemli göstergeleri tekrarlayan eklem ağrısı veya protez disfonksiyonudur

Özet

- *C. acnes* deri ve mukozal yüzeylerde normal florasının bir parçasıdır
- Özellikle omuz cerrahisi ve protezlerde; klinik olarak önemli enfeksiyona neden olabilir
- Nispeten düşük virülansa sahiptir
- Genellikle patojenik değildir

Özet

- Cutibacteria'lar için pozitif kültür sonuçlarının kontaminasyonu veya gerçek infeksiyonu yansıtıp yansıtmadığını belirlemek zor olabilir
- Gram boyası morfolojisi uyduğunda veya derin intraoperatif bir örnekte saf kültürde izole edildiğinde cutibacteria'ların patojen olma olasılıkları daha yüksektir

Özet

- **Biyofilm** oluşturabilir
- Bu özellik, infeksiyon patogeneğinde önemli rol oynar
- *Cutibacterium* enfeksiyonları genellikle yavaş seyirlidir
- Klinik belirtiler aylarca/nadiren yıllarca gecikebilir
- *Cutibacterium* enfeksiyonları genellikle klasik enfeksiyon veya inflamasyon semptomları ile karakterizedir

Özet

- *Cutibacterium* enfeksiyonlarının eradikasyonu biyofilm oluşumu nedeniyle protez çıkarılmadan zordur
- Eklem instabilitesi görülen protez enfeksiyonlarında veya hastanın genel durumu bozulduğu zaman protezin çıkarılması önerilmektedir

Özet

- Antibiyotik tedavisinin seçimi ve süresi klinik koşullara bağlı olarak bireyselleştirilmeli
- Genel olarak, invaziv *Cutibacterium* infeksiyonlarının başlangıç tedavisi için parenteral penisilin önerilmektedir
- Protez infeksiyonlarında geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi kullanımı *C. acnes*'in gözden kaçmasına katkıda bulunuyor olabilir

TEŞEKKÜRLER...