

Vroege symptomen van subacute endocarditis

Anke Steerneman

Endocarditis is een zeldzame, maar ernstige aandoening met hoge mortaliteit. Het klassieke beeld van endocarditis is koorts met eventueel de andere B-symptomen nachtzweeten en gewichtsverlies, met bij auscultatie een soufflé. Bij subacute endocarditis (endocarditis lenta) ontstaan deze symptomen en bevindingen vaak pas in een laat stadium en is er daaraan voorafgaand al enige tijd sprake van een aspecifiek beeld. Door vroegtijdige herkenning en tijdige, juiste verwijzing kan de huisarts mogelijk levens redden en levenslange complicaties voorkomen. Zijn er vroege symptomen die bij (jonge) gezonde patiënten zonder vooraf bekende hartaandoening de huisarts tijdig(er) op het spoor van endocarditis kunnen zetten?

Endocarditis is met een geschatte jaarlijkse incidentie van 3 tot ruim 9 per 100.000 personen per jaar een zeldzame ziekte.^{1,2} Een onderzoek in Nederland laat zien dat gedurende 2 jaar 438 patiënten voldeden aan de criteria voor endocarditis, van wie 89 op basis van een kunstklep en 349 op basis van een

natieve hartklep. De incidentie neemt toe met de leeftijd en is hoger bij mannen dan bij vrouwen.³ Vóór de introductie van antibiotica was endocarditis een dodelijke ziekte. Ook nu nog overlijdt 20% van de patiënten in het ziekenhuis, de mortaliteit na 6 maanden wordt geschat op 25 tot 60%.^{4,5}

PATHOFYSIOLOGIE

(Subacute) endocarditis is een infectie van het cardiale endotheel die kan leiden tot de vorming van klepvegetaties, intracardiale abcessen, aantasting van cardiale structuren en extra-cardiale complicaties.¹ Meestal is er pre-existente schade zoals een congenitaal klepgebrek of veroudering, maar bij 50% van de patiënten met een endocarditis op een natieve klep is er geen pre-existent kleplijden.⁵

Endocarditis kan leiden tot cardiale en extracardiale complicaties door 1) lokale uitbreiding van de infectie, 2) bacteriëmie, 3) (septische) embolisatie en 4) immunologisch gemedieerde mechanismen.⁵

De extracardiale manifestaties ontstaan door metastatische

CASUS: JONGE VROUW MET NEUROLOGISCHE KLACHTEN

Een patiënte [27 jaar] komt bij de huisarts met sinds enkele weken flitsen in beide ogen en, recenter, niet tegelijk optredende, niet goed te beschrijven sensibiliteitsstoornissen aan de linkerarm, beide benen, en de linker gezichtshelft. De huisarts verwijst de patiënte naar de neuroloog in verband met vermoeden van MS of andere neurologische pathologie; de neuroloog sluit deze aandoeningen uit met een MRI.

Na enkele maanden komt de patiënte terug voor aanhoudende vermoeidheid en malaise na ziekenhuisopname in het buitenland. Aanleiding voor opname: krachtverlies in linkerarm en -been, afwijkende spraak. Een herseninfarct werd middels een CT-scan uitgesloten. De patiënte werd *fit-to-fly* verklaard en met de differentiaaldiagnose infectie, hoogteziekte of hypoglykemieën naar huis gestuurd. De huisarts ziet een niet zieke, wat magere vrouw, bij wie de lage bloeddruk [90/60] en de lichte tachycardie [100] opvallen. De huisarts overlegt met de neuroloog, die geen relatie ziet tussen de recente passagère pareseklachten en de eerdere sensibiliteitsstoornissen. Na overleg met de internist vraagt de huisarts uitgebreid lab aan ter uitsluiting van infectieus beeld en Addison. Alleen het BSE en CRP blijken licht verhoogd te zijn en de huisarts besluit tot een afwachtend beleid op basis van vermoeden van een post-infectieus beeld. Vanwege een niet-pluisgevoel onder andere op basis van de hypotensie en tachycardie spreekt zij een controleafspraak af. In de daaropvolgende 2 weken ziet de huisarts de patiënte driemaal terug met ongeruste familieleden die denken aan de ziekte van Lyme of surmenage. De patiënte zelf geeft aan 'er niet aan te moeten denken weer aan het werk te moeten gaan', hetgeen het niet-pluisgevoel van de huisarts bij deze voorheen actieve en sportieve vrouw versterkt. De

lage bloeddruk en tachycardie [nu 120] blijven bestaan en tijdens de tweede van deze 3 contacten hoort de huisarts een lichte soufflé, 1/6. De huisarts overlegt met de cardioloog vanwege een vermoeden van ritmestoornis of endocarditis. De cardioloog zal de patiënte binnen een week oproepen voor een echo van het hart.

Enkele dagen later komt de patiënte ziek en met pijn in de linkerlies binnen. Ze heeft het weekend stekende pijn op de borst gehad. De soufflé over het hart is toegenomen tot 2/6, er is een pijnlijke zwelling met soufflé in de lies en zij heeft koorts, 39 °C. Op basis van deze combinatie van klachten en bevindingen stuurt de huisarts de patiënte met spoed naar de cardioloog ter uitsluiting van endocarditis.

De cardioloog constateert een vergevorderde endocarditis op basis van *Streptococcus mitis* met een septische embolie in de a. femoralis communis links. De mitralisklep wordt vervangen en er vindt lysesobstructie door middel van embolectomie plaats.

Na enkele weken ziekenhuisopname wordt de patiënte ontslagen met intraveneuze antibiotica thuis. In de eerste nacht thuis ontwikkelt ze pijn op de borst. Bij de spoedvisite in de ochtend is er een bloeddruk van 70/40 en collabeert patiënte enkele malen bij overeindkomen. In het ziekenhuis wordt een late hartamponnade geconstateerd die zij door resternotomie ternauwernood overleeft.

In een nagesprek meldt de patiënte dat zij in de maanden tussen het bezoek aan de neuroloog en de ziekenhuisopname in het buitenland een vrij ernstige, per dag wisselende inspanningstolerantie had ervaren. Zij houdt wisselend last van haar linkerbeen en de kinderwens is gecompliceerd in verband met de noodzakelijke antistolling.

DE KERN

- Endocarditis is een levensbedreigende aandoening die snelle diagnostiek en snel ingrijpen vereist.
- Bij subacute endocarditis ontbreken meestal de klassieke symptomen zoals koorts en een soufflé. Het begin is sluipend met aspecifieke klachten.
- Niet goed te verklaren neurologische verschijnselen en verminderde inspanningstolerantie moeten reden zijn om subacute endocarditis hoog in de differentiaaldiagnose te plaatsen.

abcessen of micro-embolisatie van bacteriën of debris van de beschadigde klep, of door vasculitis ten gevolge van een lokale immunologische respons.⁶

SYMPTOMEN

Subacute endocarditis wordt vaak veroorzaakt door micro-organismen zoals *Streptococcus viridans* en enterokokken, die niet ernstig virulent zijn. Het geeft een veel aspecifieker beeld dan de acute endocarditis, vaker veroorzaakt door *Staphylococcus aureus*, waarbij de klassieke bevindingen van koorts en een soufflé meestal op de voorgrond staan.⁴ Patiënten hebben vaak klachten zoals weken tot maanden bestaande moeheid, algemene malaise, gewichtsverlies, artralgie, myalgie, nachtzweeten, intermitterende (sub)febriele temperatuursverhoging

(door de persisterende bacteriëmie) of rugpijn (soms door spondylodiscitis). Patiënten kunnen ook komen met klachten die wijzen op een cerebrovasculair accident of een myocardinfarct.⁵ Pijn in de buik kan ook het belangrijkste symptoom zijn door een nierinfarct of een miltinfarct of -ruptuur.

DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING

Bloedonderzoek is vaak aspecifiek afwijkend (vaak normochrome normocytaire anemie, normaal of licht verhoogde leukocyten, soms iets verlaagde trombocyten, CRP meestal verhoogd, soms verhoogd creatinine). Soms is er hematurie.⁵ Wanneer wordt gedacht aan endocarditis moet de diagnose worden gesteld middels bloedkweken. De behandeling wordt bepaald in de tweede lijn.^{1,5} Verder kan, in de tweede lijn, het volgende beeldvormend onderzoek relevant zijn: ecg, echo van het hart, CT-brein met en zonder contrast, MRI-brein en meer recent multislice computed tomography (MSCT) en F-FDG PET/CT.^{5,7}

Vaak behandelt men conservatief met antibiotica. Er zijn 3 grote criteria voor operatie:⁴

- ongecontroleerde infectie, met eventueel optreden van trombo-embolische complicaties ondanks behandeling met antibiotica (waarbij er lokale schade is door fistels, abcessen, geleidingsproblematiek of persisterend positieve bloedkweken)
- hoog risico op embolisatie op basis van de grootte van de vegetaties
- hartfalen als gevolg van klepdestructie



Een belangrijk criterium voor een operatie is hartfalen als gevolg van een klepdestructie.

Foto: ANP

Tabel

Vroege symptomen genoemd in 16 case reports* [aantal malen genoemd]

Symptoom	Frequentie
Kortademig [bij inspanning]	6
Koorts	5
Pijnlijke gewrichten	5
Huidafwijkingen	4
Vermoeidheid	3
Gewichtsverlies	3
Nachtzweeten	2
Diffuse pijnklachten/spierpijn	2
Lagerugpijn	1
Maagklachten/misselijkheid	1
Krachtsverlies benen	1
Afwijkend gangspoor	1
Koude rillingen	1
Gezwellen been	1
Braken	1
Diarree	1
Diffuse sensibelestoornissen	1
Emotioneel	1
Rectaal bloedverlies	1
Ernstige hoofdpijn	1
Duizeligheid	1
Borstkaspijn	1

* Case reports uit 2018-2020, gevonden in PubMed met de zoekterm '[(endocarditis lenta) OR (endocarditis subacute)] [bacterial OR infective] symptoms'. De beschreven patiënten waren niet acuut ziek, hadden geen drugsgebruik of ziekte in de voorgeschiedenis en hadden geen kunstklep.

ZIJN ER VROEGE SYMPTOMEN?

Aangezien de klachten van onze patiënte in eerste instantie aspecifiek waren en na bezoek aan de neuroloog niet-neurologisch werden geduid, vroegen we ons af hoe sterk de relatie is tussen neurologische symptomen en subacute endocarditis en of er in de literatuur andere vroege symptomen van subacute endocarditis worden beschreven die huisartsen eerder op het spoor kunnen zetten van deze ernstige aandoening.

We doorzochten PubMed op publicaties over endocarditis lenta met de zoekstrategie '[(endocarditis lenta) OR (endocarditis subacute)] (bacterial OR infective) symptoms'. Dit leverde meer dan 1000 artikelen op, waaronder veel beschouwingen. We selecteerden de *case reports* vanaf 2018 (arbitrair) over niet-acuut zieke patiënten, zonder ziekte vooraf, met een native klep en zonder drugsgebruik in de voorgeschiedenis. Dit leidde tot 16 case reports en een retrospectieve review van 361 patiënten met endocarditis [tabel].

Uit de case reports selecteerden we de vroege symptomen van deze patiënten [tabel]. In 16 casussen werden 22 (vroege) symptomen van subacute endocarditis gemeld; 5 van deze symptomen werden veroorzaakt door embolieën. Kortademigheid bij inspanning werd vaak genoemd (6 casussen) evenals koorts, pijnlijke gewrichten en huidafwijkingen.

Bronnen*

1. Khan F, Sattar MN, Khan S, Lashari N. Unusual presentation of infective endocarditis during pregnancy: A case-report. *J Pak Med Assoc* 2018;68:947-9.
2. Noopetch P, Ponpinit T, Suankratay C. *Bartonella henselae* infective endocarditis with dissemination: A case-report and literature review in Southeast Asia. *IDCases* 2018;13:e00441.
3. Wajih Ullah M, Lakhani S, Sham S, Ashraf F, Siddiq W, Siddiqui T. Subacute infective endocarditis of aortic valve during pregnancy. *Cureus* 2018;10:e2748.
4. Mukherjee A, Jantsch V, Khan R, Hartung W, Fischer R, Jantsch J, et al. Rheumatoid arthritis-associated autoimmunity due to *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and its resolution with antibiotic therapy. *Front Immunol* 2018;9:2352.
5. Foley ED, Ben Omran M, Bora V, Castresana MR. Cardiogenic and septic shock associated with aortic and mitral valve infective endocarditis caused by *Abiotrophia defectiva* from a urinary tract infection. *SAGE Open Med Case Rep* 2018;6:2050313X18787700.
6. Birlutiu V, Birlutiu RM, Costache VS. Viridans streptococcal infective endocarditis associated with fixed orthodontic appliance managed surgically by mitral valve plasty: A case-report. *Medicine [Baltimore]*. 2018;97:e11260.
7. Alexander JS, Prokesh BC. What lies beneath: severe infection presenting as leucocytoclastic vasculitis. *Lancet Infect Dis* 2019;19:448.
8. Nichols L, Hernandez M, Henderson IV JH. Infective endocarditis masked by narrow focus thinking, inadequate physical examination and analgesic medication. *Cureus* 2019;11:e5645.
9. Farid S, Esquer Garrigos Z, Sohail MR. Infective endocarditis due to *Granulicatella elegans* presenting with musculoskeletal symptoms. *BMJ Case Rep* 2019;12:e229294.
10. Fischer BG, Baduashvili A. Cardiac point-of-care ultrasound for the diagnosis of infective endocarditis in a patient with non-specific rheumatologic symptoms and glomerulonephritis. *Am J Case Rep* 2019;20:542-7.
11. Halford B, Piazza MB, Berka H, Taylor C. Blocking a rash diagnosis: a rare case of infective endocarditis. *BMJ Case Rep* 2019;12:e226213.
12. Youssef D, Youssef I, Marroush TS, Sharma M. Gemella endocarditis: A case-report and a review of the literature. *Avicenna J Med* 2019;9:164-8.
13. Lam JC, Fonseca K, Pabbaraju K, Meatherall BL. Case report: *Bartonella quintana* endocarditis outside of the Europe-African gradient: comprehensive review of cases within North America. *Am J Trop Med Hyg* 2019;100:1125-9.
14. Chakraborty T, Scharf E, DeSimone D, El Rafei A, Brinjikji W, Baddour LM, et al. Variable significance of brain MRI findings in infective endocarditis and its effect on surgical findings. *Mayo Clin Proc* 2019;94:1024-32.
15. Schmalzle SA. A classic and fatal case of *Streptococcus mutans* subacute bacterial endocarditis: A now potentially underappreciated disease. *IDCases* 2020;19: e00701.
16. Bele D, Koje N, Perše M, Černe Čerček A, Lindič J, Aleš Rigler A, et al. Diagnostic and treatment challenge of unrecognized subacute bacterial endocarditis associated with ANCA-PR3 positive immunocomplex glomerulonephritis: a case-report and literature review. *BMC Nephrology* 2020;21:40.

BESCHOUWING

Van der Meer concludeert dat endocarditis zich op veel verschillende manieren kan presenteren, hetgeen ook uit de case reports blijkt.⁴ Patiënten doorlopen daardoor soms eerst een diagnostisch traject bij de huisarts en bij meerdere andere specialisten, voordat zij bij de cardioloog/internist terechtkomen. De casus in dit artikel illustreert dit: onze patiënte werd gezien door een neuroloog in Nederland (differentiaaldiagnose MS), door diverse specialisten gedurende haar opname in het buitenland (differentiaaldiagnose CVA, infectie, hypoglykemie en hoogteziekte), en de huisarts raadpleegde 3 specialisten (differentiaaldiagnose MS, CVA, Addison, postinfectieus beeld, ritmestoornis of endocarditis) voordat patiënte uiteindelijk werd gezien op de Spoedeisende Hulp. De verminderde inspanningstolerantie werd waarschijnlijk veroorzaakt door de klepdestructie en secundair daaraan ontstond de hypotensie en de tachycardie. Haar diffuse sensibelestoornissen en flitsen in het oog en de later optredende

TIA waren achteraf gezien neurologische manifestaties van de endocarditis en werden evenals het stolsel in de femoralis veroorzaakt door embolisatie vanuit de cardiale bron. Deze werden niet op de al vroeg in het ziektebeloop gemaakte MRI gezien, hetgeen lijkt te passen bij het feit dat de neurologische klachten van de patiënte steeds van voorbijgaande aard waren en mogelijk werden veroorzaakt door kleine (septische) embolieën die via de lichaamseigen fibrinolytische activiteit werden opgelost. Op een CT-scan kunnen deze embolisaties worden gemist.

Het centraal zenuwstelsel blijkt bij endocarditis veel vaker te zijn aangedaan dan men op grond van het klinische beeld zou verwachten. In een onderzoek onder 130 patiënten was endocarditis in eerste instantie bij 77 patiënten bevestigd, voor 50 patiënten was het een mogelijke diagnose en bij 3 patiënten werd endocarditis uitgesloten. Van de 130 patiënten had 12% acute neurologische symptomen. Na uitvoeren van een MRI bij alle patiënten had 82% cerebrale afwijkingen.⁸ Bij 68 patiënten bleek dit een ischemische afwijking, waardoor de diagnose endocarditis bij 14 van de 53 patiënten bij wie de diagnose endocarditis werd vermoed dan wel verworpen alsnog kon worden bevestigd, en bij 3 patiënten werd endocarditis alsnog vermoed. In een ander retrospectief onderzoek onder 361 patiënten met endocarditis hadden 126 patiënten neurologische symptomen.⁹ Bij 79 van deze 126 patiënten werd een MRI uitgevoerd en 74 van deze 79 hadden op de MRI acute of subacute afwijkingen.

CONCLUSIE

Omdat de huisarts haar niet-pluisgevoel volgde en de patiënte herhaaldelijk liet terugkomen voor controle bij zieker worden of koorts kwam de spoedverwijzing nog net op tijd. De patiënte had wel het nadrukkelijke advies moeten krijgen terug te komen als de neuroloog geen verklaring zou vinden voor haar klachten. Ze gaf naderhand aan tussen het bezoek aan de neuroloog en de vakantie in het buitenland een toenemende en per dag wisselende inspanningstolerantie te hebben ervaren. Nadere anamnese hiervan had waarschijnlijk geleid tot breder lichamelijk en aanvullend (cardiaal) onderzoek. De neurologische klachten in combinatie met vermoeidheid, verminderde inspanningstolerantie, hypotensie en tachycardie hadden sneller moeten leiden tot een vermoeden van trombo-embolische complicaties van een cardiale bron, zeker nadat de patiënte in het buitenland symptomen van een TIA ontwikkelde. Heroverweging van de aldaar verworpen diagnose CVA/TIA had kunnen leiden tot eerder (operatief) ingrijpen en had wellicht de trombose in de lies kunnen voorkomen.

Concluderend: bij subacute endocarditis in een vroeg stadium ontbreken vaak de meer klassieke symptomen van onbegrepen koorts en (nieuwe) cardiale soufflé. Symptomen die de huisarts vroegtijdig op het juiste spoor kunnen zetten, zijn niet goed te verklaren neurologische klachten of trombo-embolische complicaties, met name in combinatie met verminderde inspanningstolerantie. ■

DANKBETUIGING

De auteur dankt Berend J. van Welzen, internist-infectioloog, lid van het endocarditisteam van UMC Utrecht, voor de inhoudelijke adviezen.

LITERATUUR

1. Van der Vaart TW, Buiting A, Deckers JW, Natour EH, Verkaik NJ, Van der Meer JT. SWAB guidelines for the antimicrobial treatment of infective endocarditis. Leiden: SWAB, 2019.
2. Walpot J, Blok W, Van Zwienen J, Klazen C, Amsel B. Incidence and complication rate of infective endocarditis in the Dutch region of Walcheren: a 3-year retrospective study. *Acta Cardiol* 2006;61:175-81.
3. Van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial endocarditis in The Netherlands. I. Patient characteristics. *Arch Intern Med* 1992;152:1863-8.
4. Van der Meer JT. De klinische presentatie en diagnostiek van infectieuze endocarditis. *Ned Tijdschr Med Microbiol* 2017;25:134-8.
5. Van Assen S, Van Melle J, Stienstra Y, Natour E, Winter M. Endocarditis protocol UMCG. Groningen: UMCG, 2013.
6. Schmalzle SA. A classic and fatal case of *Streptococcus mutans* subacute bacterial endocarditis: A now potentially underappreciated disease. *IDCases* 2020;19: e00701.
7. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, et al; EURO-ENDO Investigators. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2019;40:3222-32.
8. Chakraborty T, Scharf E, DeSimone D, El Rafei A, Brinjikji W, Baddour LM, et al. Variable significance of brain MRI findings in infective endocarditis and its effect on surgical findings. *Mayo Clin Proc* 2019;94:1024-32.
9. Duval X, Iung B, Klein I, Brochet E, Thabut G, Arnoult F, et al. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis. *Ann Intern Med* 2010;152:497-504.

Steenman A. Vroege symptomen van subacute endocarditis. *Huisarts Wet* 2021;64:DOI:10.1007/s12445-021-1138-7. Huisartsenpraktijk Salomé & Steenman, Geldermalsen: A. Steenman, huisarts, ankesteenman@hotmail.com. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.