

Spontani bakterijski peritonitis – pogost in večkrat neprepoznan zaplet pri bolnikih z dekompenzirano jetrno cirozo

Spontaneous bacterial peritonitis – frequent and often unidentified complication in patients with decompensated liver cirrhosis

Mojca Ribnikar*, Srečko Štepec**, Igor Krizman***

Ključne besede
jetrna ciroza – komplikacije
ascites
peritonitis
bakterijske infekcije

Key words
liver cirrhosis – complications
ascites
peritonitis
bacterial infections

Izvleček. Spontani bakterijski peritonitis je hematogena okužba ascitesne tekočine pri imunsko pomankljivih bolnikih z dekompenzirano jetrno cirozo. Okužba je monobakterijska, najpogostejši povzročitelji so enterobakterije in grampozitivni koki. Klinična slika je različna, poteka lahko tudi brez očitnih znakov okužbe. Diagnozo ugotovimo z laboratorijsko preiskavo ascitesne tekočine. Značilno je izrazito povečanje števila levkocitov v ascitesni tekočini. Zdravilo izbora je cefotaxim v odmerku 2g/8 ur. Ponovitve so pogoste – v prvem letu pri 70 % bolnikov. Preventiva ponovitev je dekontaminacija črevesja z norfloxacinom.

Abstract. Spontaneous bacterial peritonitis is a hematogenic infection of ascitic fluid occurring in immunodeficient patients with decompensated liver cirrhosis. The most common causative organisms of this monobacterial infection include enterobacteria and Gram-positive cocci. Clinical features are varied and typical signs of infection may be absent. The diagnosis is supported by a significant increase of white blood cells count in ascitic fluid. The therapy of choice is cefotaxime 2g/8 hours. The recurrence rate of spontaneous bacterial peritonitis in the first year is 70 %. Recurrence is preventable by intestinal decontamination with norfloxacin.

Uvod

Spontani bakterijski peritonitis (SBP) je okužba ascitesne tekočine, ki se pojavi brez predhodnega lokalnega izvora okužbe in je posledica zmanjšane imunske odpornosti bolnikov z dekompenzirano jetrno cirozo (1).

Epidemiologija

Pojavlja se pri 8–32 % bolnikov z dekompenzirano jetrno cirozo (2).

Etiologija

SBP je praviloma monobakterijska okužba (1). V 80 % povzročajo SBP gramnegativne enterobakterije (najpogosteje *Escherichia coli* in *Klebsiella* sp.). SBP pa lahko povzroči tudi grampozitivni koki (streptokoki in enterokoki) (3).

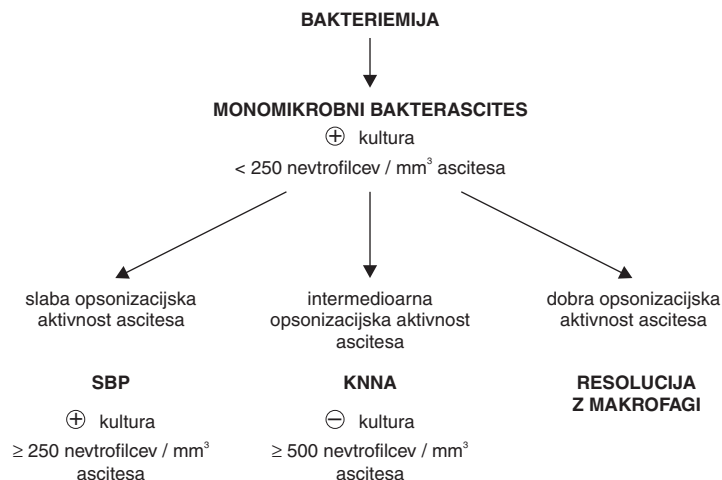
*Mojca Ribnikar, dr. med., Gastroenterološka interna klinika, Japljeva 2, 1000 Ljubljana.

**Asist. Srečko Štepec, dr. med., Gastroenterološka interna klinika, Japljeva 2, 1000 Ljubljana.

***Prof. dr. sc. Igor Krizman, dr. med., Gastroenterološka interna klinika, Japljeva 2, 1000 Ljubljana.

Patogeneza

Okužba je hematogena. Bakteriemiya je pri bolnikih z jetrno cirozo od 5- do 7-krat pogostejša kot pri ostalih bolnikih sprejetih v bolnišnico zaradi malnutricije, gastrointestinalnih krvavitev, invazivnih diagnostičnih postopkov in postopkov zdravljenja, zvečane prepustnosti črevesne sluznice za bakterije in uporabe širokospektralnih antibiotikov. Črevesne bakterije vstopijo s translokacijo skozi črevesno sluznico v mezenterialne bezgavke in sistemski krvni obtok, nato pa v jetra in skozi sinusoidne v ascitesno tekočino. Dokaz za hematogeno pot okužbe je dejstvo, da je okužba monobakterijska. Iz hemo-kultur, če so pozitivne, pa je navadno izolirana ista klica kot iz ascitesne tekočine. Če bi bila pot okužbe neposredna – per continuitatem – bi bila okužba polibakterijska, v večjem odstotku bi bili izolirani anaerobi in enterokoki. Dejstvo je, da kar 47 % bakterijskih okužb pri bolnikih z jetrno cirozo, sprejetih v bolnišnico, povzročajo gramnegativne enterobakterije (4). Le-te izločajo endotoksin, ki poveča sintezo in izplavljanje dušikovega oksida (NO) iz žilnega endotelija. NO je nestabilen in se hitro pretvori v nitrite in nitrate, ki povečajo prepustnost žilja, zvečajo reninsko aktivnost plazme, vrednosti aldosterona in anti-diuretičnega hormona (ADH) ter zmanjšajo izločanje natrija v urinu (5). Poleg tega endotoksin neposredno poveča prepustnost žilja in koncentracijo trombocite aktivirajočega faktorja (PAF – platelet activating factor), ki je pomemben posrednik v endotoksičnem šoku in povzroči povečanje proste tekočine v trebušni votlini in gastrointestinalne lezije (6). Endotoksin tudi poveča koncentracije citokinov (TNF α (tumor necrosis factor α), IL-1 (interleukin-1), IL-6 (interleukin-6), CRP (C-reaktivni protein), IFN γ (interferon γ)), ki so pomembni regulatorji intermediarne presnove in so vključeni v imunski odgovor jeter ter regeneracijo, fibrozo in cirotično pretvorbo jeter. Pri bolnikih z jetrno cirozo je zvečana sinteza citokinov v jetrih in zmanjšan njihov očistek (7, 8). Poleg večje predispozicije za bakteriemijo pri bolnikih z jetrno cirozo opazujemo tudi pomanjkljivost v vseh stopnjah imunosti proti bakterijam. Zmanjšana je tako opsonizacija kot fagocitoza bakterij. Zmanjšana je namreč serumska baktericidna aktivnost, koncentracija komplementa je zmanjšana tako v serumu kot v ascitesu, zmanjšana je aktivnost jetrnega retikuloendotelijskega sistema (RES) (ki je v zgodnji fazi lahko kompenzirana s čezmerno aktivacijo ostalega RES), funkcijska sposobnost nevtrofilcev (kemotaksija, fagocitoza in baktericidna aktivnost) in opsonizacijska aktivnost ascitesne tekočine (4). Koncentracija beljakovin v ascitesni tekočini je neposredno sorazmerna z opsonizacijsko aktivnostjo in koncentracijo obrambnih snovi v ascitesni tekočini, kot so komplement, imunoglobulini in fibronektin (9). Zato je tveganje za razvoj SBP največje pri bolnikih s koncentracijo beljakovin v ascitesni tekočini, manjšo od 10 g/l. Koncentracija beljakovin v ascitesni tekočini je glede na koncentracijo beljakovin v serumu izjemno majhna, zato z vzpostavitvijo ustrezne diureze povečamo koncentracijo beljakovin v ascitesni tekočini in s tem tudi opsonizacijsko aktivnost ascitesne tekočine. Pri bolnikih z jetrno cirozo opazujemo normalne ali zvečane vrednosti imunoglobulinov v serumu, njihova baktericidna aktivnost pa je znižana. Okvarjena jetra namreč ne odstranjujejo bakterijskih antigenov, zato bolniki postanejo hiperimuni proti črevesni flori, posledica je hipergamaglobulinemija in zmanjšana sinteza imunoglobulinov proti ostalim bakterijskim antigenom in s tem odložen očistek gramnegativnih bakterij iz seruma. Poleg tega je endotoksin, ki ga iz-



Slika 1. Patogeneza okužbe ascitesne tekočine. SBP – spontani bakterijski peritonitis in KNNA – »kultura negativni nevtrolitični ascites«.

ločajo gramnegativne bakterije, pomemben B-limfocitni mitogen, kar posledično vodi k hiperglobulinemiji (4). Ko bakterija pride v ascitesno tekočino, nastane bakterascites. Če je opsonizacija dobra, peritonealni makrofagi uničijo bakterije in okužba izveni brez aktivacije nevtrofilcev. Če makrofagi ne uspejo odstraniti bakterij, se aktivirajo nevtrofilci, njihovo število pa poraste. Zmanjšana koncentracija beljakovin in s tem opsoninov v ascitesni tekočini vodi do nepopolne opsonizacije bakterij, zato jih nevtrofilci ne morejo odstraniti – to je značilno za razvito obliko SBP, ki se brez zdravljenja ne pozdravi. Pri intermedijarni opsonizacijski aktivnosti pa okužba lahko spontano izveni zaradi masivne kemotakse in mobilizacije nevtrofilcev – to je »kultura negativni nevtrolitični ascites« (KNNA), kultura je negativna zaradi spontanega očistka (4) (slika 1).

Obstajajo torej tri oblike SBP:

- monomikrobni bakterascites – zanj je značilna pozitivna kultura za en mikroorganizem, število nevtrofilcev v ascitesu je manjše od 250/mm³, odsotnost znotraj trebušnega vira okužbe.
- razvit SBP – kultura je pozitivna, število nevtrofilcev je večje od 250/mm³, odsotnost znotrajtrebušnega vira okužbe.
- KNNA – kultura je negativna, število nevtrofilcev je večje od 500/mm³, odsotnost antibiotičnega zdravljenja v zadnjem tednu in odsotnost drugega vzroka za povečano število nevtrofilcev v ascitesni tekočini (karcinoza, tuberkuloza (TBC), pankreatitis, krvavitev v trebušno votlino) (4).

Klinična slika

Pri bolnikih s SBP je pri razviti klinični sliki telesna temperatura zvišana, prisotna je difuzna bolečina v trebuhu, trebušna stena je palpatorno občutljiva, stopnja prizadetosti je različna, vse do septičnega šoka (1). V tretjini primerov pride le do nepojasnjene poslabšanja delovanja jeter z nastopom portosistemske encefalopatije ali hepatorenalnega sindroma, očitni znaki okužbe pa niso prisotni (10). Vročina kot del normalnega odgovora pri okužbi kaže na imunsko integriteto in učinkovito obrambo, kar pa je pri bolnikih z jetrno cirozo porušeno, zato pri njih okužbe pogosto potekajo brez zvišane telesne temperature (4).

Diagnoza

Diagnozo postavimo s pomočjo laboratorijske preiskave ascitesne tekočine. Ascitesna tekočina je navadno motna, ima značilnosti transudata, koncentracija beljakovin v ascitesni tekočini je manjša od 10 g/l. Glavna značilnost je izrazito povečanje števila levkocitov v ascitesni tekočini. Tudi če ni prisotnih kliničnih znakov, postavimo diagnozo SBP, kadar je v ascitesni tekočini več kot 500 nevtrofilcev v mm^3 ascitesa. V primeru izraženih kliničnih znakov pa je za diagnozo dovolj že 250 nevtrofilcev v mm^3 ascitesa. Ascitesno tekočino cepimo na aerobno in anaerobno gojišče, najpogosteje izoliramo enterobakterije (1).

Zdravljenje

Z antibiotičnim zdravljenjem moramo pokriti enterobakterije in grampozitivne koke, zato je antibiotik izbora cefotaxim v odmerku 2 g / 8 ur i. v. Ascitesna tekočina postane sterilna že po 48 urah antibiotičnega zdravljenja, z zdravljenjem pa nadaljujemo še 48–72 ur potem, ko izginejo klinični in laboratorijski znaki okužbe (5 dni) (1).

Napoved poteka bolezni

Smrtnost bolnikov s SBP je 50 %, ponovitve so pogoste in se v prvem letu po prebolelem SBP pojavljajo v 70 % (1).

Preprečevanje ponovitev in preventiva

Ponovitve so pogostejše pri bolnikih s koncentracijo beljakovin v ascitesni tekočini pod 10 g/l. Koncentracija beljakovin v ascitesni tekočini pod 10 g/l je neodvisni napovedni dejavnik za razvoj SBP. Vzpostavitev ustrezne diureze z diuretiki in s tem zvečane koncentracije beljakovin v ascitesni tekočini in opsonizacijske aktivnosti ascitesne tekočine ter preprečevanje nadaljnjega nabiranja večje količine ascitesne tekočine je primeren ukrep v preprečevanju SBP, vendar je pri večini teh bolnikov ascitesna tekočina rezistentna na diuretike. Alternativna možnost je dekontaminacija črevesja z dolgotrajnim jemanjem norfloxacina v odmerku 400 mg dnevno (1). S tem se pogostnost ponovitev SBP v prvem letu zniža s 70 % na 20 %, pogostnost ponovitev z gramnegativnimi aerobi pa s 60 % na 3 %. Selektivna intestinalna dekontaminacija z norfloxacinom zmanj-

ša endotoksinemijo in ne povzroči razrasti rezistentnih potencialno patogenih bakterij ali *Candida albicans*, izginejo namreč le aerobni gramnegativni bacili, anaerobi (*Bacteroides* sp. in *Lactobacillus* sp., *Clostridium* sp. izgine) in grampozitivni koki pa ostanejo v isti koncentraciji (11). Preveniriva z norfloxacinom je indicirana tudi pri bolnikih z jetrno cirozo, ki so krvaveli iz gastrointestinalnega trakta, in sicer v odmerku 2 x 400 mg dnevno sedem dni, in pri bolnikih, sprejetih v bolnišnico, s koncentracijo beljakovin v ascitesu pod 10 g/l v odmerku 400 mg dnevno (3).

Literatura

1. Štepec S. Dekompenzirana jetrna ciroza. In: Keber D, ed. *Zdravljenje notranjih bolezni. Algoritmi odločanja in ukrepanja*. Ljubljana: Medicinski razgledi, 1993: 9–45–9–52.
2. Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis: an explosion of information. *Hepatology* 1988; 8: 171–5
3. Navasa M, Rimola A, Rodes J. Management of bacterial infections in liver diseases. *Progress in Hepatology* 1994; 1: 19–24.
4. Akriviadis E. Patophysiology of bacterial infections in liver diseases. *Progress in Hepatology* 1994; 1: 9–18.
5. Guarner C, Soriano G, Tomas A, et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis. Relationship to Endotoxemia. *Hepatology* 1993; 18: 1139–1143.
6. Guarner F, Wallace JL, McNaughton WK, et al. Endotoxin induced ascites formation in the rat: partial mediation by platelet activating factor. *Hepatology* 1989, 10: 788–94.
7. Tilg H, Wilmer A, Vogel W, et al. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology* 1992; 103: 264–74.
8. Andus T, Bauer J, Gerok W. Effects of cytokines on the liver. *Hepatology* 1991, 13: 364–75.
9. Llach J, Rimola A, Navasa M, Gines P, Salmeron JM, Gines A, et al. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration. *Hepatology* 1992; 16: 724–7.
10. Crossley IR, Williams R. Spontaneous bacterial peritonitis. *Gut*, 1985; 26: 325–31.
11. Gines P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, et al. Norfloxacin prevents SBP recurrence in cirrhosis: results of a double blind, placebo controlled trial. *Hepatology* 1990; 12: 716–24.

Prispelo 8. 1. 1996