

Primer iz klinične prakse

Case report

Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, University Hospitals, Petersgraben 4, CH-4031 Basel, Švica

Akutna odpoved jeter in ledvic po povratku iz Brazilije Acute liver and kidney failure in a patient returning from Brazil

Andrej Trampuž*

Ključne besede: jetrna odpoved akutna, ledvica, odpoved akutna, potovanje, Braziliija, rumena mrzlica

Izvleček. Opisan je primer bolnika z akutno odpovedjo jeter in ledvic po 14-dnevnem potovanju po Braziliji, na katerem je bil izpostavljen različnim povzročiteljem tropskih bolezni. Kljub intenzivnemu zdravljenju v univerzitetni zdravstveni ustanovi je v nekaj dneh nastopila smrt nejasnega vzroka. Predstavitvi bolnika sledi razprava o možni diagnozi, pomenu natančnih anamnestičnih in epidemioloških podatkov ter uporabnosti različnih diagnostičnih metod.

Key words: liver failure, acute, kidney failure, acute, travel, Brasil, yellow fever

Abstract. The author reports a patient with acute liver and kidney failure diagnosed on his returning from 14-day trip to Brasil, where he had been exposed to various risk factors for tropical diseases. In spite of intensive care provided in an university medical institution, the patient died a few days after admission. The author discusses the differential diagnosis, stresses the role of accurate history and epidemiological data and presents the value of various diagnostic methods.

Predstavitev bolnika

Anamneza. 54-letni Švicar se je vrnil s 14-dnevnega potovanja po Braziliji, kjer je obiskal svojega prijatelja. Ob povratku v Zürich 13. 4. 1997 ob 10.50 na letališču ni mogel več sam stati na nogah. Pod sumom na hudo dehidracijo so ga z rešilnim helikopterjem prepeljali v Univerzitetno bolnišnico Basel. Ob sprejemu bolnik ničesar ni vedel o svojem potovanju ter je haluciniral, da sedi na drevesu. Na podlagi spremljajočih potrdil smo povzeli, da je bolnika zaradi suma na »zastрупitev s hrano« v Riu de Janeiru dvakrat pregledal zdravnik. Ta mu je 10. 4. predpisal oralno rehidracijsko raztopino in trimetoprim/sulfametoksazol (Bactrim forte®) ter tik pred poletom 12. 4. okoli 16. ure injiciral še dve zdravili v mišico. Pri sebi ni imel nobenih potrdil o morebitnih cepljenjih, prav tako ni bil zabeležen na švicarskem tropskem inštitutu.

Ob sprejemu je bil prizadet, nemiren in zmeden. Med pregledom je večkrat bruhal želodčno vsebino brez vidnih primesi krvi. Preiskava izbruhanine na okultno kri je bila pozitivna. Krvni tlak je znašal 130/70 mmHg, pulz je bil reden s frekvenco 70 utripov na minuto. Dihanje je bilo pospešeno s frekvenco 40 vdihov na minuto in Kussmaulovim

*Andrej Trampuž, dr. med., Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, University Hospitals, Petersgraben 4, CH-4031 Basel, Švica.

vzorcem. Telesna temperatura, izmerjena v zunanjem sluhovodu (temperatura jedra), je znašala 35,1°C. Koža je bila brez izpuščajev, topla in suha, podkožnih bezgavk nismo otipali. Prisotna je bila izrazita zlatenica kože in vidnih sluznic. Meningealni znaki so bili negativni. Žrelo je bilo brez posebnosti. Vratne vene so bile prazne. Nad pljuči in srcem smo slišali normalen avskultatoren izvid. Trebuh je bil napihnjen, mehak in neboleč, peristaltika je bila komaj slišna, jeter in vranice nismo otipali. Zunanja spolovila so bila brez posebnosti. Od nevroloških znakov smo ugotovili tremor rok in jezika ter simetrično hiperrefleksijo miotatičnih refleksov. Znak Babinskega je bil obojestransko negativen, prav tako sta bili negativni klinični preiskavi za ugotavljanje hipokalcemije (Chvostekov¹ in Trousseauov² znak).

Preiskave ob sprejemu. Laboratorijski izvidi: levkociti 5,4 G/l (segmentirani nevtrofilci 32 %, nesegmentirani nevtrofilci 49 %, eozinofilci 0 %), hemoglobin 179 g/l, trombociti 86 G/l (normalno 150–450 G/l), C-reaktivni protein 97 mg/l (normalno pod 10 mg/l), protrombinski čas 14 % (normalno nad 70 %), kreatinin 1040 µmol/l (normalno 60–117 µmol/l), sečnina 32,4 mmol/l (normalno 3,4–8,7 mmol/l), bilirubin 122 mmol/l (normalno 5–26 mmol/l), AST 2552 E/l (normalno 11–36 E/l), ALT 1243 E/l (normalno 10–37 E/l), beljakovine 64 g/l (normalno 62–80 g/l), albumini 33 g/l (normalno 38–52 g/l), laktat 11,2 mmol/l (normalno 1–2 mmol/l). Plinska analiza arterijske krvi brez kisika: pH 6,97, pO₂ 7,0 kPa, pCO₂ 2,7 kPa, HCO₂ 4,5 mmol/l, presežek baz –28,2 mmol/l. Preiskava urina je pokazala izrazito proteinurijo (+++) in hematurijo (+++) brez levkociturije; urinkultura je bila negativna. Rentgenska slika prsnih in trebušnih organov nativno je bila normalna. Z ultrazvočno preiskavo trebušnih organov smo prikazali nekoliko povečana in homogena jetra z izrazito maščobno metamorfozo parenhima brez znakov akutnega vnetja. Vranica je bila normalne velikosti in zgradbe. Ledvici sta bili difuzno povečani z zabrisano anatomsko zgradbo v smislu akutne tubulne nekroze. Morfologija jeter in ledvic je bila združljiva z akutno odpovedjo obeh organov. Citološka, biokemična in mikrobiološka preiskava likvorja je bila negativna.

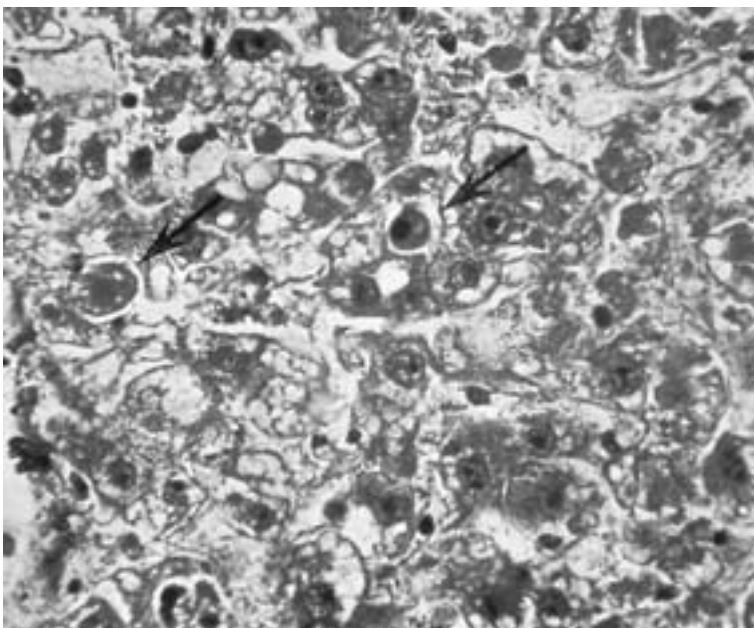
Potek zdravljenja. Zaradi možnosti hemoragične mrzlice smo bolnika takoj osamili v podtlačni sobi z ukrepi 4. biovarnostne stopnje. Zaradi respiratorne odpovedi smo bolnika intubirali in začeli z umetno ventilacijo. Zaradi akutne ledvične odpovedi z uremijo smo pričeli s hemodializo. Po odvzemu likvorskih ter hemo-, urino- in koprokultur smo uvedli intravensko antibiotično zdravljenje z imipenemom 4-krat 500 mg (za »klasične« bakterijske povzročitelje) in doksiciklinom 2-krat 100 mg (za »atipične« povzročitelje, na primer rikicije in leptospire). Bolnika smo istega dne prijaviili transplantacijskemu centru v Ženevi za morebitno presaditev jeter. Drugega dne zdravljenja so nastopili večkratni primarno generalizirani mišični krči. Zenici sta postali široki in razokroženi, brez reakcije na svetlobo. Vrednosti sistoličnega krvnega tlaka so narastle prek 200 mmHg. Bolnik je večkrat bruhal hematizirano kri. Računalniškotomografska slika glave je pokazala ge-

¹ Manšeto za merjenje krvnega tlaka na nadlahti napihemo nad sistolnim krvnim tlakom. V primeru hipokalcemije se znotraj dveh minut zaradi prekomerne vzdražnosti nevronov pojavijo značilne kontrakcije mišic, ki spominjajo na »porodničarsko roko« (addukcija palca, fleksija v metakarpofalangealnih ter ekstenzija v interfalangealnih sklepih).

² Rahlo pretrkavamo kožo nad sedmim možganskim živcem (*nervus facialis*) pod ušesom. V primeru prekomerne vzdražnosti nevronov ob hipokalcemiji se na isti strani obraza pojavijo mišični trzljaji.

neralizirano oteklino možganovine, izdatno znotrajmožgansko krvavitev z vdorom krvi v možganske prekate ter znake vklešččenja možganskega debla. Tretji dan bolnišničnega zdravljenja je ob 16.35 po neuspešnem oživiljanju nastopila smrt zaradi srčnega zastoja.

Preiskave po smrti. Preiskava krvi na povzročitelje malarije je bila v gosti kaplji in krvnem razmazu 4-krat negativna. Toksikološke preiskave na alkohol, salicilate, paracetamol, opiate, ogljikov tetraklorid in faloidine so bile negativne. Serološke preiskave na HIV, viruse hepatitisa A, B, C, D in E, Epstein-Barrov virus, citomegalovirus, virus herpesa simpleksa, leptospire, salmonеле, treponemo palidum, rikecije, viruse denge in rume ne mrzlice ter hantaviruse so bile vse negativne. Avtopsija (16. 4.) je pokazala številne obžilne znotrajmožganske krvavitve z vdorom krvi v možganske prekate. V ledvicah so bile vidne difuzne nekroze brez spremljajoče vnetne reakcije. V jetrih so bile vidne koagulacijske nekroze z eozinofilno in hialino degeneracijo hepatocitov (slika 1). Verižna reakcija s polimerazo (PCR) na virus hepatitisa B iz vzorca jetrnega tkiva je bila pozitivna.



Slika 1. Histološka slika jetrnega parenhima, odvzete 16. 4. 1997 ob avtopsiji. Vidne so koagulacijske nekroze z eozinofilno in hialino degeneracijo hepatocitov.

Razprava

Pri pokojnem bolniku z odpovedjo jeter po vrnitvi iz tropskih krajev so patologi na osnovi prisotnosti virusa hepatitisa B v jetrnem tkivu, dokazane s PCR, postavili diagnozo fulminantnega hepatitisa B. Uremija naj bi nastopila kot posledica hepatorenalne

ledvične odpovedi. Zaradi nenavadnega poteka bolezni smo se odločili za natančno preiskavo bolnikovih okoliščin.

Heteroanamnestični podatki. Zadnjih šest let je bolnik živel ločeno od žene. Njegov sin je star 25 let in je zdrav. Po izjavi družinskega zdravnika omenjeni bolnik nikoli ni bil resneje bolan. Kadir ni, ni jemal drog ali užival alkohola. To je bilo njegovo prvo potovanje v tropske kraje. Zaposlen je bil kot inštruktor v avtošoli. Navezali smo stik z njegovimi sodelavci in nekaterimi tečajniki, ki pri bolniku niso opazili nobenih posebnosti. Nikjer nismo našli zabeleženo, ali je kdaj opravil preiskavo na protitelesa proti HIV.

V Braziliji smo s pomočjo švicarskega diplomatskega predstavništva poiskali prijatelja, ki ga je obiskal na potovanju. Po telefonu nam je natančno opisal potek njunega potovanja. Iz Sao Paola (31. 3.) sta potovala preko Fortalesse (3. 4.) in Manausa (6. 4.) v Rio de Janeiro (8. 4.). V Fortalessi se je pri obeh popotnikih pojavila blaga vodena driska, ki je pri prijatelju po 3 dneh sama izzvenela, pri našem bolniku pa je vztrajala še ves nadaljnji čas potovanja. V Manausu (področje tropskega pragozda na severu Brazilije) sta bila 14 ur na ladji po reki Amazonki. Sončila sta se brez zgornjega dela oblačil in oba popotnika je popikalo več komarjev. Repelentov proti komarjem nista uporabila, protimalarične zaščite nista jemala. V Riu de Janeiru sta se popotnika 9. 4. razšla, poleg driske je bolnik tega dne navajal še navzeo ter bolečine v mišicah in kosteh celega telesa.

Po telefaksu smo navezali stik z zasebnim zdravnikom v Braziliji, ki je bolnika dvakrat videl v hotelski sobi v Riu de Janeiru. Prvič (10. 4.) je bolnik tožil o bolečinah v trebuhu, driski in glavobolu. Nameril mu je vročino 39,8°C in predpisal paracetamol 3-krat 1 tableto (po 500 mg) in Bactrim forte® 2-krat dnevno po 2 tableti (v vsaki je 160 mg trimetoprima in 800 mg sulfametoksazola). Ob drugem obisku (12. 4.) je bolnik sicer še tožil o driski, vendar se je počutil mnogo bolje in ni imel več vročine. Ob pregledu zdravnik ni zaznal nobenih sprememb v obnašanju (sporazumevala sta se v angleščini brez težav), prav tako ne kožnega izpuščaja. Opazil pa je blago zlatenico beločnic in otekline obraza. Ker se je bolnik odpravil na letalo, se je zdravnik odločil za injekciji gentamicina 240 mg in deksametazona 40 mg v mišico. Laboratorijskih preiskav krvi, blata ali urina ni opravil. V spremnem dopisu je še zapisal, da se mu najbolj verjetna zdi malarija, ki je v področju Amazonke endemična.

V hotelu v Riu de Janeiru smo povprašali, ali so opazili kakšne posebnosti, ki bi nam pomagale k razjasnitvi diagnoze. Na recepciji so ga večkrat videli v spremstvu (ne)znane osebe nežnejšega spola, najverjetneje domačinke. Natančnejših podatkov nam kljub intenzivnemu poizvedovanju ni uspelo dobiti.

S pomočjo letalskega prevoznika smo poiskali stewardese, ki so na tem letu stregle bolniku. Po njihovih opažanjih je bil na letalu nekoliko nenavaden in upočasnjen, vendar krajevno in časovno orientiran. Na letalu je popil le 0,33 litra rdečega vina, pojedel ni ničesar. Enkrat je krvavel iz nosu. Tožil je za težko sapo in je večkrat vstajal s sedeža. Ob izkrcanju na letališču v Zürichu je potreboval pomoč pri hoji, pripeljali so mu invalidski voziček ter nato obvestili sanitetno službo.

S pomočjo interneta smo poizvedeli za aktualne epidemiološke podatke o tropskih boleznih v Braziliji (1). V zadnjem letu v tej državi ni bilo zabeleženih primerov rumene mrzlice pri popotnikih. Od drugih hemoragičnih mrzlic so v Braziliji prisotne okužbe z arenavirusi (virus Sabia, prenašajo ga glodalci) in flavivirusi (virusa Rocio in Bussuquara, prenašajo ju komarji). Poleg malarije in ameriške tripanosomiazze (šagasa) so endemične še kožna, kožno-sluznična in visceralna lišmeniaza, filariaza z glisto *Wuchereria bancrofti*, bartoneloza (vročica Oroya), črevesna shistosomiazza ter onhocerkoza. Opisanih je bilo več primerov kuge, meningokoknega meningitisa in stekline. Hepatitis B in D sta v področju Amazonke visoko endemična.

Diferencialna diagnoza. Bolnik je bil na potovanju najbrž izpostavljen dvema glavnima dejavnikoma tveganja v tropih: komarjem in spolnim stikom. Zbolel je z znaki akutne črevesne okužbe, ki ji je sledila napredujoča zlatenica in nagnjenost h krvavitvam (epistaksa, hematemeza in znotrajmožganska krvavitev). Sprva je imel vročino brez mrzlice, nato hipotermijo (slab napovedni znak). Zdravnik v Braziliji ni opisal kožnega izpuščaja, tudi med zdravljenjem v naši bolnišnici ga nismo nikoli videli. Na osnovi laboratorijskih izvidov lahko zaključimo, da je pri bolniku prišlo do akutne ledvične odpovedi ob koncu potovanja, za kar govorijo skoraj normalne vrednosti serumskih albuminov kljub izraziti albuminuriji. Istočasno je prišlo do fulminantne jetrne odpovedi z zlatenico in močno zvišanimi aktivnostmi transaminaz. Po prehodnem izboljšanju se je zdravstveno stanje med poletom nenadoma poslabšalo do stanja šoka z večorgansko odpovedjo.

Tropske bolezni, ki povzročajo perakutno odpoved jeter in ledvic

Kot vzrok pridejo v poštev zdravila in toksini (paracetamol, salicilati, omeprazol, alkohol, opiat, ogljikov tetraklorid, strup zelene mušnice) ali okužbe (virusi, bakterije, zajedalci) (2). Medikamentozno-toksična jetrna okvara je na osnovi negativnih toksikoloških preiskav malo verjetna. Opisane so jetrne okvare po jemanju zelišč (3), vendar nimamo podatkov o jemanju tovrstnih pripravkov, prav tako nismo našli preostankov zdravil v bolnikovi prtljagi. V prid bakterijske sepse govori nenaden začetek in fulminanten potek, proti njej pa odsotnost tahikardije in hipotenzije (znaki septičnega šoka) ter negativne hemokulture. Trebušni tifus ima praviloma počasnejši začetek z rastočo kontinuirano vročino. Bolnik ni imel značilnih simptomov za spolno prenosljive bolezni (na primer aids, gonorejo in sifilis). Klinični znaki in možna izpostavljenost rezervoarju (podgane) bi lahko govorili za leptospirozo. Vendar bolezen praviloma ne vodi do fulminantne jetrne odpovedi in manjkajoča protitelesa še dodatno zmanjšujejo njeno verjetnost. Klinična slika bi kljub manjkajočemu izpuščaju ustrezala vročici Skalnega pogorja (*Rocky mountain spotted fever*, povzročitelj *Rickettsia rickettsii*), vendar primerov v obiskanem področju Brazilije ni opisanih (4). Malarija pride v poštev zaradi izpostavljenosti komarjem v endemičnem področju (Manaus) ter manjkajoče zaščite proti komarjem in plazmodijem. Vendar več dejstev govori proti tej bolezni: prekratka inkubacijska doba štirih dni (za falciparum malarijo je potrebnih vsaj 7 dni), manjkajoča anemija, fulminantna jetrna odpoved ter večkrat negativna gosta kaplja, kljub temu da bolnik ni jemal protimalaričnega zdravila (5). Od hepatotropnih virusov pridejo v poštev herpesvirusi (virus herpesa simpleksa, Epstein-Barrov virus, citomegalovirus), virusi hepatitisov (A, B, C, D, E) ter vi-

rusi hemoragičnih mrzlic (v Braziliji predvsem denga in rumena mrzlica). Proti herpesvirusom govori dejstvo, da bolnik ni bil imunsko pomanjkljiv (odsotnost oportunističnih okužb in protiteles proti HIV). Proti virusnim hepatitisom govorijo negativne serološke preiskave in prekratek inkubacijski čas, ki je za vse hepatitisne daljši od 15 dni (okužba bi morala nastopiti pred začetkom potovanja). V prid dengi govori zemljepisna razširjenost in inkubacijska doba, proti njej pa odsotnost kožnega izpuščaja (videlo ga je pet neodvisnih zdravnikov) ter jetrna odpoved, ki ne spada v klinično sliko denge, razen pri hemoragični obliki. Denga hemoragična vročica pa praviloma nastopi kot posledica ponovne okužbe z drugim serotipom virusa, bolnik pa je bil zanesljivo prvič v endemičnem področju za dengo. Proti rumeni mrzlici govori redkost opisanih primerov v Braziliji (manj kot 200 zbolelih domačinov na leto, nobenega opisanega primera pri popotnikih v zadnjih 8 letih), le kratkotrajna izpostavljenost komarjem (14 ur v Manausu), relativno nizka smrtnost (okoli 20 %) ter negativna serološka preiskava na treh različnih tropskih inštitutih (Basel, Hamburg in Pariz) (6).

Kljub naštetim dejstvom se nam je zdela rumena mrzlica najverjetnejši vzrok bolezni. Bolnik najbrž ni bil cepljen proti rumeni mrzlici, ujema se inkubacijska doba (3–6 dni po izpostavljenosti komarjem), dvofazni potek (izboljšanje ob drugem obisku zdravnika v Rio de Janeiru), relativna bradikardija (Fagetov znak) ter dejstvo, da je rumena mrzlica edina hemoragična mrzlica v Braziliji, ki poteka z močno zlatenico ter hkratno odpovedjo jeter in ledvic. Ker se protitelesa proti virusu rumene mrzlice praviloma tvorijo šele 6 dni po nastopu bolezenskih znakov, bi lahko nagla smrt bolnika razložila negativni zgodnji serološki izvid (7).

Naknadno smo poslali bolnikov serum na Institut Pasteur v Pariz za dokaz genoma virusa rumene mrzlice s PCR. Rezultat preiskave je bil močno pozitiven. Zatem smo ponovili preiskavo PCR na virus hepatitisa B v vzorcu, dobljenem z biopsijo jeter, ki je bila tokrat negativna in smo tako prvo preiskavo s PCR lahko ocenili kot lažno pozitivno. V jetrih smo histološko naknadno našli eozinofilna Councilmanova telesca, ki so značilna (ne pa patognomonična) za rumeno mrzlico.

Zaključek

Pri bolniku smo na osnovi natančnih anamnestičnih podatkov, ob upoštevanju epidemioloških značilnosti ter dodatnih laboratorijskih preiskavah popravili prvotno domnevni vzrok smrti in ga naknadno prijavili Svetovni zdravstveni organizaciji kot rumeno mrzlico. Opisani primer nas opozarja na pazljivost pri razlagi seroloških preiskav in molekularnih metod v medicinski diagnostiki ter pokaže pomembnost natančnih anamnestičnih in epidemioloških podatkov. Ne nazadnje nas primer opozarja tudi na nujnost pravilnega svetovanja popotnikom ter na smiselnost cepljenj pred odhodom v endemske tropske kraje.

Cepljenje proti rumeni mrzlici je obvezno za vse, ki vstopajo v označena endemična področja osrednje Afrike in Latinske Amerike. Cepljenje priporočamo tudi popotnikom, ki potujejo v neoznačena endemična področja, ki ležijo ob robu označenih krajev. Cepivo je varno in učinkovito. Stranski učinki cepiva so blagi in se pojavljajo pri manj kot 5 %

cepljenih. Daje več kot 95 % zaščito, ki se vzpostavi 10 dni po cepljenju in zadošča vsaj za 10 let. Ker cepivo vsebuje živ oslavljen virus, je cepljenje kontraindicirano pri nosečnicah, imunsko pomanjkljivih osebah ter otrocih, mlajših od 6 mesecev (8).

Literatura

1. Elektronski naslovi na internetu: Svetovna zdravstvena organizacija v Ženevi, Švica (<http://www.who.ch>), Center za nadzor in preprečevanje bolezni v Atlanti, Georgia, ZDA (<http://www.cdc.gov>) in »Outbreak«, naslov za spremljajnje mednarodnega epidemiološkega stanja (<http://outbreak.org>).
2. Hoofnagle JH, Carithers RL, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology* 1995; 21: 240–52.
3. Gordon DW, Rosenthal G, Hart J, Sirota J, Baker AL. Chaparral ingestion. The broadening spectrum of liver injury caused by herbal medications. *JAMA* 1995; 273: 489–90.
4. Sampaio de Lemos ER, Machado RD, Coura JR. Rocky mountain spotted fever in an endemic area in Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1994; 89: 497–501.
5. Bell DR. *Lecture notes on tropical diseases*. London: Blackwell Science, 1995: 77–93.
6. Monath TP. Flaviviruses (yellow fever, dengue, dengue hemorrhagic fever, Japanese encephalitis, St. Louis encephalitis, tick-borne encephalitis). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone, 1995: 1465–74.
7. Tsai TF, Niklasson B, Goujon C. Arboviruses and zoonotic viruses. In: DuPont HL, Steffen R, eds. *Textbook of travel medicine and health*. Hamilton: B. C. Decker Inc., 1997: 200–14.
8. World Health Organization. *International travel and health. Vaccination requirements and health advice*. Geneva: WHO, 1998: 10–5.

Prispelo 10. 5. 1998