

Klinični center, Center za intenzivno interno medicino

Fulminantna septikemija neznanega izvora

Fulminant sepsis of unknown origin

Aljoša Danieli*, Marko Noč**, Matija Horvat***

Ključne besede: intenzivna nega enote, sepsa, šok septični – umrljivost

Izvleček. Opisan je primer bolnika z oslABLJENO obrambno sposobnostjo in fulminantno septikemijo. Septikemija je v nekaj urah povzročila sptični šok, zaradi katerega je bolnik umrl. Izvor okužbe ni bil pojasnjen. Poudarjena je pomembnost kateterizacije desnega srca pri diferencialni diagnozi hitro potekajočega šoka neznanega vzroka.

Key words: intensive care units, sepsis, shock septic – mortality

Abstract. An immunocompromised patient with fulminant sepsis of unknown etiology is described. Within a few hours of onset he developed septic shock and died. The importance of right cardiac catheterization in differential diagnosis of rapidly evolving shock of unknown origin is emphasized.

Uvod

Septični šok z odpovedjo posameznih organskih sistemov je danes glavni vzrok umrljivosti v enotah intenzivne medicine (1–3). Običajno nastane zaradi občasnega ali stalnega vdora velikega števila mikroorganizmov (navadno bakterij, redkeje pa tudi gliv, praživali in črvov) ter njihovih toksinov v krvni obtok, kar imenujemo septikemija (4). Izvor septikemije so vnetna žarišča nekje po telesu, najpogosteje so to kožne rane, nebnice, ušesa, sečila, rodila, žolčni trakt, črevo, kostni mozeg, tromboflebitis in abscesi po injekcijah v mišico. Mikroorganizmi spodbudijo nastajanje vnetnih posrednikov v celicah obrambnega sistema (makrofagi, limfociti, segmentirani levkociti), endotelnih celicah in trombocitih (5). Posredniki, kot so faktor tumorske nekroze ter interlevkini (1, 6, 10) se sproščajo v krvni obtok in privedejo do razširitve arteriol, ven in prekapilarnih sfinktrov. Tako pride do motene razporeditve (distribucije) krvnega obtoka. Nekateri organi so zato preveč prekrvljeni, nekateri pa premalo. Omenjeni posredniki prav tako povečajo prepustnost kapilar, zaradi česar tekočina prehaja iz žil v medcelični prostor. Zaradi delovanja toksinov, posrednikov akutne faze vnetja, lizosomalnih encimov in produktov mikroaerobne presnove je pri septičnem bolniku moteno tudi delovanje srca (2, 5). Septični šok je zato posledica delovanja različnih mehanizmov, ki privedejo do zmanjšane prekrvavitve posameznih organov in posledičnih motenj v njihovem delovanju (4–6).

Septični šok ima veliko smrtnost zlasti pri starejših in podhranjenih bolnikih, pri bolnikih z boleznimi imunskega sistema, pri bolnikih s kroničnimi boleznimi jeter, srca in ledvic

*Aljoša Danieli, dr. med., Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Klinični center, 1525 Ljubljana.

**Doc. dr. Marko Noč, dr. med., Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Klinični center, 1525 Ljubljana.

***Akad. prof. dr. Matija Horvat, dr. med., Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Klinični center, 1525 Ljubljana.

ter pri bolnikih s sladkorno boleznijo (1, 4, 7). Tako smrtnost pri bolnikih z levkemijo in septičnim šokom znaša 90 % in več (5), pri bolnikih z rakom, ki prejemajo kemoterapijo ali so brez nje pa več kot 60 % (5). Z našim poročilom želimo prikazati, kako lahko septikemija pri bolniku z oslabiljeno obrambno sposobnostjo nastane brez klinično jasnega izvora okužbe ter zelo hitro privede v septični šok. Zaradi nejasne klinične slike so nam pri diferencialni diagnozi v takih primerih v veliko pomoč invazivne hemodinamske meritve.

Prikaz primera

53-letnega bolnika smo zaradi zmedenosti, težkega dihanja ter bolečin v nogah in trebuhu sprejeli preko internistične prve pomoči (IPP). Krvnega tlaka mu zdravniki na domu niso uspeli zmeriti. Bolniku se je stanje poslabšalo v noči pred sprejemom, težave pa so se pričele 4 dni prej s topimi bolečinami v levem glutealnem predelu in križu. Kljub zdravljenju s tramadolom in ketoprofenom je bolečina postajala vse hujša in se širila tudi v predel trebuha, obeh stegen in meč. Podobne bolečine, ki so jih pripisali degenerativnim spremembam na hrbtenici, je bolnik sicer imel že večkrat. Zdravil se je tudi zaradi glaukoma in sladkorne bolezni. Več let je prekomerno užival alkoholne pijače.

Ob sprejemu je bil zmeden, frekvenca dihanja je znašala 25/minuto, frekvenca srca pa 150/minuto. Sistolčni arterijski tlak, izmerjen neinvazivno, je bil 100 mm Hg, diastoličnega tlaka pa nismo uspeli zmeriti. Vratne vene so bile polsedne v celoti polnjene in nabrekle. Koža je bila vlažna, hladna, bleda in marmorirana. Trebuh je bil napet in nad ravni prsnega koša. Obsegi obeh goleni in stegen so bili enaki. Perifernih pulzov nismo tipali.

Plinska analiza arterijske krvi je že ob sprejemu na IPP pokazala hudo metabolno acidozo (pH 7,08, pCO₂ 4,3 kPa, koncentracija HCO₃ 9,6 mmol/l, presežek baze 18,8 mmol/l), pO₂ pa je ob vdihavanju 60 % kisika znašal 15,5 kPa. Povečane so bile tudi vrednosti serumskih encimov (kreatin fosfokinaza 11,1 μkat/l, aspartat aminotransferaza 1,91 μkat/l, alanin aminotransferaza 1,41 μkat/l, laktat dehidrogenaza 5,11 μkat/l), glukoze (17,4 mmol/l), kreatinina (258 μmol/l) in sečnine (17,4 mmol/l). Koncentracija arterijskega laktata je znašala 6 mmol/l. Elektrokardiogramski zapis je pokazal sinusno tahikardijo s frekvenco 163/minuto in desno srčno os. Na rentgenogramu pljuč ni bilo videti očitnih bolezenskih sprememb. Zaradi zelo slabega akustičnega okna je bila transtorakalna ultrazvočna preiskava srca le orientacijska. Pokazala je normalne dimenzije srčnih votlin in oslabiljeno sistolno funkcijo levega prekata brez večjih motenj v delovanju zaklopk. Perikardialnega izliva ni bilo. Transezofagealna ehokardiografija, ki bi nam bila v tem primeru v veliko pomoč, zaradi okvare sonde žal ni bila izvedljiva.

Ocenili smo, da je bolnik v globokem šoku, ki mu nismo poznali vzroka. Bolnika smo takoj intubirali, umetno ventilirali in pričeli z infuzijami koloidnih raztopin (6 % hidroksi etil škrob (HAES)). Glede na heteroanamnestični podatek o nenadno nastalem težkem dihanju, bolečinah v nogah ter na osnovi elektrokardiograma in rentgenograma pljuč, smo posumili na masivno pljučno embolijo. Pljučna scintigrafija in angiografija, ki bi naš sum potrdili, zaradi prizadetosti bolnika in potrebe po transportu izven intenzivne enote, nista

bili izvedljivi. Kljub temu, da zanesljivega dokaza za masivno pljučno embolijo nismo imeli, smo bolniku dali infuzijo tkivnega aktivatorja plazminogena. Takoj smo vstavili tudi Swan-Ganzov kateter. Ko je bolnik že prejel 1000 ml koloidne raztopine (6 % HAES), je centralni venski tlak znašal 15 mm Hg, tlak v pljučni arteriji 31/25 mm Hg, pljučni zagozditveni tlak 17 mm Hg, srčni indeks pa 3,2 l/min/m². Ker vse druge oblike šoka, vključno z obstruktivnim šokom ob pljučni emboliji, potekajo z močno zmanjšanim srčnim indeksom, smo takoj pomislili na septični šok (tabela 1). Diferencialno diagnostično bi v poštev prišel tudi anafilaktični šok po zdravljenju, ki pa je bil, z ozirom na anamnezo, manj verjeten. Bolnik namreč v zadnjih 12 urah pred sprejemom zanesljivo ni dobil nobenega zdravila.

Tabela 1. Razvrstitev šoka glede na vrednosti srčnega indeksa in pljučnega zagozditvenega tlaka (9).

Vrsta šoka	Srčni indeks	Pljučni zagozditveni tlak
Septični	↑ ali normalen	normalen ali ↓
Obstruktivni zaradi pljučne embolije	↓↓	normalen ali ↓
Kardiogeni	↓↓	↑↑
Hipovolemični	↓↓	↓↓
Anafilaktični	↑ ali normalen	normalen ali ↓

Na septični šok je kazala tudi telesna temperatura, ki je kmalu po sprejemu porasla do 40 °C. Postopoma smo dobili tudi dodatne laboratorijske izvide. Število levkocitov je bilo sicer normalno (5,0 × 10⁹/l), v diferencialni beli krvni sliki pa je bil prisoten močan pomik v levo (segmentirani nevtrofilci 39 %, nesegmentirani nevtrofilci 27 %, mielociti 11 %, metamielociti 5 %, limfociti 14 %, monociti 4 %). V citoplazmi levkocitov smo našli tudi toksične granulacije in vakuolizacijo citoplazme. Tudi koncentracija C-reaktivnega proteina je bila močno povečana in je znašala 379 mg/l (normalno < 5 mg/l).

Potem, ko smo odvzeli kužnine za mikrobiološke preiskave (urin in kri) smo pričeli izkustveno antibiotično zdravljenje s cefoperazonom (2 g/12 ur v veno). Z namenom, da odkrijemo morebitni izvor okužbe, smo opravili tudi ultrazvok in rentgensko slikanje trebuha. Razen izrazitega meteorizma drugih bolezenskih sprememb nismo ugotovili. Bolnikovo stanje se je kljub infuzijam tekočin in podpori z velikimi odmerki adrenalina (do 80 µg/min) še slabšalo. Adrenalin smo uvedli, ker so bili dobutamin, dopamin in noradrenalin že v začetku neučinkoviti. Ob naraščanju polnilnih tlakov je po sedmih urah arterijski tlak padel na 60/30 mm Hg, srčni indeks pa na 1,5 l/min/m². Vse pogostejša so bila tudi obdobja bradikardij, ki so izzvenela po injkcijah adrenalina. Enajst ur po sprejemu je prišlo do asistolije. Zaradi končne faze šoka nismo izvajali zunanje masaže srca.

V naslednjih dneh smo dobili izsledke mikrobioloških in toksikoloških preiskav. Iz kulture obeh vzorcev krvi so osamili *Escherichia coli* (več kot 10⁵ bakterij/ml). Iz kulture vzorca urina pa *Staphylococcus aureus*. Zaradi majhnega števila (pod 10⁵ bakterij/ml) sklepamo,

da se je urin okužil pri odvzemu. Toksikološka analiza krvi morebitne zastrupitve ni potrdila.

Obdukcijski izvid je pokazal septično vranico, petehialne krvavitve v obeh ledvicah in srcu (tehtalo je 460 g), divertikle debelega črevesa, maščobno degeneracijo jeter s periportalnimi vnetnimi infiltrati ter pljučni edem z možnostjo manjše bronhopneumonije na levi strani. V glutealnem predelu znakov morebitne okužbe z injekcijami v mišico niso ugotovili.

Razprava

Z opisanim primerom želimo prikazati, da septikemija lahko že v nekaj urah privede v nepopravljivo fazo šoka. Ker je klinična slika te faze šoka ponavadi netipična, je vzročna opredelitev zelo zahtevna in mora potekati vzporedno s simptomatskim zdravljenjem. Primer našega bolnika kaže na pomen kateterizacije desnega srca s Swan-Ganzovim katetrom. Prav meritve minutnega srčnega iztisa nas je pripeljala do diagnoze še preden smo dobili izsledke krvnih preiskav. Vse druge vrste šoka, razen distributivnega, namreč potekajo z zelo znižanim minutnim srčnim iztisom (9). Pri našem bolniku so bili polnilni tlaki srca nekoliko povečani, kar za septični šok ni značilno. Upoštevati pa moramo, da je bolnik še pred prvo meritvijo dobil okoli 1000 ml koloidnih raztopin in da je bila črpalna funkcija srca okvarjena. Na to nas je opozoril tudi ultrazvočni pregled srca, ki je pokazal oslABLJENO krčljivost prekatov. Srčna funkcija je bila vsaj deloma lahko že okvarjena pred nastankom septikemije. Obdukcija je namreč pokazala povečano srce. Ker je bil bolnik odvisen od alkohola je možno, da je imel alkoholno kardiomiopatijo. Vsekakor pa je bila srčna funkcija prizadeta tudi zaradi globokega šoka in zmanjšane krčljivosti srca ob septikemiji (2, 8, 10). Le infuzija adrenalina je zato še vzdrževala delovanje krvnega obtoka, vsa druga pozitivna inotropna in vazoaktivna zdravila pa so bila že v začetku neučinkovita.

Znano je, da je napoved poteka septičnega obolenja odvisna od virulentnosti mikroorganizma in obrambnih mehanizmov bolnika (6, 11). Naš bolnik je imel sladkorno bolezen in je bil odvisen od alkohola, zaradi česar je imel verjetno zelo zmanjšano obrambno sposobnost. Za to govori tudi dejstvo, da je bila telesna temperatura sprva še normalna. Pri takih bolnikih je smrtnost septikemije največja, njen potek pa najhitrejši (7, 12–14).

Pri našem bolniku klinično nismo uspeli odkriti izvora septikemije, ki je tako hitro pripeljala v septični šok. Na osnovi obdukcijskega izvida so možni izvor divertikli črevesa, čeprav kliničnih znakov za to ni bilo. Tudi v glutealnem predelu, kamor je bolnik dobival injekcije v mišico, na obdukciji niso našli znakov okužbe. Pljučni infiltrat smo ocenili kot spremembo v sklopu sindroma dihalne stiske pri odraslih, možno pa je tudi, da je bil sekundarno septično žarišče. Najverjetneje zato naš bolnik spada v skupino 5–30 % bolnikov s težko septikemijo, kjer izvora okužbe klinično ne uspemo odkriti (12–14). Pri hudem šoku nejasnega vzroka moramo zato, zlasti pri bolnikih z oslABLJENO obrambno sposobnostjo, vedno pomisliti na fulminantno septikemijo.

Zahvala

Za koristne nasvete se avtorji zahvaljujejo prim. mag. Gorazdu Vogu, dr. med.

Literatura

1. Taylor RW. Sepsis, sepsis syndrome, and septic shock. In: Civetta JM, Taylor RW, Kirby RR, eds. *Critical Care*. Philadelphia: J. B. Lippincott Company, 1992: 401–6.
2. Cunnion RE, Parrillo JE. Myocardial dysfunction in sepsis recent insights. *Chest* 1989; 95: 941–5.
3. Wilson F. Surgical intensive care units. In: Parrillo JE, Ayres SM, eds. *Major issues in critical care medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1984: 17–33.
4. Bone RC. Gram-negative sepsis: background, clinical features and intervention. *Chest* 1991; 100: 802–8.
5. DiPiro JT. Pathophysiology and treatment of gram-negative sepsis. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: Suppl 3: 6–10.
6. Young LS. Gram-negative sepsis. In: Mandell GL, Douglas RG, Jr, Bennet JE, eds. *Principles and practice of infectious disease*. New York: Churchill Livingstone, 1990: 611–36.
7. McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteriemia. 1. Etiology and ecology. *Arch Intern Med* 1962; 110: 427–40.
8. Hess ML, Hastillo A, Greenfield LJ. Spectrum of cardiovascular function during gram-negative sepsis. *Prog Cardiovasc Dis* 1981; 23: 279–98.
9. Kumar A, Parrillo JE. Shock: Classification pathophysiology, and approach to management. In: Parrillo JE, Bone RC, eds. *Critical care medicine. Principles of diagnosis and management*. St. Louis: Mosby, 1995: 291–339.
10. Harris RL, Musher DM, Bloom K, Gathe J, Rice L, Sugarman B, et al. Manifestation of sepsis. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1895–906.
11. Dale DC. Infections of the compromised host. In: Isselbacher KJ, Adams RD, Braunwald E, Petersdorf RG, Wilson JD, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill, 1983: 850–5.
12. Kreger BE, Craven DE, Carling PC, McCabe WR. Gram-negative bacteriemia 3. reassessment of etiology, epidemiology and ecology in 612 patients. *Am J Med* 1980; 68: 332–43.
13. Brun Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter study in intensive care units. *JAMA* 1995; 274: 968–74.
14. Bone RC, Fisher CJ, Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. Sepsis syndrome: A valid clinical entity. *Crit Care Med* 1989; 17: 389–93.

Prispelo 28. 1. 1997