

„Bolezen, ki se začne tam, kjer
se ostale nehajo“

KIBVS seminar

19.11.2019

60-letni bolnik v UA

Napotna diagnoza: septični šok?

Anamneza:

- * Družinska anamneza: bp
- * Otroške bolezni: običajne.
- * Dosedanje bolezni: AH
- * Sedanja b: od prejšnjega tedna je imel krče po trebuhu in občutek, kot da bo zbolel. Vzel je nekaj Lekadolov, po katerih se je stanje izboljšalo. V noči pred obravnavo pri nas je zaznal bolečine v vseh sklepkih in mišicah. Navajal je tudi pasaste, tope bolečine v trebuhu. Okoli 3.00 ure ponoči je bruhal, v izbruhani ni bilo krvi ali sluzi. Driske ni imel. Navajal je, da ga je tresla mrzlica in da je ves čas imel glavobol. En teden je suho pokašljeval brez drugih prehladnih znakov.
- * Redna terapija: Amlewel 8/10/2.5 mg.
- * Epidemiološka anamneza: jedel piščanca v omaki, mesne konzerve.
- * Alergije na zdravila zanikal.

Klinični status ob pregledu:

- * orientiran, acianotičen, anikteričen, **poten, RR 85/58, pulz 117/min, TT 38°C**, saturacija 95% brez dodanega kisika. Koža topla, potna. Periferne bezgavke niso bile tipno povečane. Veznice primerno prekrvljene. Ustna sluznica rožnata in suha. Vrat mehak. Prsni koš simetričen, respiratorno pomičen. Pljuča: nekoliko poostreno dihanje levo bazalno. Srčna akcija ritmična, tahikardna, tona primerna, brez šumov. Trebuh: nad nivojem prsnega koša, mehak, neboleč, povečani organi ali patološke rezistence niso bile tipne, peristaltika slišna. Ledveni poklep neboleč. Okončine brez edemov. Meningealni znaki negativni.



Uvna

Natrij 132, laktat 6,2, her

nepravilno oblikovane k
 n žolčnih vodov). Tren
 ski sistem je prehoden
 infekta s *Clostridium pe*
 ani. Divertikli descende
 na prehodu descender
 esnih vijug (ni črevesni
 splenoportalni venski
 k v trebuhu ni. Izrazita
 ostata. Drugi posebno



RTG pc: Višje položena desna prepona. Prepričljivih infiltratov ali zastoja v pljučih ni. Večj

Laboratorijski izvidi:

- * **Vnetni parametri:** CRP 47 mg/L Prokalcitonin 24,94 µg/L
- * **Hematološke preiskave:** Lkci 24,1 10⁹/L Erci 4,05 10¹²/L Hb 125 g/L Ht 0,372 1 MCV 91,7 fl Trombociti 187 10⁹/L Nevtr. segmentirani 20,2 10⁹/L Limfociti 1,4 10⁹/L Monociti 0,5 Nevtr. nesegment. 1,7 10⁹/L Metamielociti 0,2 10⁹/L Nevtr. segmentirani 84,0 % Limfociti 6,0 % Monociti % 2,0 % **Nevtr. nesegmentirani 7,0 % Metamielociti 1,0 %**
- * **Ionogram:** Glukoza 7,7 mmol/L Sečnina 7,7 mmol/L **Kalij 3,4 mmol/L** Natrij 135 mmol/L Kreatinin 97 µmol/L **oGF (CKD-EPI)/1,73 m2 73 mL/min**
- * **Jetrni testi:** Bilirubin cel. 48 µmol/L **Bilirubin dir. 32 µmol/L** A. Fosfataza 1,31 µkat/L **AST 5,92 µkat/L ALT 6,26 µkat/L gama-GT 7,87 µkat/L**
- * **Testi hemostaze obširni:** PČ 0,96 1 INR 1,03
- * **Ostali laboratorijski rezultati:** alfa-Amilaza 5,63 µkat/L Lipaza 8,25 µkat/L **LDH 9,69 µkat/L** Troponin I (hs) 46 ng/L
- * **Urin:** Relativna gostota 1,010 1 pH 6,0 1 Proteini 1 poE Glukoza 0 poE Metilketoni 0 poE Urobilinogen 1 E.E. Bilirubin 1 poE Hemoglobin 0 poE Levkociti 0 poE Nitriti 0 poE **SEDIMENT** Eritrociti 3 Št./400x Levkociti 4 Št./400x Bakterije malo Št./400x Epitelijske celice 0 Št./400x

Obravnava 2.del

Prejeta terapija:

- * tekočinska reanimacija s 3500ml tekočin, Tazocin 4,5 g i.v., Efloran 500 mg i.v.

Abdominalni kirurg:

- * indicirana je eksplorativna laparotomija

Ktr PAAK pred op: pH 7,458, CO₂ 3,69, PO₂ 8,39, bikarbonat 19,3, kalij 3,9, natrij 132, glukoza 8,2, glc 8,2, **laktat 4,3**, saturacija 92,8 %, Ht 33,6, Hb 109

Mnenje: pri gospodu gre za septični šok, sum na okužbo s *Clostridium perfringens* z vključki zraka intrahepatalno. Pri nas prejme podporno in antibiotično terapijo s Tazocinom in Efloranom, laktat nekoliko upada, indicirana je eksplorativna laparotomija s strani abdominalnih kirurgov, rezerviramo dve enoti koncentriranih eritrocitov. Po dogovoru gospoda prepeljemo v COB, s. 54.

KO za abd. kirurgijo

- * eksplorativna laparotomija, drenaža abscesa, nekrektomijaholecistektomija, odvzet bris, vstavljen dren, preparat poslan na histološko preiskavo
- * prisotnega obilo gnoja in plinov
- * po op v EIN: infuzije tekočin, dvotirna atb th, antiulkusna in antiemetična zaščita, analgetik
- * premeščen nazaj na KIBVS

RC

- * sprejet zaradi septičnega šoka, po evakuaciji jetrnega abscesa in holecistektomiji

Dodatna anamneza:

- * medoperativno HD nestabilen, potreboval NA v nizkem odmerku
- * Med posegom se je stopnjevala hematurija, ki je bila ob začetku op blaga
- * izgubil 1700ml krvi, prejel 2× KE, 3. vrečka tekla med transportom k nam
- * prejel tudi 2000ml tekočine
- * medoperativno hiperK, uravnavali konzervativno, vendar vrednost K vztrajala okoli 6,5 mmol/l
- * po posegu ekstubiran, saj so ocenili, da zadovoljivo diha
- * laktat okoli 6 mmol/l

Status ob sprejemu:

- * buden, prekomerno prehranjen, smiselno kontakten, odgovarja na vprašanja, bolečin nima, **poten, fr. dihanja okoli 30/min, na 40% VM, ob tem spO₂ 88-90%, RR 88/50 ob infuziji noradrenalina 0,1mcg/kg/min, fr srca 110/min.** Glava: normocefalna. Nad pljuči obojestransko slišno normalno dihanje. Srčna akcija ritmična, tahikardna, šuma ne slišim. Trebuh mehak, bolečin ne navaja, ima vstavljen **dren desno spodaj, po katerem izteka hemoragično (ob prihodu cca 500ml). Velika pooperativna rana vzdolž celega trebuha ter v desnem spodnjem kvadrantu.** Vstavljena NGS skozi nosnico, je na sukciji, priteka zelenkasto (cca 50 ml/h). Vstavljen **SUK, po katerem izteka hemoragično (temno), ob prihodu 900ml, po menjavi vrečke anuričen.** Okončine brez edemov, stopali hladni, pulzi tipni.

Laboratorijski izvidi ob sprejemu v RC:

- * **Komentar vzorca: ZELO MOČNA HEMOLIZA.** Vzorec za preiskave testov hemostaze je močno hemoliziran. Analitov P-PČ, P-APTČ, P-fibrinogen in P-trombinski čas ne moremo izmeriti.
- * K, bilirubin, LDH /
- * **Vnetni parametri: CRP 92 mg/L Prokalcitonin 51,41 µg/L**
- * **Hematološke preiskave: Lkci 43,1 10⁹/L Erci 1,9 10¹²/L Hb 91 g/L Ht 0,166 MCV 87,3 fl**
Trombociti 185 10⁹/L Nevtr. segmentirani 27,6 10⁹/L Limfociti 6,5 10⁹/L Monociti 0,4
Nevtr. neseegment. 4,7 10⁹/L Metamielociti 2,2 10⁹/L Nevtr. segmentirani 64,0 %
Limfociti 15,0 % Monociti 1,0 % **Nevtr. neseegmentirani 11,0 %** Metamielociti % 1,0 %
- * **Ionogram: Sečnina 10,2 mmol/L Natrij 132 mmol/L Kreatinin 156 µmol/L** oGF (CKD-EPI)/1,73
m² 41 mL/min
- * **Jetrni testi: AF 1,66 µkat/L AST 23,85 µkat/L ALT 14 µkat/L**
- * **Ostali laboratorijski rezultati: alfa-Amilaza 1,82 µkat/L Lipaza 4,56 µkat/L IL-6=>5000.0 ng/L** D dimer 26846 µg/L
- * **PAAK na 40% VM: pH=7.288 ; pCO₂=4.78 ; pO₂=7.86 ; ABE=-8.8 ; HCO₃⁻=16.6 ; sO₂=90.7 ; tHb=89 ; Hct=27.7 ; Glu=7.4 ; K⁺=6.3 ; Na⁺=133 ; Cl⁻=107 ; Ca⁺⁺=0.96 ; Lac=7.0**

Potek zdravljenja in zaključek

- * zaradi dodatnega protitoksinskega delovanja dodan še klindamicin
- * HD s Cytosorbom
- * ob atb th NA v naraščajočih odmerkih
- * poglobljanje ARI in nastajajoč ARDS → sedacija, intubacija, MV (dodatek kisika v visokem odstotku, visoka min. ventilacija, pri čemer je hiperkapnija vztrajala)
- * uspeli popraviti elektrolitske motnje in acidozo, vendar laktat poraščal
- * Hb stabilen, po abdominalnem drenu brez močnejšega iztoka
- * tekom noči HD nestabilen, vendar se je ob višanju podpore z NA in uvedbi vazopresina stanje prehodno stabiliziralo
- * zjutraj nenaden padec tlaka, prekinjena HD, reanimacija → smrt
- * post mortem sporočen izvid HK

Vzorec: **Kri - gojišče BACTEC I** (održeto 07.09.2019 ob 11:00:00)

V direktnem preparatu iz pozitivne hemokulture, obarvanem po Gramu, smo videli po Gramu negativne bacile.

Aerobna hemokultura

Rezultat **1. *Escherichia coli***

V direktnem mikroskopskem preparatu iz pozitivne hemokulture, obarvanem po Gramu, smo videli po Gramu negativne bacile in po Gramu pozitivne bacile.

Anaerobna hemokultura

Rezultat **2. *Escherichia coli***
3. *Clostridium perfringens*

	2.	3.
penicilin		S
		0,06
ampicilin	S	
amoksisicilin+klavulanska kislina	S	S
		0,016
piperacilin+tazobaktam	S	
cefuroksim - parenteralni	S	
cefotaksim	S	
ceftriakson	S	
ceftazidim	S	
cefepim	S	
imipenem	S	S
		0,12
meropenem	S	
ertapenem	S	
metronidazol		S
		1
gentamicin	S	
amikacin	S	
klindamicin		S
		2
ciprofloksacin	S	
levofloksacin	S	
trimetoprim+sulfametoksazol	S	

Vzorec: **Kri - gojišče BACTEC II** (održeto 07.09.2019 ob 11:50:00)

V direktnem preparatu iz pozitivne hemokulture, obarvanem po Gramu, smo videli po Gramu negativne bacile.

Aerobna hemokultura

Rezultat **1. *Escherichia coli***

V direktnem mikroskopskem preparatu iz pozitivne hemokulture, obarvanem po Gramu, smo videli po Gramu negativne bacile in po Gramu pozitivne bacile.

Anaerobna hemokultura

Rezultat **2. *Escherichia coli***
3. *Clostridium perfringens*

	1.	3.
penicilin		S
		0,06
ampicilin	S	
amoksisicilin+klavulanska kislina	S	S
		0,016
piperacilin+tazobaktam	S	
cefuroksim - parenteralni	S	
cefotaksim	S	
ceftriakson	S	
ceftazidim	S	
cefepim	S	
imipenem	S	S
		0,12
meropenem	S	
ertapenem	S	
metronidazol		S
		1
gentamicin	S	
amikacin	S	
klindamicin		S
		2
ciprofloksacin	S	
levofloksacin	S	
trimetoprim+sulfametoksazol	S	

Vzorec: Absces; bris 2. jetrnega (odvzeto 07.09.2019 ob 17:30:00)

Aerobna kultura

Rezultat

1. *Escherichia coli* ++
2. *Klebsiella pneumoniae* +

Anaerobna kultura

Rezultat

3. *Clostridium perfringens* +

	1.	2.	3.
penicilin			S
			0,03
ampicilin	S	R	
amoksisicilin+klavulanska kislina	S	S	S
			0,016
piperacilin+tazobaktam	S	S	
cefuroksim - parenteralni	S	S	
cefotaksim	S	S	
ceftriakson	S	S	
cefazidim	S	S	
cefepim	S	S	
imipenem	S	S	S
			0,12
meropenem	S	S	
ertapenem	S	S	
metronidazol			S
			1
gentamicin	S	S	
amikacin	S	S	
klindamicin			S
			2
ciprofloksacin	S	S	
levofloksacin	S	S	
trimetoprim+sulfametoksazol	S	S	

Vzorec: Absces, bris 1. jetrnega (odvzeto 07.09.2019 ob 17:50:00)

Aerobna kultura

Rezultat

1. *Escherichia coli* ++
2. *Klebsiella pneumoniae* +
3. *Enterobacter cloacae* kompleks +

Citrobacter, Enterobacter in Serratia lahko med podaljšano antibiotično terapijo s cefalosporini 3. generacije (cefotaksim, ceftazidim) razvijejo odpornost proti tem antibiotikom. Zato je potrebno spremljati občutljivost teh bakterij na 3-4 dni, da bi ugotovili naraščanje odpornosti.

Anaerobna kultura

Rezultat

4. *Clostridium perfringens* +

	1.	2.	3.	4.
penicilin				S
				0,03
ampicilin	S	R	R	
amoksicilin+klavulanska kislina	S	S	R	S
				0,016
piperacilin+tazobaktam	S	S	S	
cefuroksim - parenteralni	S	S	NI	
cefotaksim	S	S	S	
ceftriakson	S	S	S	
ceftazidim	S	S	S	
cefepim	S	S	S	
imipenem	S	S	S	S
				0,12
meropenem	S	S	S	
ertapenem	S	S	S	
metronidazol				S
				1
gentamicin	S	S	S	
amikacin	S	S	S	
klindamicin				S
				2
ciprofloksacin	S	S	S	
levofloksacin	S	S	S	
trimetoprim+sulfametoksazol	S	S	S	

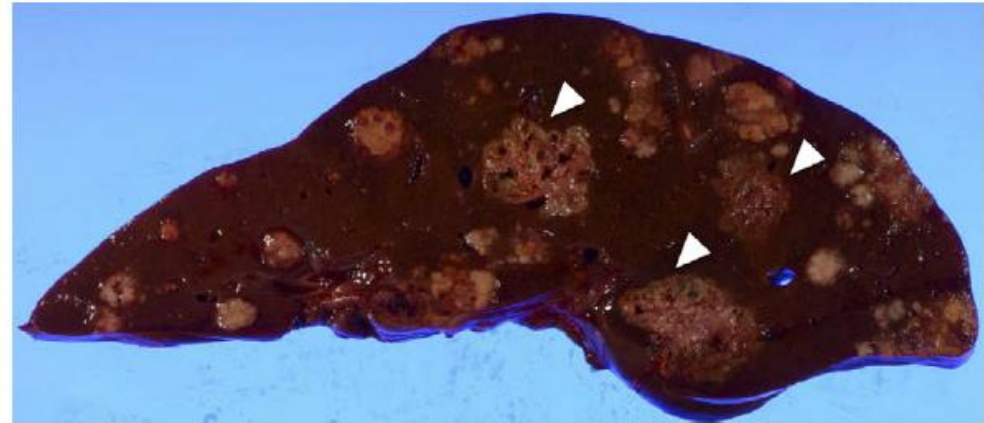
Obdukcijski zapisnik

Makroskopsko:

- * na prerezih jetra rjavkasto rumenkasta iregularno lisasta, izrazito krhka, z rumenkastimi mazavimi področji in v njih optično praznimi, iregularno oblikovanimi votlinicami ter plinskimi mehurčki
- * iz razširjenih žolčevodov se cedi gost gnoj
- * abscesi do 40mm, ki so centralno optično prazni, jetrno tkivo ob njih pa je izrazito krhko, nekrotično

Histol:

- * jetra: masivna nekroza z obsežnimi, neostro omejenimi področji vnetnega infiltrata v parenhimu in žolč.vodih
- * žolčnik: kronični fibroproliferativni holecistitis

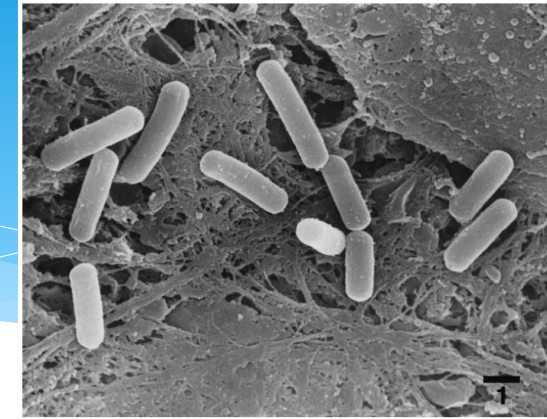


Sklep: bolnik je umrl zaradi akutnega gnojnega holangiohepatitisa z masivno nekrozo jeter, povročene s *C.perfringens*.

Clostridium perfringens

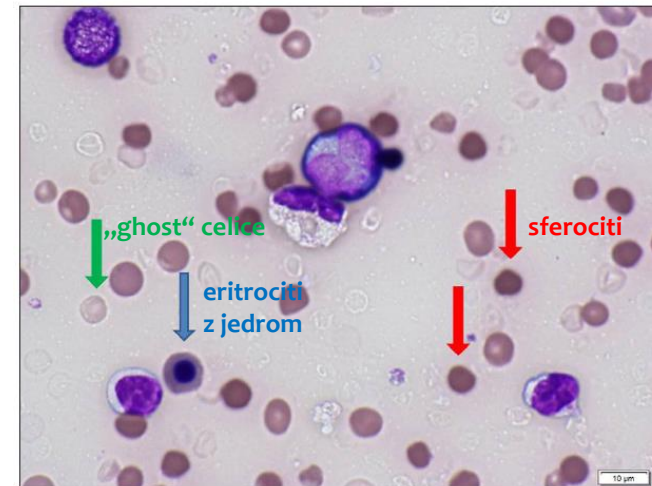
„This is a disease that begins where other diseases end, with death“

- * G + sporogen anaerobni bacil
- * 5 tipov (A-E) glede na izločen toxin → klinična slika
- * komenzal (GIT, Ž genit.trakt, koža) , prisoten v okolju (zemlja, iztrebki, surovo meso)



Patogeneza:

- * v preteklosti povezan z okužbami ob vojnih ranah, danes post-op, post-travmatsko ali spontano
- * patogen v pogojih ishemije, nevtropenije ali travme
- * izvor bakteriemije: v penetrantnih ranah ali defektih sluznice GIT, Ž genit.trakta ali hepatobiliarnega sistema
- * čas podvojevanja 7 min
- * izjemen potencial za hemolizo
- * alfa toksin: kot fosfolipaza C direktno hidrolizira membrano eritrocitov → sferocitoza+hemoliza
- * „ghost“ celice: zaradi prepustne membr. ne vsebujejo več Hb
- * streptolizin O in perfringolizin O-vpletena v DIK



Gorbach S, NEJM, 1979.
Sasaki T, J Gastroenterol, 2000.
Kreidl KO, J of American College for Surgeons, 2002.
Simon TG, J Intensive Care Med, 2013.
Hashiba M, Am J Case Rep, 2016.

Klinična slika & dej.tveganja za hujši potek okužbe

- * asym bakteriemija
- * AGE
- * plinska gangrena
- * NEC
- * celulitis
- * fasciitis
- * okužbe pljuč, empiem
- * sept.šok z akutno hemolizo
 - * redek, a dobro znan zaplet (7-15% bakteriemij s *C.perfringens*)
 - * najpogosteje pri okužbah po porodu, splavu in pri IK, redko pri zdravih
 - * 70-100% smrtnost
- * starost
- * SB
- * jetrna ciroza
- * porod
- * maligna b.
- * b. z imunsko oslabelostjo

Masivna intravask. hemoliza v sklopu *C.perfringens* sepse: pregled literature

- * 1990 - 2012 v angl. literaturi 50 primerov *C.perfringens* sepse s hemolizo
- * povpr.starost 61 let
- * 58% M
- * brez pridr.b. 42%
- * ¼ brez jasnega origa
- * smrtnost 74% (povpr.čas od sprejema do smrti 9.7h!)

Primerjava različnih pristopov k zdravljenju

Table 1. Relationship Between Treatment Strategy and Survival Among all Published Cases of Hemolysis-Associated *Clostridium perfringens* Septicemia.

Overall Strategy (N = 50)	Number (%)	Mortality		Hours to Death	
		Number (%)	RR (95% CI)	(Mean ± SD)	P Value
All patients		37/50 (74)		14.5 ± 7.2 h	
Medical management only	35 (70)	31/35 (89)	1.19 (0.98-1.46)	9.2 ± 16.5 h	.750
Antibiotics + intervention	15 (30)	6/15 (40)	0.36 (0.15-0.85)	40.9 ± 5.7 h	<.001
Adjuvant HBOT/ET	4/15 (27)	0/4 (0)			
Antibiotic selection and use					
IV PCN + clindamycin	13 (26)	6/13 (46)	0.52 (0.29-0.94)	51.4 ± 14.5 h	<.001
Other regimens	24 (48)	22/24 (92)	1.99 (1.09-3.62)	19.0 ± 10.3 h	.039
PCN or clindamycin	11/24 (46)	10/11 (91)	1.30 (0.31-0.85)		
Non-clindamycin, non-PCN	13/24 (54)	12/13 (92)	1.52 (0.84-2.88)		
No antibiotics	9 (18)	9/9 (100)	2.17 (1.20-3.90)	3.0 ± 3.6 h	.001
Not reported	4 (8)	4/4 (100)	2.16 (1.20-3.90)	22.5 ± 18.7 h	.084
Timing of antibiotics					
Early ^a administration	11 (22)	8/11 (72)	0.29 (0.11-0.76)	50.6 ± 25.1 h	.002
Late administration	20 (57)	19/20 (95)	1.28 (1.06-1.56)	9.7 ± 4.3 h	.087

Primerjava različnih pristopov zdravljenja 2.del

Krg poseg:

- statistično značilno izboljša preživetje v primerjavi z le atb th (bolniki najpogosteje niso bili kandidati za krg poseg zaradi masivne hemolize; kljub temu je 43% pacientov s hemolizo, ki so bili operirani, preživel)
- tudi med umrlimi podaljšan čas do smrti 40.9 vs 9.2h (skupini brez pomembnih razlik v starosti, spolu, pridr.bolezni, stopnji hemolize)

Čas intervencije ključen:

- huda anemija ob nastopu bolezni pomembno povezana s smrtnostjo ne glede na kirurški poseg
- bolniki, ki so prejeli atb in bili operirani pred nastopom hemolize so imeli boljše preživetje (28% vs 5%)

HBOT (hyperbaric oxygen th):

- 2 mehanizma: poleg preprečevanja sinteze novih toxinov peroxidi uničujejo bakterije in inaktivirajo obstoječe toxine
- 4 (8% bolnikov) prejeli poleg krg posega, od teh 1 z izmenjalno transfuzijo-vsi bolniki so preživeli
- primer bolnika na KT zaradi Ca kolona, obsežna okužba v trebuhu, krg poseg težko izvedljiv, HBOT 6x+atb → preživel

Atb th

β -laktamski atb:

- * penicilin G, ampicilin/sulbaktam, piperacilin/tazobaktam, imipenem/cilastatin

Za zmanjšanje sproščanja alfa toksina:

- * metronidazol, klindamicin, rifampicin

Terapija izbora:

- * penicilin G + klindamicin

Bolnik z vročino in intravaskularno hemolizo

Omejena diferencialna diagnoza:

- * malarija
- * babezioza
- * Bartonella
- * klostridijska okužba
- * HUS

Neinfekcijski vzroki:

- * PNH
- * pomanjkanje G6PDH
- * transfuzijska reakcija
- * hude opekline

Klinični znaki v pomoč pri postavitvi suma na hemolizo v sklopu *C.perfringens* sepse

Poudarek pri anamnezi:

- * nedavni posegi v predelu GIT
- * dg rakave bolezni ± nedavna KT

Izvidi lab.preiskav:

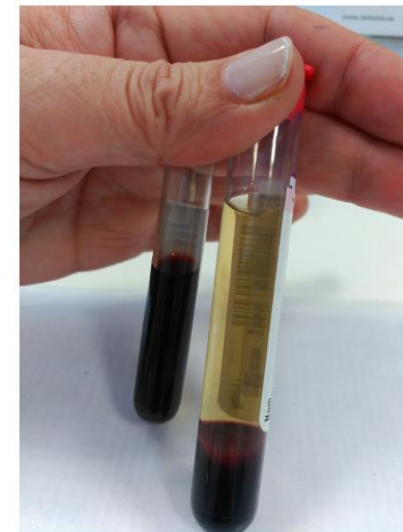
- * akutna, huda anemija z intravaskularno hemolizo
- * hemoglobinurija ali makroskopska hematurija
- * hemolizirani vzorci krvi za lab.preiskave
- * ↑LDH, bilirubin
- * nizek haptoglobin

Hematološke preiskave:

- * sferocitoza
- * nizek MCV
- * neg. Coombs-ov test

Potencialni življenje ogrožujoči zapleti:

- * huda, akutna anemija
- * DIK
- * ALO
- * zračna PE



Za v UA...

- * brez specifičnih/značilnih kliničnih znakov okužbe → postavitev dg in uvedba izkustvene th v UA izrazito težavna
- * hemoliza z neg.Coombs-ovim testom ob sepsi v UA → pomisli na *C.perfringens*
- * v pomoč razmaz periferne krvi (sferocitoza) in razmaz po Gramu

Ukrepi:

- * takojšnje atb zdravljenje (!dodatek atb z delovanjem proti toksinu!) + debridement fokusa
- * korekcija hemostaze
- * masivna transfuzija
- * HD
- * HBOT?