

PATOHISTOLOŠKE PROMJENE U SEPSI

ANITA ŠKRTIĆ^{1,2}

¹Klinička bolnica Merkur, Klinički zavod za patologiju i ²Sveučilište u Zagrebu,
Medicinski fakultet, Katedra za patologiju, Zagreb, Hrvatska

Teška sepsa i septički šok su ozbiljni globalni zdravstveni problem uz porast incidencije i visoku smrtnost. Najveći broj slučajeva septičnog šoka uzrokuju bolnički stečeni gram–negativni bacili ili gram–pozitivni koki. U dijagnostičkom algoritmu bolesnika u sepsi potrebno je učiniti mikrobiološku analizu tkiva i tjelesnih tekućina posebice u bolesnika s otprije poznatom infekcijom pojedinog organskog sustava. U slučaju kada su rezultati dijagnostičkih testova negativni ili se radi o teškoj kliničkoj slici bolesnika unatoč primijenjenim terapijskim postupcima moguće je učiniti i morfološku analizu uzoraka tkiva u dijagnostičke svrhe. Morfološke promjene koje se mogu vidjeti u bolesnika oboljelog od sepse uključuju reverzibilno i ireverzibilno stanično oštećenje, tj. nekrozu stanica, upalne i ostale patološke promjene koje dovode do funkcionalnog zatajenja organa. Analiza uzročnika moguća je pomoću specijalnih metoda, histokemijskog, imunohistokemijskog i imunofluorescentnog bojanja. Analizu morfoloških promjena organa moguće je učiniti i u slučaju smrtnog ishoda bolesnika. Obdukcija je jedna od najpouzdanijih metoda u procjeni točnosti kliničkih dijagnoza. Morfološke promjene tkiva i organa koje se mogu analizirati u bolesnika oboljelih od sepse tijekom dijagnostičkog postupnika, te u slučaju smrtnog ishoda obdukcijom predstavljaju dijagnostičku i konačnu procjenu točnosti kliničkih dijagnoza. Kao takve izravno utječu na njegu i liječenje bolesnika te na poboljšanje kvalitete zdravstvene zaštite.

Ključne riječi: sepsa, morfološka analiza, histokemija, imunohistokemija, obdukcija

Adresa za dopisivanje: Doc. dr.sc. Anita Škrtić, dr. med.
Klinički zavod za patologiju
Klinička bolnica Merkur
Zajčeva 19
10 000 Zagreb, Hrvatska
Tel: +385 1 290 349;
E-pošta: skrtic.anita@gmail.com

Sepsa je sistemska infekcija u kojoj je uz sindrom sistemskog upalnog odgovora (SIRS, engl. *Systemic Inflammatory Response Syndrome*) dokazan uzročnik upale. SIRS je akutna upalna reakcija sa sistemskim manifestacijama uzrokovana oslobađanjem brojnih endogenih čimbenika upale u krvotok (1). Prvu definiciju sepse 1914. godine oblikovao je Hugo Schottmüller, njemački liječnik i mikrobiolog, te ista vrijedi još i danas. Objasnio ju je teškom, sistemskom reakcijom na prodor bakterija iz primarnog sijela infekcije u krvotok (2).

Od 1992. godine prema konsensusu ACCP/SCCM razlikuju se četiri stupnja septičkog stanja: SIRS, sepsa, teška sepsa i septički šok (3).

Teška sepsa je sepsa sa znacima zatajivanja barem jednog organa koji se može očitovati hipotenzijom, hipoksemijom, oligurijom ili koagulopatijom (1). Septični šok je oblik teške sepse s hipoperfuzijom organa i hipotenzijom koja slabo reagira na početnu nadoknadu tekućine (1).

EPIDEMIOLOGIJA

Teška sepsa i septički šok su ozbiljni globalni zdravstveni problem uz porast incidencije i visoku smrtnost. Porast incidencije posljedica je oboljevanja osoba visokog rizika, primjene invazivnih metoda liječenja te visokog udjela imunokompromitiranih i kroničnih bolesnika (4–8).

ETIOLOGIJA

Najveći broj slučajeva septičnog šoka uzrokuju bolnički stečeni gram-negativni bacili ili gram-pozitivni koki. U 70 % slučajeva septičkog šoka uzročnici su gram-negativni štapići koji stvaraju i luče endotoksin uzrokujući endotoksični šok. Manje česti su uzročnici *Candida* spp. ili druge gljive kao i oportunistički uzročnici. Jedinstven oblik šoka izazvan posebnom skupinom antigena, superantigenima (engl. *toxic shock syndrome toxin-1*), stafilokoknim ili streptokoknim toksinima naziva se sindrom toksičnog šoka koji djeluje na poliklonalnu proliferaciju i aktivaciju T-limfocita s posljedičnim generaliziranom upalnim odgovorom citokina slično kao u septičnom šoku (9).

PATOFIZIOLOGIJA

Patogeneza septičnog šoka nije u potpunosti razjašnjena. Upalni podražaj uzrokuje složeni imunološki odgovor koji se razlikuje ovisno o duljini bolesti (10-13). Iako su recentne studije pokazale da se proupalni i protoupalni odgovor istodobno pojavljuju tijekom prve faze bolesti, rani poremećaj imunološkog sustava je „prejaki“ upalni odgovor (11). S obzirom na uspješnost postojećih standardnih postupaka liječenja sepse u većine bolesnika nakon rane faze „prejakog“ upalnog odgovora slijedi stadij produljene imunosupresije, tzv. „imunoparaliza“ imunološkog sustava. Pretpostavlja se da u tome sudjeluju brojni procesi uključujući depleciju stanica upalnog odgovora putem apoptoze, porast broja T-regulatornih limfocita (14), porast broja mijeloidnih-supresorskih stanica (11) i prijetvorba Th1 imunološkog odgovora u anergični ili Th2 imunološki odgovor (3-5). Aktivacija inhibitornih proteina ili supresija kostimulatornih proteina upalnog odgovora također mogu biti uzroci imunosupresije (15-19).

MORFOLOŠKE PROMJENE U SEPSI

U dijagnostičkom algoritmu bolesnika u sepsi potrebno je učiniti mikrobiološku analizu tkiva i tjelesnih tekućina posebice u bolesnika s otprije poznatom infekcijom pojedinog organskog sustava. Konačna dijagnoza je klinička.

Hipoperfuzija kao posljedica generalizirane vazodilatacije, dekompenzacije srčanog mišića i difuzne intravaskularne koagulacije u sklopu septičkog šoka može uzrokovati sindrom multiplog organskog zatajenja te smrtni ishod.

U slučaju kada su rezultati dijagnostičkih testova negativni ili se radi o teškoj kliničkoj slici bolesnika unatoč primijenjenim terapijskim postupcima moguće je učiniti i morfološku analizu uzoraka tkiva u dijagnostičke svrhe.

Morfološke promjene koje se mogu vidjeti u bolesnika oboljelog od sepse uključuju: reverzibilno i ireverzibilno stanično oštećenje, tj. nekrozu stanica organa koji pokazuju funkcionalne znakove zatajenja kao što je bubreg i srčani mišić; difuzno alveolarno oštećenje plućevine; upalne promjene ciljnih organa te morfološke promjene monocitno-makrofagnog sustava kao primjerice u hemofagocitnom sindromu (20). Također se mogu analizirati različiti uzročnici koje je moguće vizualizirati specijalnim metodama bojanja. Histokemijskim metodama bojanjem po Gramu moguće je analizirati oblik i tip rasta bakterija; Ziehl-Neelson bojanjem - *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* i *Nocardia* spp.; metodom bojanja srebrom Warthin-Starry uzročnik *Legionella* spp., *Pneumocystis carinii* i gljive; PAS bojanjem - gljive i *Entamoeba* spp.; Mucikarmin bojanjem - *Cryptococcus* spp.; Giemsa bojanjem - *Campylobacter* spp., *Leishmania* spp., *Plasmodium* spp. Navedeni su tek najčešći uzročnici. Imunohistokemijskim i imunofluorescentnim bojanjem moguće je analizirati uzročnike: bakterije kao što su *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*; zatim *Rickettsia* spp.; viruse kao što su CMV, HSV, RSV, virus influence A i B, virus parainfluence, adenovirus i brojni drugi uzročnici (9,21,22).

Morfološke promjene organa, te njihovu analizu moguće je učiniti i u slučaju smrtnog ishoda bolesnika. Obdukcija je jedna od najpouzdanijih metoda u procjeni točnosti kliničkih dijagnoza te kao takva ima svoj udio u stručnoj edukaciji, njezi bolesnika i poboljšanju kvalitete zdravstvene zaštite (23). Stopa broja obdukcija tijekom vremena se smanjuje kao posljedica brojnih čimbenika, no potrebno je u bolnicama odrediti minimalnu stopu broja obdukcija godišnje koja danas iznosi 20-25 % (24-26).

Uspoređujući kliničke dijagnoze s obdukcijским dijagnozama u studijama prije 2000. godine rezultati su ukazivali na razlike od 2,3 % do 26,8 % u dijagnozama bolesnika klase I prema Goldmanovim kriterijima (27-33).

Klasa I razlike u kliničkim i obdukcijским dijagnozama prema Goldmanu je pogrešna dijagnoza koja bi posljedično mogla imati utjecaj na terapijski pristup i preživljenje bolesnika (27). Radilo se o neprepoznatim infekcijama ili kardiovaskularnim bolestima (28-33). U studijama nakon 2000. godine taj se broj smanjio posljedično unaprijeđenju dijagnostičkih radioloških metoda i kliničke primjene smjernica u liječenju septičnih stanja. Retrospektivne studije analizirale su bolesnike jedinica intenzivnog liječenja oboljelih od malignih i kardijalnih bolesti, politraumatizirane bolesnike i dječje odjele (35-38). U studiji Fröhlicha i sur. udio klase I razlika po Goldmanu bio je 0,8-5,6 % (34).

Vrlo je mali broj prospektivnih studija u kojima se uspoređuju kliničke i obdukcijske dijagnoze bolesnika koji su umrli u jedinicama intenzivnog liječenja. Prospektivna studija Tejerina sur. u razdoblju od 1982. do 2007. godine pokazala je 7,5 % u dijagnozama klase I razlika i 11,4% klase II razlika po Goldmanu (39). Najčešće se radilo o plućnoj emboliji, pneumoniji, sekundarnom peritonitisu, invazivnoj aspergilozi, endokarditisu i infarktu miokarda. Tijekom vremena udio klase I i II razlika po Goldmanu nije bio statistički značajno različit što ukazuje na važnost provođenja obdukcije bolesnika umrlih u JIL-u (39).

Vrlo je malo studija usporedbe kliničkih i obdukcijskih dijagnoza u bolesnika oboljelih od sepse/septičkog šoka u jedinicama intenzivnog liječenja. U retrospektivnoj studiji Torgeresena i sur. analizirani su makroskopski nalazi obdukcije kirurških bolesnika oboljelih od sepse koji su umrli u JIL-u (40). Najčešći uzrok smrti bilo je multiplo organsko zatajenje (51,5 %) i kardijalna dekompenzacija (35,3 %). Ostatno žarište infekcije pronađeno je u plućima, urinarnom sustavu, probavnom sustavu, kardiovaskularnom sustavu, jetri, slezeni, središnjem živčanom sustavu i gušterači u rasponu od 89,9 % do 8,5 % (navedeno prema učestalosti) (40). Najčešći oblik infekcije bili su pneumonija, traheobronhitis, peritonitis, nekroza jajnika/maternice, intraabdominalni apsces i pijelonefritis u rasponu 6-41,3 % do 6 % (navedeno prema učestalosti). Ostatno septičko žarište bilo je prikazano u 88,7 % bolesnika koji su bili liječeni dulje od 7 dana, dostatno vrijeme u eradikaciji uzročnika. Usprkos neposrednom djelovanju na mjesto infekcije i antibiotskoj terapiji vrlo visoki udio ostatnog žarišta infekta prikazanog pri obdukciji je glavni uzrok smrtnog ishoda bolesnika u ovoj studiji (40).

ZAKLJUČAK

Morfološke promjene tkiva i organa koje se mogu analizirati u bolesnika oboljelih od sepse tijekom dijagnostičkog postupnika, te u slučaju smrtnog ishoda obdukcijom dijagnostička su i konačna procjena točnosti kliničkih dijagnoza. Kao takve izravno utječu na njegu i liječenje bolesnika, te na poboljšanje kvalitete zdravstvene zaštite.

L I T E R A T U R A

1. Levy MM, Fink MP, Marshall JC i sur. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250-6.

2. Schottmüller H. *Verhandlungen des 31. Deutschen Kongresses für Innere Medizin*. Band 31, 1914, S257-280.

3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB i sur. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644.

4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J i sur. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-10.

5. Dellinger R. Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31: 946-55.

6. Martin GS, Mannino DM, Eaton S i sur. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-54.

7. Linde-Zwirble WT, Angus DC. Severe sepsis epidemiology: Sampling, selection, and society. *Crit Care* 2004; 8: 2226.

8. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J i sur. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35: 1414-15.

9. Cotran RZ, Kumar V, Collins T. Robbins pathologic basis of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1999, 329-403.

10. Monneret G, Venet, F, Pachot A i sur. Monitoring immune dysfunctions in the septic patient: a new skin for the old ceremony. *Mol Med* 2008; 14: 64-78.

11. Adib-Conquy M, Cavaillon JM. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost* 2009; 101: 36-47.

12. Osuchowski MF, Welch K, Siddiqui J i sur. Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality. *J Immunol* 2006; 177: 1967-74.

13. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2006; 348: 138-150.

14. Venet F, Chung CS, Monneret G i sur. Regulatory T cell populations in sepsis and trauma. *J Leukoc Biol* 2008; 83: 523-35.

15. Delano MJ, Scumpia PO, Weinstein JS i sur. MyD88-dependent expansion of an immature GR-1(+)CD11b(+) population induces T cell suppression and Th2 polarization in sepsis. *J Exp Med* 2007; 204: 1463-74.

16. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ i sur. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008; 26: 677-704.

17. Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunol Rev* 2008; 224: 166-82.

18. Nishimura H, Nose M, Hiai H i sur. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity* 1999; 11: 141-51.

19. Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y i sur. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. *Science* 2001; 291: 319-22.

20. Cotran RZ, Kumar V, Collins T. Robbins pathologic basis of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1999, 1-88.

21. Diament D, Salomão R, Rigatto O i sur. Guidelines for the treatment of severe sepsis and septic shock – management of the infectious agent – diagnosis. *Rev Bras Ter Intensiva* 2011; 23: 134-44.
22. CDC. Prevention and Control of Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2005; 54(RR07); 1-21.
23. Burton JL, Underwood J. Clinical, educational, and epidemiological value of autopsy. *Lancet* 2007; 369: 1471-80.
24. Brown HG. Perceptions of the autopsy: Views from the lay public and program proposals. *Hum Pathol* 1990; 21: 154-58.
25. Jason DR, Lantz PE, Preisser JS. A national survey of autopsy cost and workload. *J Forensic Sci* 1997; 42: 270-5.
26. Tejerina E, Esteban A, Fernández-Segoviano P i sur. Clinical diagnoses and autopsy findings: Discrepancies in critically ill patients. *Crit Care Med* 2012; 40: 842-6.
27. Goldman L, Sayson R, Robbins S i sur. The value of the autopsy in three medical eras. *N Engl J Med* 1983; 308: 1000-5.
28. Fernandez-Segoviano P, Lázaro A, Esteban A i sur. Autopsy as quality assurance in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1988; 16: 683-5.
29. Papadakis MA, Mangione CM, Lee KK i sur. Treatable abdominal pathologic conditions and unsuspected malignant neoplasms at autopsy in veterans who received mechanical ventilation. *JAMA* 1991; 265: 885-7.
30. Blosser SA, Zimmerman HE, Stauffer JL. Do autopsies of critically ill patients reveal important findings that were clinically undetected? *Crit Care Med* 1998; 26: 1332-6.
31. Berlot G, Dezzoni R, Viviani M i sur. Does the length of stay in the intensive care unit influence the diagnostic accuracy? A clinical-pathological study. *Eur J Emerg Med* 1999; 6: 227-31.
32. Mort TC, Yeston NS. The relationship of pre mortem diagnoses and post mortem findings in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 299-303.
33. Gut AL, Ferreira AL, Montenegro MR. Autopsy: Quality assurance in the ICU. *Intensive Care Med* 1999; 25: 360-3.
34. Fröhlich S, Ryan O, Murphy N i sur. Are Autopsy Findings Still Relevant to the Management of Critically Ill Patients in the Modern Era? *Crit Care Med* 2014; 42: 336-43.
35. Pastores SM, Dulu A, Voigt L i sur. Premortem clinical diagnoses and postmortem autopsy findings: discrepancies in critically ill cancer patients. *Crit Care* 2007; 11: R48.
36. Ong AW, Cohn SM, Cohn KA i sur. Unexpected findings in trauma patients dying in the intensive care unit: results of 153 consecutive autopsies. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 401-6.
37. Saad R, Yamada AT, Pereira da Rosa FH i sur. Comparison between clinical and autopsy diagnoses in a cardiology hospital. *Heart* 2007; 93: 1414-9.
38. Cardoso MP, Bourguignon DC, Gomes MM i sur. Comparison between clinical diagnoses and autopsy findings in a pediatric intensive care unit in Sao Paulo, Brazil. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7: 423-7.
39. Tejerina E, Esteban A, MD, Fernandez-Segoviano P i sur. Clinical diagnoses and 1 autopsy findings: Discrepancies in critically ill patients. *Crit Care Med* 2012; 40: 842-6.
40. Torgeresen C, Moser P, Luckner G i sur. Macroscopic postmortem findings in 235 Surgical Intensive Care Patients with Sepsis. *Anesth Analg* 2009; 108: 1841-7.

SUMMARY

HISTOPATHOLOGIC CHANGES IN SEPSIS

A. ŠKRTIĆ^{1,2}

¹*Merkur University Hospital, Clinical Institute of Pathology and* ²*University of Zagreb, School of Medicine, Chair for Pathology, Zagreb, Croatia*

Severe sepsis and septic shock are the major healthcare problem with high mortality and increasing incidence. Most cases of septic shock are caused by gram-negative bacilli or gram-positive cocci. In diagnostic algorithm, microbial culture and molecular analysis of tissue and body liquid should be obtained in patients with documented history of infection. Morphological analysis of tissue should be performed for diagnostic purpose in cases where the results of diagnostic tests are negative or when the patient clinically deteriorates despite standard therapeutic management of severe sepsis and septic shock. Morphological changes that can be found in a patient with sepsis include reversible and irreversible cell injury, cell necrosis, inflammatory and other pathological changes that can cause functional organ failure. Analysis of infectious agents can be performed using special methods, histochemical, immunohistochemical and immunofluorescence staining. Morphological analysis of pathological processes can be performed in cases of patient death. Autopsy is one of the most reliable methods to validate clinical diagnosis. In a patient with severe sepsis and septic shock, morphological analysis of tissue and organs, which can be performed during diagnostic algorithm, as well as on autopsy, presents diagnostic and final validation of clinical diagnosis and contributes to appropriate patient care, therapy and improved health quality.

Key words: sepsis, morphological analysis, histochemistry, immunohistochemistry, autopsy