

Nozokomijalna sepsa uzrokovana bakterijom *Acinetobacter baumannii* u djevojčice s pneumokoknom pneumonijom i novootkrivenom autoimunom bolešću

Maja SABOLIĆ¹⁾, dr. med., specijalizant pedijatrijske infektologije
Danko MILOŠEVIĆ²⁾, prof. dr. sc., dr. med., specijalist pedijatar
Srđan ROGLIĆ¹⁾, mr. sc., dr. med., specijalist infektologije

¹⁾Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb

²⁾Klinički bolnički centar Zagreb

Ključne riječi

sepsa
Acinetobacter baumannii
SLE
bolnička infekcija

Key words

sepsis
Acinetobater baumannii
SLE
nosocomial infection

Primljeno: 2015–11–23

Received: 2015–11–23

Prihvaćeno: 2015–12–21

Accepted: 2015–12–21

Prikaz slučaja

Infekcije rezistentnim bakterijama danas predstavljaju ozbiljan problem, osobito zbog ograničenih terapijskih mogućnosti. Izrazito su im podložni bolesnici u jedinicama intenzivne skrbi. Smrtnost od infekcija rezistentnim uzročnicima u takvih pacijenata iznosi 19–35 %, a na prvom mjestu po učestalosti je infekcija bakterijom *Acinetobacter baumannii*. Prikazujemo slučaj 12-godišnje djevojčice primljene zbog teške pneumokokne pneumonije. Učinjenom obradom dokazali smo sistemski eritemski lupus. Tijekom liječenja, koje je uključivalo invazivne postupke, bolesnica je stekla nozokomijalnu *Acinetobacter baumannii* sepsu sa smrtnim ishodom. Slučaj pokazuje važnost pravovremene dijagnostike predležće bolesti kako bi se što prije započelo liječenje i samim time smanjila vjerojatnost smrtnog ishoda. Također, pokazuje značaj nozokomijalnih infekcija uzrokovanih rezistentnim patogenima i naglašava važnost stroge kontrole bolničkih infekcija. Adekvatan i pravovremen izbor antimikrobnog lijeka, te pravilno izvođenje invazivnih postupaka u tome imaju ključnu ulogu.

Nosocomial sepsis caused by *Acinetobacter baumannii* in a child with pneumococcal pneumonia and newly discovered autoimmune disease

Case report

Infections with resistant strains of bacteria present a serious problem nowadays, particularly because of the limited therapeutic options. Patients treated in the intensive care units are highly susceptible. The mortality rate from infections with resistant bacteria in critically ill patients is ranging from 19 % to 35 % and the leading cause of nosocomial bloodstream infections is *Acinetobacter baumannii*. We present a case of a 12 year-old-girl admitted to hospital with severe pneumococcal pneumonia. Additional testing established the diagnosis of systemic lupus erythematosus. During treatment that included invasive procedures, the patient acquired *Acinetobater baumannii* sepsis with fatal outcome. We present this case to emphasize the importance of early diagnosis and treatment of the underlying disease in order to reduce the chance of poor outcome, which is more common in such patients. The case also shows the importance of nosocomial infections caused by resistant pathogens and accentuates the importance of strict control of hospital infections. Adequate and well-timed selection of antimicrobial drugs as well as safe performance of invasive procedures are considered crucial for this process.

Uvod

Virusne i bakterijske infekcije poznati su okidači manifestacija autoimunih bolesti pa tako i sistemskog eritemskog lupusa (SLE) [1, 2]. Uobičajeno se smatra da su infekcije odgovorne za 30 do 50 % morbiditeta i mortaliteta u bolesnika oboljelih od SLE, a studija grupe autora iz Hong Konga pokazala je da su infektivne bolesti bile odgovorne za čak 60 % smrtnih ishoda [3, 4, 5]. Učestalost infekcija u tih bolesnika slična je onoj u općoj populaciji

pa su tako najčešće infekcije respiratornog trakta, poglavito pneumonije, zatim infekcije urinarnog trakta, infekcije kože i/ili potkožja i sepse [4]. Posebnu ulogu imaju nozokomijalne infekcije. Značajne su zbog svoje težine, duljine liječenja, zahvaćanja svih organskih sustava te rezistencije na antibiotike. Smrtnost od infekcija rezistentnim uzročnicima u jedinicama intenzivne skrbi iznosi 19–35 %, a na prvom mjestu po učestalosti je infekcija bakterijom *Acinetobacter baumannii* [6, 7, 8]. Prikazat ćemo slučaj teške pneumonije uzrokovane pneumokokom

u 12-godišnje djevojčice s do tada neotkrivenom autoimunom bolešću, koja je nažalost završila smrtnim ishodom zbog sepse uzrokovane bakterijom *Acinetobacter baumannii*.

Prikaz bolesnika

U prosincu 2015. godine u Kliniku za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu zaprimljena je bolesnica u dobi 12 godina zbog teške pneumonije. Bolest je počela 7 dana pred prijem respiratornim simptomima – grloboljom, sekrecijom iz nosa i kašljem. Bolesnica se žalila na frontalnu glavobolju i povraćala je. Na dan prijema u suradnu ustanovu roditelji su je zatekli poremećene svijesti, nije se mogla razbuditi, buncala je i odgovarala samo na bolne podražaje. Temperatura nije mjerena.

Djevojčica ranije nije teže bolovala. Iz epidemiološke anamneze saznajemo da su majka i brat imali respiratornu infekciju. Bolesnica je pri prijemu bila subfebrilna 37,7 °C, poremećene svijesti (*Glasgow Coma Score* 8–9), tahikardna (puls 144/min), krvni tlak bio je 113/52 mmHg. U statusu je bila uočena anizokorija, meningitički sindrom bio je negativan. Nad plućima je disanje bilo oslabljeno lijevo bazalno. Učinjena je kompjuterizirana tomografija (CT) mozga koja je bila uredna i CT toraksa koji je pokazao konsolidaciju parenhima cijelog lijevog donjeg plućnoga režnja, te manja područja konsolidacije parenhima s desne strane. Učinjena je i lumbalna punkcija, nalaz cerebrospinalnoga likvora bio je uredan. U nalazima se isticala leukopenija ($3,4 \times 10^9/L$) uz skretanje u lijevo (68 % neutrofila, 13 % nesegmentiranih neutrofila), anemija (eritrociti $3,04 \times 10^{12}/L$, hemoglobin 83 g/L), blaža trombocitopenija ($141 \times 10^9/L$), umjereno povišen C-reaktivni protein (69,8 mg/L) i sniženo protrombinsko vrijeme – udjel (24 %). Povišene su bile vrijednosti aspartat aminotransferaze (526 IU/L), alanin aminotransferaze (434 IU/L), laktat dehidrogenaze (778 IU/L) i kreatin kinaze (2943 U/L) te ureje (15 mmol/L) i kreatinina (106 $\mu\text{mol}/L$). Započeto je liječenje ceftriaksonom i aciklovirom, bolesnica je sedirana, intubirana te je započeta mehanička ventilacija.

Sljedeći dan bolesnica je premještena u Jedinicu intenzivnog liječenja djece Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević". Nastavljena je mehanička ventilacija. Antimikrobno liječenje proveli smo ceftriaksonom, vankomicinom te azitromicinom, kao i oseltamivirom zbog dokaza virusa influence A H3N2 iz ispirka traheje. Iz hemokulture je izoliran *Streptococcus pneumoniae* osjetljiv na sve ispitane antibiotike pa smo prekinuli liječenje vankomicinom. Drugog dana boravka bolesnica razvija teški akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Budući se konvencionalnom mehaničkom ventilacijom ne postiže zadovoljavajuća oksigenacija, postavljena je indikacija za primjenu veno-venske ekstrakorporalne membranske oksigenacije (ECMO). Provodili smo i kontinuiranu veno-

-vensku hemodijafiltraciju (CVVHDF) jer je bolesnica bila anurična. Plućna funkcija je i dalje bila značajno poremećena pa je u terapiju uveden metilprednizolon nakon čega postupno dolazi do oporavka plućne funkcije i poboljšanja radiološkog nalaza pluća. Bolesnica je afebrilna uz pad vrijednosti surogatnih biljega upale. Postupno smo smanjivali dozu metilprednizona. Osmog dana boravka bolesnica je odvojena od ECMO potpore i nastavljena je konvencionalna mehanička ventilacija. Diureza je zadovoljavajuća pa prekidamo CVVHDF. Već sljedeći dan bolesnica postaje visoko febrilna i hipertenzivna uz pogoršanje respiratorne funkcije. Po ukidanju sedacije je budna, no ne uspostavlja se kontakt i u nekoliko navrata ima konvulzije (pogled prema gore uz trzaje bulbosa) te je ponovno sedirana trajnom infuzijom midazolama.

Zbog neuobičajeno teške kliničke slike bolesti, visoke vrijednosti imunoglobulina (IgG 37,7 g/L) i hipoalbuminemije (albumini 20,8 g/L) učinjena je dodatna dijagnostička obrada. Nađene su snižene vrijednosti C3 i C4 komponente komplementa (C3 0,64 g/L, C4 0,05 g/L) uz povišenu razinu IgE (166 kIU/L) i pozitivan reumatski faktor IgM. Učinjena je biopsija bubrega čiji preliminarni nalaz nakon svjetlosne i imunofluorescentne mikroskopije odgovara glomerulonefritisu posredovanom imunim kompleksima, prvenstveno u sklopu sistemske autoimune bolesti, najvjerojatnije SLE. Započeli smo liječenje visokim dozama kortikosteroida uz provođenje plazmafereze, a zbog anurije ponovno smo uveli CVVHDF. Po preliminarnom nalazu biopsije bubrega primila je intravenski pulsnu dozu ciklofosfamida. Liječenje ima dobar učinak, bolesnica postaje afebrilna do subfebrilna i počinje oskudno mokriti. Popravlja se plućna funkcija, a hipertenzija se dobro kontrolira trajnom infuzijom urapidila.

Daljnji tijek kompliciran je nozokomijalnom sepsom. Bolesnica postaje visoko febrilna, ponovno razvija ARDS, pa je započet ECMO. Uveli smo empirijsku antimikrobnu terapiju usmjerenu na rezistentne uzročnike (linezolid, kolistin i piperacilin-tazobaktam). Iz hemokulture je izoliran *Acinetobacter baumannii* osjetljiv samo na kolistin i ampicilin-sulbaktam te je u terapiju uveden i ampicilin-sulbaktam. Usprkos svim terapijskim postupcima stanje djevojčice se dalje pogoršava, dolazi do progresije septičkog i hemoragičkog šoka, te 18-og dana hospitalizacije nastupa smrtni ishod.

Rasprava

Prikazali smo slučaj teške pneumokokne bakterijske pneumonije kao komplikaciju gripe u do tada zdrave djevojčice. Neuobičajeno težak klinički tijek bolesti precipitiran je novootkrivenom autoimunom bolešću. Osim zbog tijeka bolesti, sumnju na kroničnu bolest u podlozi postavili smo zbog izrazite hipergamaglobulinemije i hipoalbuminemije sukladne kroničnoj bolesti.

U bolesnice je bolest bubrega najviše pobuđivala sumnju na autoimunu bolest. Pogoršavala se usprkos adekvatnom liječenju pneumokokne bolesti, isključili smo druge uzroke, a primjena kortikosteroida dovela je do poboljšanja. Definitivnu potvrdu etiologije bubrežne bolesti dala je biopsija bubrega kao i obdukcijski nalaz. Prisutne su bile i hematološke promjene uobičajene u bolesnika sa SLE (leukopenija, anemija, trombocitopenija) te povišene vrijednosti ureje, kreatinina, jetrenih enzima i kreatin kinaze. Neurološki simptomi (konvulzije, poremećaj svijesti) uz uredan nalaz lumbalne punkcije i bez dokaza infekcije središnjeg živčanoga sustava i metaboličkoga poremećaja također mogu biti u sklopu SLE. Prema svome se tijeku i ARDS u bolesnice uklapa u sliku autoimune bolesti. Razbuktao se po započinjanju adekvatne antimikrobne terapije, oporavio na primjenu kortikosteroida, po smanjenju doze ponovno pogoršao te oporavio na imunosupresivno liječenje.

Od laboratorijskih pretraga bitnih za dijagnozu SLE pozitivna su bila antinuklearna protutijela (ANA) i bile su snižene vrijednosti C3 i C4 komponentne komplemента. Negativna su bila anti-dsDNK i anti-Sm protutijela kao i lupus antikoagulans. Antikardiolipinska protutijela bila su slabo pozitivna u klasi IgM (17 MPL IU/mL), a negativna u klasi IgG.

Patohistološki nalaz biopsije bubrega pokazao je brzo-progresivni glomerulonefritis, koji prema ISN/RPS klasifikaciji pripada IIIA/V razredu lupus nefritisa [9]. Elektronskom mikroskopijom su nađene i promjene glomerula koje govore u prilog trombotičke mikroangiopatije (najvjerovatnije u sklopu sistemske autoimune bolesti).

Od 11 kriterija za dijagnozu SLE prema *American College of Rheumatology* bolesnica ima četiri definitivna (bolest bubrega, neurološki poremećaj, hematološke promjene, pozitivna ANA) [10]. Mogući kriterij je i serozitis, jer su obostrani pleuralni izljevi perzistirali i po provedenom liječenju pneumonije i normalizaciji vrijednosti serumskih albumina.

Dijagnoza SLE može se postaviti i prema kriterijima *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* jer uz četiri klinička kriterija (bolest bubrega, neurološki poremećaj, limfopenija i trombocitopenija) ispunjava i dva imunološka (pozitivna ANA i snižene vrijednosti komplemента) [11].

Nalaz obdukcije potvrdio je nalaz biopsije bubrega, ali i otkrio cirozu jetre iako u anamnezi nije bilo podataka o bolesti jetre. Tijekom boravka isključena je infekcija virusima hepatitisa B i C, glavnim infektivnim uzročnicima kroničnoga hepatitisa. Dokazana su protutijela na glatki mišić u visokom titru (1:640) kao i protutijela na mijeloperoksidazu – citoplazmatski antigen neutrofilnih granulocita (MPO-ANCA) te anti-aktinska protutijela, što ukazuje na autoimuni hepatitis tip 1. Bolest je očito u bolesnice bila subkliničkoga tijeka.

Bolesnici s autoimunim hepatitisom mogu oboljeti i od drugih autoimunih bolesti, pa i SLE. S druge strane oboljeli od SLE često imaju poremećene jetrene enzime, ali rijetko klinički značajnu bolest jetre [12, 13]. Jetrena bolest većinom ima drugi uzrok (lijekovi, virusni hepatitis, autoimuni hepatitis), a rijetko je dio kliničke slike SLE. Specifični markeri za autoimuni hepatitis koji nisu tipični za SLE su protutijela na topljivi jetreni antigen, mikrosome jetre i pankreasa (SLA/LP) te protutijela na glatki mišić. Osnovu potvrde autoimunog hepatitisa kod SLE ipak čini patohistološki nalaz jetre. Za razliku od masne jetre koja se nalazi kod SLE, za autoimuni hepatitis karakterističnija je fibroza [14]. Prema svemu navedenom zaključujemo da je bolesnica bolovala od autoimunoga hepatitisa i SLE.

Bolničke infekcije uzrokovane bakterijom *Acinetobacter baumannii* od sve su većeg značaja za bolesnike liječene u jedinicama intenzivne skrbi. Čimbenici rizika za ove infekcije međutim nisu posve jasno definirani [6, 15].

U Španjolskoj je provedena dvogodišnja kohortna studija na 40 bolesnika hospitaliziranih u jedinicama intenzivne skrbi sa ciljem da se definiraju faktori rizika za stjecanje infekcije s *Acinetobacter baumannii* [6]. Studijom je definiran "indeks invazivnih postupaka" koji označava broj invazivnih postupaka koji su svakodnevno provedeni u jedinicama intenzivne skrbi podijeljen s brojem dana hospitalizacije prije nego što je nastupila *Acinetobacter* bakterijemija. U invazivne postupke koji su se bodovali ubrajali su se arterijski kateter, abdominalni dren, centralni venski kateter, mehanička ventilacija, nazogastrična sonda, periferni venski kateter, kateterizacija plućne arterije, torakalni dren i urinarni kateter. Studija je pokazala da povećan rizik od nozokomijalne infekcije imaju imunokompromitirani bolesnici, bolesnici hospitalizirani putem hitnog prijema, bolesnici koji su za vrijeme prijema bili respiratorno nedostadni, bolesnici koji su prije prijema uzimali antimikrobnu terapiju, bolesnici koji su imali sepsu u trenutku prijema u jedinicu intenzivne skrbi i bolesnici liječeni invazivnim postupcima [6]. Indeks invazivnih postupaka kretao se od 0 do 7 i bio je viši kod bolesnika s lošim ishodom. Indeks naše bolesnice s obzirom na navedene parametre iznosio je 5,7 – imala je gotovo sve rizične faktore za razvoj hospitalne infekcije.

Acinetobacter baumannii osim urođene smanjene osjetljivosti na antibiotike ima i sposobnost brzog stjecanja mehanizama rezistencije [16]. Postotak sojeva rezistentnih na karbapeneme u pojedinim bolničkim sredinama iznosi i do 90 % [15]. S obzirom da su zbog rezistencije terapijske mogućnosti izrazito smanjene danas se smatra jednim od najopasnijih uzročnika hospitalnih infekcija [16, 17].

Sve veća prevalencija infekcija uzrokovanih multiplorezistentim uzročnicima predstavlja ozbiljan izazov kod izbora empirijske terapije nozokomijalne infekcije. Opće je prihvaćen stav da empirijsku terapiju treba pri-

lagoditi lokalnoj epidemiološkoj situaciji. No, ako postoji više rezistentnih gram-negativnih uzročnika to može značiti da trebamo primijeniti četiri ili pet antibiotika, a čini se da će uskoro empirijsko liječenje bolničke infekcije obavezno uključivati kolistin. Prikazani slučaj pokazuje da nozokomijalna infekcija može završiti smrću bolesnika usprkos adekvatne i pravovremeno započete antimikrobne terapije uz sve mjere intenzivnoga liječenja. Infekcije rezistentnim patogenima u bolničkoj sredini teško je spriječiti, no treba uložiti trud u provođenje mjera koje za cilj imaju smanjiti učestalost takvih infekcija kao i razvoj rezistencije bakterija. Ključnu ulogu u tome imaju adekvatan i pravovremen izbor antimikrobnog lijeka te pravilno izvođenje invazivnih postupaka.

Zaključak

Teške infekcije praćene sepsom i multiorganskim zatajivanjem rijetke su u dječjoj populaciji. Stoga je u takvim slučajevima, a pogotovo ako izostane povoljan odgovor na liječenje, potrebno posumnjati na predležuću bolest. U podlozi su većinom do tada nedijagnosticirane imunodeficijencije ili autoimune bolesti. Ovim slučajem želimo istaknuti važnost pravovremene dijagnostike predležće bolesti kako bi se što prije započelo liječenje i samim time smanjila vjerojatnost smrtnog ishoda koji je u takvih bolesnika bitno češći.

Također, želimo još jednom naglasiti opasnost koju predstavljaju rezistentne bakterije, pogotovo kao uzročnici bolničkih infekcija i podsjetiti na važnost mjera koje smanjuju vjerojatnost bolničkih infekcija kao i razvoj rezistencije bakterija.

Literatura

- [1] Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Infections and SLE. Autoimmunity. 2005; 38(7): 473–85.
- [2] Fessler BJ. Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2002; 16(2): 281–91.
- [3] Doria A, Canova M, Tonon M, i sur. Infections as triggers and complications of systemic lupus erythematosus. Autoimmun Rev. 2008; 8(1): 24–8.
- [4] Barrett O, Abramovich E, Dreier J, Novack V, Abu-Shakra M. Mortality due to sepsis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Isr Med Assoc J. 2014; 16(10): 634–5.
- [5] Mok CC, Kwok CL, Ho LY, Chan PT, Yip SF. Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. Arthritis Rheum. 2011; 63: 1182–9.
- [6] José-Luis García-Garmendia, Carlos Ortiz-Leyba, José Garnacho-Montero, i sur. Risk Factors for *Acinetobacter baumannii* Nosocomial Bacteremia in Critically Ill Patients: A Cohort Study. Clin Infect Dis. 2001; 33 (7): 939–946.
- [7] Vallés J, León C, Alvarez-Lerma F. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. The Spanish Collaborative Group for Infections in Intensive Care Unit of SEMIUC. Clin Infect Dis. 1997; 24: 387–95.
- [8] Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in critically ill patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA 1994; 271: 1598–1601.
- [9] Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, i sur. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. J Am Soc Nephrol. 2004; 15(2): 241–50.
- [10] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1997; 40(9): 1725.
- [11] Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, i sur. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2012; 64: 2677.
- [12] Kaw R, Gota C, Bennett A, Barnes D, Calabrese L. Lupus-related hepatitis: complication of lupus or autoimmune association? Case report and review of the literature. Dig Dis Sci. 2006; 51(4): 813–8.
- [13] Matsumoto T, Yoshimine T, Shimouchi K, i sur. The liver in systemic lupus erythematosus: pathologic analysis of 52 cases and review of Japanese autopsy registry data. Hum Pathol 1992; 23: 1151–1158.
- [14] Beisel C, Weiler-Normann C, Teufel A, Lohse A. Association of autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus: a case series and review of the literature. World J Gastroenterol. 2014; 20(35): 12662–7.
- [15] Lisa L. Maragakis, Trish M. Perl. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options. Clin Infect Dis. 2008; 46(8): 1254–1263.
- [16] Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. Clin Infect Dis 2006; 42: 692–9.
- [17] Playford EG, Craig JC, Iredell JR. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit patients: risk factors for acquisition, infection and their consequences. J Hosp Infect 2007; 65: 204–11.