

Sepsa u splenektomiranog bolesnika – prikaz bolesnika

Anita ATELJ¹⁾, dr. med., specijalizant
infektologije
Marija SANTINI²⁾, doc. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektologije

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

²⁾Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Katedra za infektologiju, Zagreb

Ključne riječi

splenektomija
sepsa
Streptococcus pneumoniae
cjepivo

Key words

splenectomy
sepsis
Streptococcus pneumoniae
vaccination

Primljeno: 2018–01–08

Received: 2018–01–08

Prihvaćeno: 2018–06–11

Accepted: 2018–06–11

Uvod

Bolesnici s asplenijom, najčešće kao posljedicom splenektomije, imaju povećan rizik za razvoj teških infekcija, uključujući fulminantnu sepsu s mogućim smrtnim ishodom. Stoga svaku vrućicu u splenektomiranih bolesnika treba smatrati sepsom te odmah započeti antimikrobnu terapiju širokog spektra. Obveza je liječnika educirati bolesnika koji će biti splenektomiran ili je već splenektomiran o mogućim teškim infekcijama, mogućnosti aktivne imunizacije protiv najčešćih patogena te pružiti savjete kako postupiti u slučaju pojave prvih znakova infekcije. Prikazujemo slučaj mladog bolesnika s posttraumatskom splenektomijom i fulminantnom pneumokoknom sepsom koji je liječen u Klinici za infektivne bolesti

Prikaz bolesnika

Asplenični bolesnici pod povećanim su rizikom za teške infekcije, uključujući sepsu najčešće uzrokovanu *S. pneumoniae*. Bolest je često fulminantnog tijeka s mortalitetom i do 50 posto. U radu je prikazan slučaj pneumokokne sepsa kod 35-godišnjeg splenektomiranog bolesnika, koja je bila praćena septičkim šokom i multiorganskom disfunkcijom, a uspješno je liječena antimikrobnim lijekovima i mjerama intenzivne medicine. Ovim prikazom želimo istaknuti koliko je u ovoj vulnerabilnoj populaciji važno rano započinjanje antimikrobne terapije kod pojave vrućice, kao i adekvatna profilaksa infekcija, koja uključuje edukaciju pacijenta o njegovom stanju, aktivnu imunizaciju i antibiotsku profilaksu.

Sepsis in a splenectomized patient – a case report

Case report

Asplenic patients are at increased risk for serious infections, including sepsis, most commonly caused by *S. pneumoniae*. Disease often has a fulminant course, with mortality rates as high as 50 percent. Here we present a case of pneumococcal sepsis in a 35-year-old asplenic patient, with septic shock and multiorgan dysfunction. The patient was successfully treated with antibiotic therapy and intensive care treatment. We tried to point out the importance of immediate antimicrobial therapy in case of fever in this vulnerable population, as well as adequate prophylaxis of infection, which includes patient education, active immunisation and antimicrobial prophylaxis.

"Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu. Ovim prikazom želimo istaknuti koliko je u ovoj vulnerabilnoj populaciji važna adekvatna imunizacija te rana antimikrobna terapija.

Prikaz bolesnika

Bolesnik star 35 godina prezentirao se prvog dana bolesti febrilitetom do 40 °C, zimicama, tresavicama, povraćanjem i kašastim stolicama. Četrnaest godina ranije splenektomiran je nakon prometne nesreće i rupture slezene. Drugi komorbiditeti nisu bili poznati. Iz epidemiološke anamneze izdvajao se podatak o kolegi s posla koji je također imao dijareju. Bolesnik je tri godine ranije cijepljen 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom. Pregledan je od strane službe hitne medicinske po-



Slika 1. Splenektomirani bolesnik s fulminantnom pneumokoknom sepsom (17 h od početka bolesti):

- a) cijanoza usnica, nosa i uški;
- b) periferna vazokonstrikcija na rukama (kapilarno punjenje >7 s);
- c) vazokonstrikcija na donjim ekstremitetima

Figure 1. Splenectomized patient with fulminant pneumococcal sepsis (17 h from disease onset):

- a) cyanosis of the lips, nose and ears
- b) peripheral vasoconstriction in the hands (capillary refill time >7 s);
- c) vasoconstriction in the lower extremities

moći kod kuće, koja mu je ordinirala simptomatsko liječenje zbog sumnje na akutnu crijevnu infekciju. Nakon nekoliko sati došlo je do pogoršanja u smislu klonulosti i pojave ljubičaste boje okrajina te je zaprimljen u županijsku bolnicu gdje je započeto liječenje ceftriaksonom. Drugog dana je premješten u Kliniku za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu sa slikom septičkog šoka, akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS), akutne renalne ozljede te znakovima diseminirane intravaskularne koagulopatije (DIK). Kod prijema vitalni parametri su bili sljedeći: Ttimp 36,4 °C, RR 95/65 mmHg, c/p 104/min, RF 28/min, spO2 bila je nemjerljiva. Bolesnik je bio bistre svijesti, nepokretan zbog opće slabosti, teško tahidispnoičan, životno ugrožen. U fizikalnom statusu zamijećena je teško marmorizirana koža, cijanotične, hladne okrajine s perifernim kapilarnim punjenjem ≥ 7 s, multipla asimetrična petehijalna krvarenja (Slika 1). Fizikalni nalaz srca, pluća i abdomena bio je uredan, kao i neurološki status. Rezultati laboratorijskih i osnovnih radioloških pretraga kod prijema navedeni su u Tablici 1. Dva seta hemokultura uzetih kod dolaska ostali su sterilni. Metodom PCR iz krvi dokazan je genom bakterije *Streptococcus pneumoniae*. Ostala obrada na moguće uzročnike infektivnih bolesti

bila je negativna. Bolesnik je liječen kombinacijom ceftriaksona i vankomicina kroz 14 dana. Stanje bolesnika je zahtijevalo primjenu vazopresora (noradrenalin kroz 6 dana), intubaciju i mehaničku ventilaciju kroz 14 dana, primjenu venovenske ekstrakorporalne oksigenacije (VV ECMO) kroz 6 dana te kontinuirano nadomještanje renalne funkcije kroz 28 dana. Tijek bolesti je bio kompliciran formiranjem gangrena na prstima stopala zbog čega je rađen debridement, a u daljnjem tijeku hospitalizacije nozokomijalnom uroinfekcijom. Bolesnik se postupno oporavio. Liječen je u intenzivnoj jedinici 33 dana te potom još 16 dana u bolnici. Otpušten na rehabilitaciju uz Karnofsky status 80 %.

Rasprava

Prikazali smo 35-godišnjeg bolesnika koji je splenektomiran 14 godina ranije zbog traumatske rupture slezene, bez drugih komorbiditeta. Kod bolesnika je molekularnom analizom dokazan *S. pneumoniae* u krvi. Radilo se o teškoj bolesti sa septičkim šokom i multiorganskom disfunkcijom koja je uspješno liječena antimikrobnim li-

Tablica 1. Laboratorijski i radiološki nalazi kod prijema**Table 1.** Laboratory and radiological findings on admission

	Nalazi kod prijema	Referentne vrijednosti		Nalazi kod prijema	Referentne vrijednosti		Nalazi kod prijema	Referentne vrijednosti
Leukociti ($\times 10^9/L$)	20,1	3,4 – 9,7	Glukoza (mmol/L)	3,1	4,4 – 6,4	PV (udio)	0,25	>0,70
Neutrofili (%)	96,3	44 – 72	Urea (mmol/L)	11,0	2,8 – 8,3	APTV (omjer)	5,00	0,8 – 1,2
Limfociti (%)	2,7	20 – 46	Kreatinin (umol/L)	285	79 – 125	Trombinsko vrijeme (s)	59,5	16 – 21
Monociti (%)	0,9	2 – 12	Na (mmol/L)	142	137 – 146	Fibrinogen (g/L)	0,8	1,8 – 3,5
Eozinofili (%)	0,0	0 – 7	K (mmol/L)	3,8	3,5 – 4,7	AT III (I)	0,35	0,75 – 1,25
Bazofili (%)	0,1	0 – 1	Cl (mmol/L)	105	97 – 108	D dimeri (mg/L)	>4,32	<0,5
Eritrociti ($\times 10^{12}/L$)	4,88	4,34 – 5,72	Bil (umol/L)	38	3 – 20	ABS art.: pH	7,184	7,35 – 7,45
Hemoglobin (g/L)	148	138 – 175	AST (U/L)	415	11 – 38	pCO ₂ (mmHg)	31,0	35 – 48
Hematokrit (%)	0,442	0,415 – 0,530	ALT (U/L)	447	12 – 48	pO ₂ (mmHg)	56,5	70 – 100
MCV (fL)	94,3	83,0 – 97,2	GGT (U/L)	111	11 – 55	HCO ₃ (mmol/L)	12,5	22 – 26
Trombociti ($\times 10^9/L$)	28	158 – 424	ALP (U/L)	85	60 – 42	BE (mmol/L)	-17	10 – 14
Prokalcitonin (ug/L)	78,26	<0,5	Laktat (mmol/L)	11,09	1,10 – 2,20	satO ₂ (%)	85,5	94 – 100
CRP (mg/L)	69	<5	LDH (U/L)	1060	<241	Urin	Prot 2+ Ketoni 2+ Nitriti neg. Sediment: 10 – 15L 20 – 30E	Neg. Neg. Neg. 0 – 5 0 – 5
RTG srca i pluća	Plućni edem u formiranju. Mogući nepotpuni infiltrati u bazama gornjih režnjeva. Nešto viši stav desne kupole ošita. Mogući incijalni izljevi bilateralno. Desno plasiran CVK u veni subklaviji, vrhom u desnom atriju.							
Ultrazvuk abdomena	Mali pleuralni izljevi i slobodna tekućina u Morrisonovom recesusu i u maloj zdjelici. Jetra slabije ehogenosti, difuzna lezija. Stanje po splenektomiji.							

jekovima (kombinacijom ceftriaksona i vankomicina zbog nemogućnosti određivanja osjetljivosti uzročnika) i mjerama intenzivne medicine. Bolesnik je prije sadašnje bolesti cijepljen samo 23-valentnim pneumokoknim polisaharidnim cjepivom (11 godina nakon splenektomije), a antimikrobna terapija je započeta 14 sati od prvih znakova bolesti. Ovaj slučaj izdvajamo iz edukativnih razloga i želimo ukazati na potrebu za primjenom empirijske antimikrobne terapije odmah po pojavi vrućice u aspleničnih bolesnika te na potrebu za njihovom aktivnom imunizacijom danas dostupnim cjepivima protiv pneumokoka (13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo i 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo), meningokoka, *Haemophilus influenzae* tipa b te virusa influence.

Slezina je najveći limfni organ u tijelu te je njezina smanjena ili odsutna funkcija povezana s povećanom učestalošću i težinom infekcija. Asplenija je najčešće posljedica splenektomije zbog traume ili liječenja hematoloških bolesti, rijetko je kongenitalno stanje, a može se raditi i o funkcionalnoj aspleniji u sklopu hematoloških, autoimunih i drugih bolesti. Imunološka je funkcija slezene produkcija protutijela te fagocitoza opsoniziranih mikroorganizama (koji se mogu ukloniti i u jetri), ali i neopsoniziranih (obično bakterija s kapsulom poput *Streptococcus pneumoniae*, koji se uklanjaju jedino u slezeni) [1].

Rizik teške infekcije u osoba s asplenijom je 50 puta veći nego u općoj populaciji [2], a mortalitet sepsa iznosi i

Tablica 2. Preporučena cjeviva za asplenične bolesnike***Table 2.** Recommended vaccinations for asplenic patients*

Cjevivo	Prije elektivne splenektomije	Nakon splenektomije
Pneumokokna cjeviva	PCV13, potom PPSV23 nakon 8 tjedana i barem 2 tjedna prije splenektomije. Druga doza PPSV23 nakon 5 godina.	PCV13 barem 2 tjedna nakon splenektomije, potom PPSV23 nakon 8 tjedana. Druga doza PPSV23 nakon 5 godina.
Hib konjugirano cjevivo	1 doza Hib konjugiranog cjeviva ako bolesnik prethodno nije cijepljen prema kalendaru.	1 doza Hib konjugiranog cjeviva ako bolesnik prethodno nije cijepljen prema kalendaru.
Meningokokna cjeviva	Za bolesnike ≥ 2 godine 1 doza MenACWY . Za djecu 2 – 23 mjeseca MenACWY-CRM (Menveo) ili Hib-MenCY-TT (MenHibrix). § Booster doza se preporuča svakih 5 godina. Ako je zadnja doza primjenjena prije 7. godine života, preporuča se booster doza nakon 3 godine, a potom svakih 5 godina.	Za bolesnike ≥ 2 godine 2 doze MenACWY s razmakom od 8 – 12 tjedana. Za djecu 2 – 23 mjeseca MenACWY-CRM(Menveo) or Hib-MenCY-TT (MenHibrix). § Booster doza se preporuča svakih 5 godina. Ako je zadnja doza primjenjena prije 7. godine života, preporuča se booster doza nakon 3 godine, a potom svakih 5 godina.
Influenca cjevivo†	Preporuča se cijepljenje svake godine (kod pacijenta sa srpastom anemijom izbjegavati živo atenuirano cjevivo)	Preporuča se cijepljenje svake godine (kod pacijenta sa srpastom anemijom izbjegavati živo atenuirano cjevivo)
<p>*Preuzeto iz Rubin LG, Schaffner W. Clinical practice. Care of the asplenic patient. N Engl J Med 2014; 371:349, prema preporukama Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)</p> <p>Hib= <i>Haemophilus influenzae</i> tipa b Hib-MenCY-TT= Hib-bivalentno meningokokno konjugirano cjevivo MenACWY= kvadrivalentno meningokokno konjugirano cjevivo MenACWY-CRM= MenACWY konjugirano sa križno reaktivnim materijalom 197 PCV13= 13-valentno pneumokokno konjugirano cjevivo PPSV23= 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjevivo § Ako se koristi MenACWY konjugirano sa difteričnim toksoidom kod osoba starijih od 2 godine preporuča se primjena barem 4 tjedna nakon završetka cijepljenja sa PCV13 † Preporučeno zbog povećanog rizika za bakterijsku pneumoniju te sepsu uzrokovanu <i>S. aureusom</i> i pneumokokom kod bolesnika s influencom</p>		

Tablica 3. Antimikrobna profilaksa i empirijska peroralna terapija u aspleničnih bolesnika**Table 3.** Antimicrobial prophylaxis and empirical oral therapy in asplenic patients

Dnevna profilaksa	Periproceduralna profilaksa	Empirijska terapija kod pojave vrućice
<p>DJECA:</p> <p>Do pete godine života ili najmanje jednu godinu nakon splenektomije: penicilin V 2 × 15mg za djecu od 2 mjeseca do 3 godine, 2 × 250mg za djecu stariju od 3 godine ili amoksicilin 2 × 10 mg/kg ili cefaleksin 2 × 250 mg ili makrolid ili TMP-SMX</p> <p>ODRASLI:</p> <p>Teško imunokompromitirani ili oni koji su već preboljeli meningokoknu sepsu: amoksicilin ili penicilin V 2 × 250 – 500 mg</p>	<p>Kod zahvata na perinazalnim sinusima i respiratornom traktu: amoksicilin 2 g (50 mg/kg) p.o. 30 – 60 minuta prije zahvata</p>	<p>koamoksiklav 2 × 1 g p.o.– 90 mg/kg u 2 doze ili cefuroksim-aksetil 2 × 500 mg p.o.– 30 mg/kg u 2 doze ili levofloksacin 1 × 750 mg p.o. ili moksifoksacin 1 × 400 mg p.o. ili gemifloksacin 1 × 320 mg p.o.</p>

do 50 %. Rizik nastanka sepsa ovisi o sljedećim čimbenicima: indikaciji za splenektomiju (najveći je u splenektomiranih zbog β -talasemije, srpaste anemije i portalne hipertenzije), dobi pacijenta u vrijeme splenektomije (djeca mlađa od 5 godina imaju veći rizik od odraslih) te o vremenu koje je proteklo od splenektomije (rizik je najveći tijekom prvih 5 godina, ali vjerojatno ostaje povišen doživotno) [3].

Najčešći uzročnik sepsa u osoba s asplenijom je *Streptococcus pneumoniae* koji se izolira u 50 – 90 % slučajeva [1]. Druge inkapsulirane bakterije su moguće, ali rijetke. *Haemophilus influenzae* tip b je danas rijedak zbog uspješnog cijepljenja [3], a *Neisseria meningitidis* je još i rjeđa, vjerojatno zbog niske incidencije u općoj populaciji. Neke studije dovode u pitanje je li splenektomija uopće povezana s većim rizikom za nastanak meningokokne bolesti [5]. Osobe s asplenijom mogu imati teške infekcije prouzročene gram-negativnim bakterijama kao što su *Capnocytophaga canimorsus* i *Bordetella holmesii* te parazitima poput babezije [3].

Klinička prezentacija sepsa u osoba s asplenijom je nespecifična, obično s kratkim prodromom, vrućicom, zimicama i tresavicama, općim algičkim sindromom, povraćanjem i proljevom. Bolest je često fulminantnog tijeka, progredira u septički šok i multiorgansku disfunkciju tijekom nekoliko sati. Obično nema lokaliziranog fokusa infekcije, no u nekim su slučajevima prisutni meningitis i pneumonija. S obzirom na navedeno, svaku vrućicu u osobe s asplenijom treba smatrati mogućom sepsom te odmah započeti antimikrobnu terapiju (vankomicin + ceftriakson; vankomicin + moksifloksacin kod alergije na betalaktame)[6]. Davanje terapije ne treba odgađati radi provođenja dijagnostičkih postupaka. Osim antibiotika, postoje istraživanja koja su pokazala korist od davanja intravenskih imunoglobulina (IVIG) u slučaju pneumokokne sepsa [7, 8]. Preporučuje se antimikrobno liječenje nastaviti kroz barem 72 sata, tj. do uvida u tijek bolesti te nalaze mikrobioloških i drugih pretraga. Ako stanje bolesnika i nalazi ne ukazuju na bakterijsku bolest, antimikrobna terapija se može prekinuti.

Prevenција sepsa u aspleničnih osoba uključuje: edukaciju pacijenta o nedostatku funkcije slezene i riziku za nastanak sepsa kako bi odmah pri pojavi vrućice zatražio liječničku pomoć, cijepljenje protiv pneumokoka, meningokoka, *H. influenzae* tip b i virusa influence (Tablica 2), antibiotsku profilaksu kod jednog dijela bolesnika (Tablica 3) te rano započinjanje empirijske antibiotske terapije kod pojave vrućice, već i prije kontakta s medicinskom službom (Tablica 3).

Cijepljenje treba dovršiti barem 14 dana prije elektivne splenektomije, pri čemu se više cjepiva može dati tijekom iste posjete liječniku, na različitim anatomskim mjestima. Ukoliko nije moguće provesti cijepljenje prije zahvata, isto se preporuča 14 dana nakon operacije [9].

Antibiotska profilaksa (Tablica 3) može se provoditi kontinuirano (kod djece do pete godine života ili najmanje jednu godinu nakon splenektomije, kod odraslih s drugim imunokompromitirajućim stanjem ili već preboljelom pneumokoknom sepsom) ili periproceduralno kod zahvata na paranazalnim sinusima i u respiratornom traktu [9], a kod pojave prvih znakova infekcije bolesnik može sam započeti s empirijskom terapijom još i prije kontakta s medicinskom službom, tj. treba imati antibiotik u tzv. "kućnoj ljekarni".

Zaključak

Asplenični bolesnici su pod povećanim rizikom od razvoja teških infekcija, uključujući sepsu. S obzirom na mogući fulminantni tijek sa smrtnim ishodom svaku vrućicu kod splenektomiranog bolesnika treba smatrati znakom sepsa te odmah započeti antibiotsku terapiju. Potrebna je edukacija bolesnika o njihovom stanju, riziku za nastanak teških infekcija, kao i edukacija liječnika te donošenje nacionalnih smjernica o postupcima i liječenju infekcija u aspleničnih bolesnika.

Literatura

- [1] Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet* 2011; 378:86.
- [2] Hansen K, Singer DB. Asplenic-hyposplenic overwhelming sepsis: postsplenectomy sepsis revisited. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4: 105–21.
- [3] Rubin LG, Schaffner W. Clinical practice. Care of the asplenic patient. *N Engl J Med* 2014; 371:349.
- [4] Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among postsplenectomy patients. *J Infect* 2001;43:182–6.
- [5] Loggie BW, Hinchey EJ. Does splenectomy predispose to meningococcal sepsis? An experimental study and clinical review. *J Pediatr Surg* 1986; 21:326.
- [6] Pasternack MS. Clinical features and management of sepsis in the asplenic patient. U: Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. Pristupljeno 2. veljače 2016.
- [7] Davidson RN, Wall RA. Prevention and management of infections in patients without a spleen. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7:657.
- [8] Nakamura K, Doi K, Okamoto K, Arai S, Ueha S, Matsushima K, et al. Specific antibody in IV immunoglobulin for postsplenectomy sepsis. *Crit Care Med* 2013; 41:e163–70.
- [9] Pasternack MS. Prevention of sepsis in the asplenic patient. U: Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. Pristupljeno 2. veljače 2016.