

Otrzymano/Submitted: 14.07.2011

© Akademia Medycyny

Śmiertelny wstrząs septyczny o piorunującym przebiegu wywołany przez zatrucie pokarmowe bakteriami *Clostridium perfringens* u 17-letniego chorego jako pierwsza manifestacja ostrej białaczki szpikowej - opis przypadku

Fulminate fatal sepsis shock due to *Clostridium perfringens* alimentary intoxication as the first presentation of acute leukemia in a 17 year-old boy - case report



Waldemar Iwańczuk, Piotr Guźniczak

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital Wojewódzki im. L. Perzyny, Kalisz
Katedra Medycyny Ratunkowej, Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa, Kalisz

Sepsa jest zespołem klinicznym, który powstaje w wyniku aktywacji uogólnionej reakcji zapalnej wywołanej przez zakażenie. Uszkodzające działanie mediatorów stanu zapalnego może manifestować się dysfunkcją jednego lub wielu narządów. Zaburzenia w sepsie przebiegają kaskadowo, od zespołu uogólnionej reakcji zapalnej do wstrząsu i zespołu niewydolności wielonarządowej. Śmiertelność we wstrząsie septycznym jest nadal wysoka i wynosi około 50% [1]. Szczególnie zagrożeni sepsą są chorzy z upośledzoną odpornością. Przebiega ona u nich bardzo dynamicznie, szybko powodując niewydolność wielonarządową, a czynnikami etiologicznymi zakażeń mogą być bakterie oportunistyczne. Sepsa jest główną przyczyną zgonów tych chorych. Bakterie z rodzaju *Clostridium*, ze względu na ich szerokie rozpowszechnienie i zdolność wytwarzania egzotoksyny, zajmują szczególne miejsce wśród możliwych patogenów w tej grupie chorych [2,3].

Prezentujemy przypadek śmiertelnego wstrząsu septycznego o piorunującym przebiegu wywołanego przez *Clostridium perfringens*. Ciężka sepsa była pierwszą manifestacją, nierozpoznaną i przebiegającą do tej pory bezobjawowo ostrej białaczki szpikowej. Chory zmarł po trzech godzinach od pojawienia się pierwszych objawów sepsy, pomimo wdrożenia obowiązujących pakietów terapeutycznych. Opisany przypadek może być interesujący ze względu na rzadko opisywane źródło zakażenia, jakim było zakażenie pokarmowe bakteriami *Clostridium perfringens*.

17-letni chory został przyjęty do OIT z powodu wstrząsu, ostrej niewydolności oddechowej i śpiączki. Choroba rozpoczęła się nagle, u w pełni zdrowego pacjenta, objawiając się silnymi, rozlanymi bólami brzucha, wymiotami, wodnistą biegunką z domieszką krwi, ciepłotą ciała podwyższoną do 37,5 °C. Chory został przyjęty do oddziału chorób zakaźnych z podejrzeniem zakaźnego zatrucia pokarmowego. Zaostrzenie bólów brzucha spowodowało było powodem wysunięcia podejrzenia ostrego zapalenia wyrostka robaczkowego, chorego przeniesiono więc do oddziału chirurgii dziecięcej.

Stan ogólny chorego w chwili przyjęcia oceniono jako dobry. W badaniu przedmiotowym stwierdzono następujące odchylenia od normy: objawy odwodnienia, wysypkę drobnopłamistą zlokalizowaną na twarzy, przyspieszoną do 120/min czynność serca, uogólnioną sinicę, powiększoną śledzionę. W czasie ok. 40 minut stan ogólny chorego dramatycznie pogorszył się. W momencie przybycia zespołu reanimacyjnego chory był w głębokiej śpiączce (GCS = 5 pkt.), stwierdzono uogólnioną sinicę, obie źrenice - o średnicy około 9 mm - nie reagowały na światło, tętno, miarowe - 43/minutę, wyczuwalne było jedynie na tętnicach szyjnych, oddech płytki i przyspieszony - do 45/min, ciśnienie tętnicze - niemierzalne. Rozpoczęto mechaniczną wentylację płuc (FIO₂ = 1,0). Przyjęto wstępne rozpoznanie wstrząsu septycznego w przebiegu bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Po przyjęciu do

OIT rozpoczęto standardową terapię: wprowadzono choremu cewnik do żyły centralnej i tętnicy promieniowej oraz dodatkowe kaniule do żył obwodowych. Równocześnie rozpoczęto przetaczanie płynów oraz podłączono wlew noradrenaliny (Leonor, Polfa) w dawce wzrastającej, uzyskując SAP 100 mm Hg oraz MAP 70 mm Hg przy dawce 0,5 µg/kg/min. W ciągu dwóch pierwszych godzin leczenia przetoczono choremu 2000 ml koloidów (Tetraspan, Braun) i 2000 ml krystaloidów (Sterofundin, Polfa Kutno), uzyskując wzrost OCŻ z 3 do 10 mm Hg. W wyniku badania krwi tętniczej, przy przyjęciu do OIT, uzyskano następujące parametry: pH = 6,9, pCO₂ = 30,2 mm Hg, paO₂ = 273,8 mm Hg (FIO₂ = 1,0), HCO₃ = 5,8 mmol/l, BE = -26,5 mmol/l, poziom mleczanów = 8 mmol/l, saturacja mieszanej krwi żyłnej pobranej z cewnika wprowadzonego do żyły głównej górnej wynosiła 65%. Wykonano nakłucie lędźwiowe i pobrano płyn mózgowo-rdzeniowy na badanie ogólne i posiew oraz krew i mocz na posiew, po czym podano dożylnie antybiotyki: piperacilina/tazobactam - 4,5 g (Tazocin, Pfizer) i metronidazol 0,5 g (Metronidasolum, Fresenius Kabi). Płyn mózgowo-rdzeniowy był klarowny, co pozwoliło wstępnie wykluczyć bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

W badaniu morfologii krwi stwierdzono poziom płytek - 17 10⁹/l, niedokrwistość: eryocyty - 2,63 10⁹/l, stężenie hemoglobiny - 8,9 g/dl, hematokryt - 27%, leukocytoza - 21,7 10⁹/l (60,8% monocytów, 16,9% limfocytów, 22,2% neutrofilów). W innych badaniach dodatkowych stwierdzono: INR = 2,53, APTT 69,1 s, czas protrombinowy 26,8 s, poziom fibrynogeny 432 mg/dl, ALAT = 14,9 IU/l, AST = 86,6 IU/l, bilirubina 0,43 mg/dl, CRP = 3,69 mg/dl, kreatynina 2,29 mg/dl, glukoza 208 mg/dl.

Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej ujawniło powiększoną śledzionę oraz obecność niewielkiej ilości płynu zlokalizowanego w okolicy wyrostka robaczkowego, wątroby i w zatoce Douglasa. Konsultujący chirurg dziecięcy wykluczył ostrą chorobę jamy brzusznej i nie zakwalifikował chorego do leczenia operacyjnego. Chirurg szczękowy i laryngolog nie wykryli ognisk zakażenia. Stan chorego nie ulegał poprawie. Zwiększono dawkę noradrenaliny do 2,0 µg/kg/min, a także rozpoczęto wlew dopaminy, stopniowo zwiększając jej dawkę do 15 µg/kg/min, podano sterydy (hydrocortisonum 100 mg). Wykonano badanie echokardiograficzne serca, które wykazało prawidłową ruchomość i budowę aparatu zastawko-

wego, prawidłową kurczliwość mięśnia sercowego (EF = 55%), brak wegetacji bakteryjnych na zastawkach i płynu w osierdziu oraz brak cech przeciążenia prawej komory serca, co pozwoliło wykluczyć sercowopochodną przyczynę wstrząsu. Na podstawie badań jamy brzusznej, głowy i klatki piersiowej wykluczono krwawienie wewnątrzczaszkowe i do jam ciała oraz obecność zbiorników płynowych sugerujących ropnie. Wykazano natomiast obecność niewielkiej ilości płynu w obu jamach opłucnowych, wokół śledziony i wątroby oraz w miednicy mniejszej, powiększoną śledzionę i niedodmę w tylnych partiach obu płuc.

W trzeciej godzinie leczenia chory przestał reagować na otrzymywane w coraz większych dawkach leki wazoaktywne (noradrenalina w dawce 2,0 µg/kg/min oraz dopamina w dawce 20 µg/kg/min) i doszło do zatrzymania krążenia w mechanizmie czynności elektrycznej bez tętna. W rozmazie krwi obwodowej chorego stwierdzono przewagę komórek blastycznych bez obecności form przejściowych (komórki blastyczne - 75%, metamielocyty - 1%, formy pałeczkowate - 2%, segmentowane - 1%, limfocyty - 21%). Z posiewów wykonanych z krwi chorego dwukrotnie wyhodowano *Clostridium perfringens*. W czasie sekcji stwierdzono rozlany obrzęk mózgu, obecność wybroczyn w moście, niewielką ilość surowiczego płynu w jamie brzusznej i w obu jamach opłucnowych, powiększoną śledzionę, pojedyncze, niewielkie nadżerki błony śluzowej jelit. W wycinkach pobranych z płuc, śledziony, wątroby oraz przewodu pokarmowego stwierdzono nacieki białaczkowe.

Według aktualnych zasad priorytetem postępowania u chorych z sepsą jest wczesne wdrożenie pakietów resuscytacyjnego i leczniczego [1]. Pierwszy z nich, obejmujący wdrożenie antybiotykoterapii oraz ustabilizowanie układu krążenia, powinien być zrealizowany w ciągu pierwszych 6 godzin, a najważniejszy jego element antybiotykoterapia powinna być rozpoczęta w pierwszej godzinie leczenia w OIT, po pobraniu materiału biologicznego na posiew. Pakiet leczniczy, w którym szczególne miejsce zajmuje identyfikacja i eliminacja ogniska zakażenia, powinien być ukończony w ciągu 12-24 godzin. Podkreśla się, że niemożność zlokalizowania lub/i kontroli potencjalnego miejsca zakażenia jest jednym z najważniejszych predyktorów niepowodzenia leczenia, podobnie jak obecność nowotworu, opóźnienie postępowania (> 24 godzin) oraz ciężki przebieg kliniczny choroby (> 15 pkt. w skali Apache II w chwili przyjęcia) [4].

Szczególna sytuacja występuje u chorych z neutropenią, u których odczyn zapalny może przebiegać gwałtownie bez wytwarzania ognisk ropnych, co często przekłada się na obraz kliniczny „pierwotnej bakteriemii z niedającym się określić punktem wyjścia” [5]. W tej grupie chorych przebieg sepsy może być nietypowy.

Większość z powyższych okoliczności i niekorzystnych rokowniczo czynników wystąpiła w opisanym przypadku, a piorunujący przebieg choroby sprawił, że wiele istotnych dla rozpoznania i leczenia faktów (wyniki rozmazu krwi, posiewów krwi, szczegółowy wywiad diagnostyczny) była początkowo nieznana. Rozpoznanie sepsy postawiono, pomimo że nie znaleziono w wykonanych badaniach obrazowych ogniska infekcji.

Mamy prawo przypuszczać, że u chorego przyczyną wstrząsu septycznego była egzotoksyna *Clostridium perfringens*, a wrotami zakażenia był przewód pokarmowy. Świadczą o tym objawy kliniczne oraz wyniki posiewów krwi. Okres wylęgania zakaźnego zatrucia pokarmowego bakteriami z rodzaju *Clostridium perfringens* wynosi 6-24 godzin, najczęściej 8-12 godzin, po czym pojawiają się silne bóle brzucha o charakterze kolkowym z towarzyszącymi wymiotami i wodnistą biegunką z niewielką domieszką krwi, a ciepłota ciała jest tylko nieznacznie podwyższona. Identyczny obraz kliniczny wystąpił w prezentowanym przypadku.

Ponadto dokładna analiza okoliczności zachorowania wykazała, że matka chorego miała podobne dolegliwości, co znacznie uprawdopodobnia to przypuszczenie i pozwala sądzić, że istniało wspólne źródło intoksykacji. Jest nim zwykle zanieczyszczenie produktów spożywczych przetrwalnikami laseczki zgorzeli. Przetwalniki są odporne na wysoką temperaturę i dzięki temu mogą przeżyć w procesie nieprawidłowego przygotowywania żywności (np. sporządzane sposobem domowym konserwy mięsne). W jelicie dochodzi do przekształcania przetrwalników w formy wegetatywne. Czynnikiem powodującym zatrucie pokarmowe są enterotoksyny α i β uwalniane w jelicie. Enterotoksyna α (wytwarzana przez typ A i C *Clostridium perfringens* – egzotoksyna o masie 308 kDa), ma zdolność hemolizy, niszczenia białek krwi, płytek krwi, komórek śródbłonka i śluzówki jelit, a niekiedy powoduje także uszkodzenie hepatocytów. Enterotoksyna α wywołuje gwałtownie przebiegające, lecz samoograniczające się i ustępujące samoistnie po kilkunastu godzinach zatrucie pokarmowe. Rzadką

postacią choroby, występującą głównie w krajach afrykańskich, jest martwicze zapalenie jelit, wywołane przez enterotoksynę β o masie 270 kDa, produkowaną przez typ C *Clostridium perfringens* [2,3].

Diagnostyka mikrobiologiczna tych zakażeń jest utrudniona przez fakt bytowania w przewodzie pokarmowym człowieka bakterii z rodzaju *Clostridium*, stąd też decydujące jest badanie ilościowe. George i wsp. oceniają częstość występowania *C. septicum* i *perfringens* na podstawie dodatnich wyników posiewów kału na 2,8% populacji dorosłych [6]. Wartość diagnostyczną ma wykazanie ponad 1 miliona bakterii w gramie kału w czasie 48 godzin od początku zachorowania, co wskazuje na zatrucie pokarmowe. Jednak dopiero wykrycie metodą RPLA (reverse passive latex agglutination) enterotoksyny α w stężeniu > 2 ng/ml pozwala je rozpoznać z całkowitą pewnością [3].

Zakażenie bakteriami z rodzaju *Clostridium* nie jest dominującym czynnikiem etiologicznym sepsy. W pracy Rechnera i wsp. oceniano obecność tych bakterii w ponad 63000 próbek krwi pobranych od 46 000 chorych z podejrzeniem sepsy, wynik był pozytywny zaledwie u 46 pacjentów (0,03% przebadanej populacji), z czego u większości chorych źródłem bakteriemii były: potwierdzone zakażenie wewnątrzbrzuszne, zapalenie powięzi, tkanek miękkich okolicy krocza (zgorzel Fourniera) i zakażenia przyranne [7].

Zakaźne zatrucie pokarmowe bakteriami z rodzaju *Clostridium perfringens* tylko w szczególnych sytuacjach prowadzi do sepsy. W prezentowanym przypadku wystąpiła koincydencja dwóch niekorzystnych zdarzeń. Były to: wzrost przepuszczalności bariery jelitowej i spadek odporności. Nacieczenie naczyń krążenia jelitowego przez komórki nowotworowe powoduje uszkodzenie włóściwek i wzrost lepkości krwi. Do niepożądanych zmian w mikrokrążeniu jelitowym dochodzi także wskutek małopłytkowości i zaburzeń krzepnięcia, co predysponuje do powstawania nadżerek. Wzrost zużycia tlenu przez komórki blastyczne jest także uważany za czynnik pośrednio ułatwiający wzrost bakterii w warunkach względnie beztlenowych. Z kolei neutropenia jest jednym z najważniejszych czynników predysponujących do zakażenia.

Podkreśla się, że piorunująca postać zakażenia bakteriami rodzaju *Clostridium* powinna być dla klinicystów swojego rodzaju wskaźnikiem chorób, najczęściej nowotworowych, przebiegających ze spadkiem odporności [8,9]. Szczególne miejsce wśród nich zajmuje ostra białaczka, gdyż w tej grupie chorych

miejszem inwazji może być, niegroźna w warunkach fizjologicznych, miejscowa infekcja, przebieg sepsy jest bardzo dynamiczny i obciążony dużą śmiertelnością. W większości tych przypadków trudno wykryć pierwotną lokalizację zakażenia, a choroba może przebiegać pod maską „gorączki nieznanego pochodzenia”. Świadczą o tym przykłady z piśmiennictwa.

Analiza 136 przypadków bakteriemii wywołanych tymi drobnoustrojami (*Clostridium perfringens*, *Clostridium septicum*) u dorosłych z rozpoznaniem nowotworem wykazała, że u 54 chorych (40%) zakażenie powstało na tle choroby rozrostowej układu biało-krwinkowego i chłonnego, wśród których aż 77% stanowiła ostra białaczka [8]. U 1/3 chorych z białaczką nie znaleziono pierwotnego ogniska zakażenia. Przebieg choroby w tej grupie był bardzo gwałtowny, a śmiertelność wyniosła 80%. 25% chorych z ostrą białaczką zmarło przed upływem 2 dni od pojawienia się pierwszych objawów zakażenia, wstrząs septyczny wystąpił u prawie 60% tych chorych i był obciążony 90% śmiertelnością. Co istotne tylko jednokrotnie obserwowano obraz kliniczny charakterystyczny dla zatrucia pokarmowego.

U pozostałych chorych z wykrytym nowotworem punktem wyjścia infekcji były zmiany martwicze w obrębie guzów nowotworowych, ropnie wewnątrzbrzuszne związane z perforacją jelita, ropnie powłok, opłucnej oraz przetoki przewodu pokarmowego. W tej

grupie chorych u 75% przypadków zlokalizowano miejsce zakażenia, co umożliwiło jego chirurgiczną kontrolę. Pomimo tego 44% chorych zmarło przed upływem 30 dni. Wstrząs septyczny wystąpił u 38% chorych i był związany z 78% śmiertelnością.

Podobne wyniki uzyskano w populacji dziecięcej. Smith-Slatas analizując zakażenia bakteriami rodzaju *Clostridium* u 47 dzieci, stwierdza, że u 23 z nich rozpoznano proces nowotworowy, w tym u 18 ostrą białaczkę [9]. Śmiertelność w tej grupie wyniosła 78%. Przeżyło troje dzieci, u których chirurgicznie zaopatrzone ognisko zakażenia, wykonując drenaż ropni wewnątrzbrzusznych i resekcję fragmentu jelita.

Autorzy cytowanych prac dochodzą do wniosku, że u chorych z białaczką sepsa wywołana przez bakterie z rodzaju *Clostridium* wiąże się z fatalnym rokowaniem, co także potwierdza prezentowany przypadek.

Adres do korespondencji:

Waldemar Iwańczuk
Szpital Wojewódzki im. L. Perzyny w Kaliszu
Oddział Intensywnej Terapii
ul. Poznańska 79, 62-800 Kalisz
☎ (+48 62) 757 90 00
✉ iwanczuk.waldemar@gazeta.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-73.
- Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. *Manual of clinical microbiology*. 6th edition. Washington, DC: ASM Press 1995.
- Ackermann G. Zakażenia przewodu pokarmowego. W: Ackermann G, Dürrbeck A, Gerber M, Handrich W, Hiller R, Hoheisel G, i wsp. *Antybiotyki i środki przeciwwgrzybiczne, substancje, obrazy kliniczne, leczenie*. Wrocław: Med Pharma; 2009.
- Solomkin J.S, Mazurski J.E, Bradley J.S, Rodvold K.A et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection In adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2010;50:133-64.
- Juszczak J, Samet A. *Posocznica* Gdańsk: Via Medica; 2006.
- George WL, Finegold SM. *Clostridia in the human gastrointestinal flora*. CRC Press 1985:1-37.
- Rechner P, Agger W, Mruz K, Cogbill T. Clinical Features of Clostridial Bacteriemia: A Review from a Rural Area. *Clinical Infectious Diseases* 2001;33:349-53.
- Bodej G, Rodriguez S, Fainstein V, Elting E. Clostridial Bacteriemia in Cancer Patients. A 12 -Year Experience. *Cancer* 1991;67:1928-42.
- Smith-Slatas C, Bourque M, Salazar J. Clostridium septicum Infections in Children: A Case Report of the Review of the Literature. *Pediatrics* 2006;117:796-804.