

Upozornění na nebezpečí invazivních infekcí u splenektomovaných pacientů. Zkušenosti z FN Brno 2011

P. Polák¹, M. Freibergrová¹, P. Husa¹, P. Šlesinger¹, R. Svoboda¹, J. Stašek², L. Frola³, C. Macháček³

¹ Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

² Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc.

³ Ústav patologie Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Josef Feit, CSc.

Souhrn: Syndrom fulminantní sepse splenektomovaných (angl. overwhelming postsplenectomy infection – OPSI) je obávanou a často fatální infekční komplikací u pacientů po splenektomii. Riziko rozvoje syndromu fulminantní sepse splenektomovaných je u těchto jedinců doživotní a během života se nesnižuje. Mezi typické původce patří opouzdřené bakterie (např. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* skupiny b a *Neisseria meningitidis*). Vzhledem k vysoké mortalitě syndromu fulminantní sepse splenektomovaných je nezbytné pacienty v riziku správně edukovat a provést u nich vakcinaci proti výše zmíněným bakteriím. Autoři předkládají kazuistiky 3 splenektomovaných pacientů, kteří byli v roce 2011 hospitalizováni ve Fakultní nemocnici Brno s invazivním pneumokokovým onemocněním.

Klíčová slova: splenektomie – OPSI syndrom – vakcinace – pneumokok

Warning about risk of invasive infections in splenectomized patients. Experiences from University Hospital Brno, Czech Republic, in 2011

Summary: Syndrome of fulminant sepsis in splenectomized (overwhelming postsplenectomy infection – OPSI) is feared and often fatal infectious complication in patients after splenectomy. The risk of syndrome of fulminant sepsis in splenectomized in these persons persists lifelong and doesn't diminish during the time. Etiologically, encapsulated bacterias like *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* group b and *Neisseria meningitidis* are involved. As the mortality of syndrome of fulminant sepsis in splenectomized is very high, it is indispensable to educate and vaccinate persons in risk. The authors present case reports of three splenectomized patients who were hospitalized for invasive pneumococcal infection in the University Hospital Brno, Czech Republic, in 2011.

Key words: splenectomy – OPSI syndrome – vaccination – pneumococcus

Úvod

Slezina je největší sekundární lymfatický orgán lidského těla, který je nepostradatelnou složkou imunitního systému [1]. Syndrom fulminantní sepse splenektomovaných (overwhelming postsplenectomy infection – OPSI) byl poprvé popsán v roce 1952 a jeho prevalence se odhaduje na 2–5 případů/1 000 splenektomovaných/rok [2–4]. Mortalita během prvních hodin onemocnění dosahuje 40–80 % [4–9]. Autoři uvádějí 3 kazuistiky invazivního pneumokokového onemocnění u jinak zdravých, splenektomovaných pacientů.

Kazuistika 1

31letý pacient s anamnézou splenektomie po traumatu ve věku 16 let byl

původně přijat ve spádové nemocnici pro akutně vzniklou kvantitativní poruchu vědomí. Z nepřímé anamnézy vyplýval údaj o 2 dny trvající celkové slabosti a pocitu nachlazení a rýmy, kvůli kterým přestal pacient docházet do práce. Laboratorně byla přítomna výrazná leukocytóza $26 \times 10^9/l$ s absolutní i relativní neutrofilii a extrémní trombocytopenie $25 \times 10^9/l$, hladina C-reaktivního proteinu dosahovala 441 mg/l, koagulační časy (INR, aPTT) byly v referenčním rozmezí. Vyšetření mozku výpočetní tomografií (computed tomography – CT) prokázalo subtotální zastření maxilárních dutin. V mozkomíšním moku byl purulentní nálezn (polynukleárů $312/mm^3$, mononukleárů $1/mm^3$, hypoglykorrhachie 0,04 mmol/l, proteinorrhachie

4,54 g/l, laktát 18,8 mmol/l), kultivačně byl v likvoru zjištěn *Streptococcus pneumoniae*. Totožný kmen byl zachycen i v hemokulturách a vykazoval všeobecně zchovalou citlivost k antibiotikům. Byla zahájena terapie cefotaximem ve zvyklých dávkách 12 g/den s přechodným klinickým zlepšením stavu. Posléze se rozvinul sopor, re-labovaly febrilie, nově vznikla paréza n. abducens vpravo a pravostranná spastická hemiparéza a sekundární epilepsie. Pacient byl urgentně přeložen na jednotku intenzivní péče Kliniky infekčních chorob LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice (JIP-KICH FN a LF MU Brno). Pro rozvoj dechové i oběhové nestability byla zahájena umělá plicní ventilace a kontinuální aplikace vazopresorů. Bradykardie při

edému mozku si vyžádala dočasnou zevní kardiostimulaci. Po 14 dnech terapie cefotaximem se stav progresivně horšil – rozvinula se anizokorie, v likvoru přetrvával purulentní nález (mononukleárů 160/mm³, polynukleárů 850/mm³, proteinorhachie 1,85 g/l, glykorhachie 2,6 mmol/l při glykemii 17,7 mmol/l a zvýšená hladina laktátu v likvoru 6,6 mmol/l), kultura nebyly v likvoru zachyceny žádné bakterie. Terapie byla změněna na chloramfenikol v dávce 12 g/den. Navzdory maximální léčbě pacient po celkem 33 dnech hospitalizace umírá. Při patologicko-anatomické pitvě byla zjištěna purulentní meningoencefalitida s mnohočetnými encefalomalatickými ložisky v mozkových hemisférách, v mezencefalu a v mozkovém kmeni a temporální herniace mozku. Ve zdravotnické dokumentaci nebyl nalezen údaj o případném očkování.

Kazuistika 2

21letá pacientka po splenektomii ve věku 12 let z hematologické indikace (idiopatická trombocytopenická purpura) byla přeložena na KICH z interního oddělení spádové nemocnice pro purulentní meningitidu. Dva dny před rozvojem soporózního stavu pacientka udávala celkovou slabost a pocit vyčerpání, bolesti břicha, průjem a horečky. Laboratorně byla výrazná elevace parametrů zánětu (prokalcitonin 12 ng/l, C-reaktivní protein 383 mg/l, leukocy-

tóza $89 \times 10^9/l$) a příznaky diseminované intravaskulární koagulace (D-dimery 89 mg/l, INR 2,17, aktivovaný parciální trombinový čas aPTT 17,8 s, antitrombin III 59 %, fibrinogen 5 g/l). V likvoru byl purulentní nález (polynukleárů 16 500/mm³, mononukleárů 500/mm³, glykorhachie 0,0 mmol/l při glykemii 6,9 mmol/l a hyperproteinorhachie 1,66 g/l), aglutinační metoda k detekci *Streptococcus pneumoniae* byla pozitivní. Byla zahájena terapie cefotaximem v dávce 12 g/den, podpůrná a hematologická terapie. Klinicky i laboratorně se stav během 12 dnů léčby upravil, k doléčení byla pacientka předána zpět do místa bydliště. Retrospektivně bylo zjištěno, že pacientka byla jednorázově očkována polyvalentní pneumokokovou vakcínou 7 let před rozvojem onemocnění.

Kazuistika 3

39letý muž s anamnézou splenektomie po traumatu v 19 letech se dostavil na chirurgickou ambulanci FN Brno pro den trvající bolesti v pravém hypochondriu, horečky až 40 °C, doprovázené zimnicemi a třesavkami. Udával přechozené nachlazení v posledním týdnu. Laboratorně byla nápadná elevace parametrů zánětu (neutrofilní leukocytóza $15,8 \times 10^9/l$, C-reaktivní protein 88 mg/l), incipientní renální insuficience s metabolickou acidózou a rozvoj diseminované intravaskulární koagulace (INR 2,44, aktivovaný parciální

trombinový čas 134 s, antitrombin III 53 %, fibrinogen 1 g/l). Hladina prokalcitoninu v séru dosahovala 100 ng/l. Ještě během ambulantního vyšetřování došlo k rozvoji dechové tísně, hypotenze a ke kožním krvácivým projevům. Pacient byl urgentně přijat na interní jednotku intenzivní péče, odkud byl vzápětí pro rozvoj multiorgánové insuficience přeložen na Kliniku anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (KARIM). Navzdory kombinované širokospektré antibiotické léčbě (cefotaxim, ciprofloxacin, linezolid) a maximální podpůrné terapii (umělá plicní ventilace, volumexpanze za invazivního hemodynamického monitorování, vazopresory, inotropika včetně levosimendanu, kontinuální eliminační metoda) pacient následující den umírá pod obrazem refrakterního septického šoku s multiorgánovým selháním. Při patologicko-anatomické pitvě byla následně zjištěna oboustranná pneumokoková pneumonie a sepse. Údaj o případném předchozím očkování nebyl dostupný.

Diskuze

Výše uvedené kazuistiky odrážejí skutečnost, že péče o pacienty se zaniklou či porušenou funkcí sleziny není dostatečná [4–7,10,11]. V naprosté většině případů se jedná o jinak zdravé mladé jedince. Syndrom fulminantní sepse u splenektomovaných je znám svým extrémně rychlým průběhem a dramatic-

Tab. 1. Edukace a vakcinace pacientů s porušenou či zaniklou funkcí sleziny.

Edukace pacienta	• neporanit se a nebýt poraněn (zvláště nebýt pokousán zvířaty) • jakékoli (i drobné) poranění ihned dezinfikovat • vyhýbat se evidentně nemocným lidem a velkým kolektivům • před cestou do zahraničí konzultovat lékaře cestovní medicíny (riziko těžkého průběhu malárie a babesiózy) • při horečce nad 38 °C neprodleně kontaktovat praktického lékaře, případně zahájit samoléčbu antibiotiky (viz text)
Vakcinace pacienta	• polyvalentní pneumokoková vakcína (např. Pneumo 23®, Prevenar 13®, Synflorix®) – přeočkování po 5 letech • meningokoková polysacharidová vakcína (např. Meningococcal A+C®, Menjugate®), monovalentní vakcína (Neisvac-C®) nebo tetravalentní vakcína (Menveo®) – přeočkování po 3 letech • vakcína proti <i>Haemophilus influenzae</i> sk. b (Act-Hib®, Hiberix®) – t.č. v ČR jen na zvláštní objednání, přeočkování po 3 letech • pravidelné očkování proti chřipce včetně pandemického kmene • pravidelné přeočkování proti tetanu • vhodné očkování proti virovým hepatitidám A, B

kou mortalitou (až 80 % během 4–6 hod od prvních příznaků) [3,4,6,10,11]. Primární zdroj infekce (u pneumokokové infekce očekávaná otitida, sinusitida či infekce dolních cest dýchacích) nemusí být u splenektomovaných přítomen a onemocnění zpravidla probíhá pod obrazem akutního diseminovaného onemocnění. První příznaky rozvíjejícího se OPSI syndromu mohou být diskrétní: pocit slabosti, suchý kašel, mírná enteritida, bolesti kloubů a svalů apod. Horečka nad 38 °C je vždy alarmující příznak. Při podezření na OPSI syndrom je zásadní včasná aplikace baktericidního antibiotika (léky volby jsou aminopeniciliny nebo cefalosporiny II.–III. generace ve vysokých dávkách) [5,12].

Nejdůležitější je však prevence OPSI syndromu. Ta spočívá v edukaci pacienta, v jeho vakcinaci a případně včasné antibiotické terapii (tab. 1) [4–6,8,9,12–14]. Je-li to možné, měla by aplikace vakcín proti opouzdřeným patogenům (pneumokok, meningokok a *Haemophilus influenzae* skupiny b) proběhnout alespoň 14 dnů před splenektomií (v horším případě pak co nejdříve po operačním výkonu) [13–15]. Veškerá provedená očkování je nutno důsledně dokumentovat (název a druh vakcíny, číslo šarže, datum očkování a datum plánovaného přeočkování). Ani řádně provedená vakcinace nezaručuje definitivní ochranu pacienta (může být infikován jiným sérotypem *Streptococcus pneumoniae* nebo se nemusí vytvořit protektivní titr protilátek) [8,13,14].

Pacient by měl být vybaven 1 balením širokospektrého antibiotika (zpravidla amoxicilin/klavulanát) a v případě, že nemá možnost vyhledat lékaře do 2 hod od rozvoje horečky, je oprávněn užít 1 dávku antibiotika a následně co nejrychleji vyhledat lékařskou pomoc [12–14].

Názory na dlouhodobou antibiotickou profylaxi se celosvětově různí a v poslední době je od jejího systematického použití upouštěno – v retrospektivních studiích nebyl prokázán jednoznačný benefit, adherence pacientů nebyla dostatečná a spíše narůstají obavy z indukce bakteriální rezistence k antibiotikům v komunitě. Dalším podstatným rizikem je i rozvoj pseudomembranózní kolitidy způsobené *Clostridium difficile*. Z tohoto důvodu je dlouhodobá antibiotická profylaxe v dnešní době indikována především u dětí, a to alespoň do 5 let věku (a současně alespoň 2 roky po splenektomii). Důvodem je omezená schopnost imunitního systému reagovat na polysacharidové antigeny patogenů. U dospělých se dlouhodobá antibiotická profylaxe podává jen zvláště ohroženým jedincům [16]. V této indikaci lze použít fenoxymetylpenicilin-V (500 mg po 12 hod), cefuroxim – axetil (500 mg 1krát denně) nebo trimetoprim/sulfametoxazol (960 mg 1krát denně) [17]. Péči o splenektomované pacienty v ČR zpravidla zajišťují infekcologická pracoviště.

Závěr

Opakovaný výskyt pneumokokové sepsy u splenektomovaných pacientů v posledním roce ve FN Brno je varovný a neuspokojivý [18]. Splenektomovaný pacient by měl u lékařů jakékoli odbornosti vzbudit zvýšenou pozornost: měl by být překontrolován stav vakcinace i edukace pacienta. Precizní vedení zdravotnické dokumentace je zcela nezbytné. Pouze uvědomělý aktivní lékař může alespoň zčásti zabránit tragédii, kterou OPSI syndrom bezesporu představuje.

Literatura

1. Cameron PU, Jones P, Gorniak M et al. Splenectomy associated changes in IgM memory B cells in an adult spleen registry cohort. *PLoS One* 2011; 6: e23164.

2. de Porto AP, Lammers AJ, Bennink RJ et al. Assessment of splenic function. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 1465–1473.
3. Shumacker HB, King H. Splenic studies. *AMA Arch Surg* 1952; 65: 499–510.
4. Coignard-Biehler H, Lanternier F, de Montalembert M et al. Infections in splenectomized patient. *Rev Prat* 2008; 58: 2209–2214.
5. Hasse B, Moll C, Oehy K et al. Anti-infectious prophylaxis after splenectomy: current practice in an eastern region of Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 291–296.
6. Lammers AJ, Veninga D, Lombarts MJ et al. Management of post-splenectomy patients in the Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 399–405.
7. Gruntová I, Janoušek S, Pařízková R et al. Naše zkušenosti s prevencí infekcí u pacientů po splenektomii. *Klin Mikrobiol Inf Lek* 2005; 11: 51–55.
8. Ráčil Z. Infekční komplikace a jejich prevence u dospělých pacientů s funkčním hyposplenismem a po splenektomii. *Postgrad Med* 2004; 6: 7–15.
9. Polák P, Šlesinger P, Pařízková R et al. Asplenní pacient: odpovědnost nás všech. *Prakt Lek* 2010; 90: 396–397.
10. Wilkes A, Wills V, Smith S. Patient knowledge of the risks of post-splenectomy sepsis. *ANZ J Surg* 2008; 78: 867–870.
11. Coignard-Biehler H, Lanternier F, Hot A et al. Adherence to preventive measures after splenectomy in the hospital setting and in the community. *J Infect Public Health* 2001; 4: 187–194.
12. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet* 2011; 378: 86–97.
13. Ráčil Z. Prevence septických stavů u dospělých pacientů s funkčním hyposplenismem a po splenektomii. *Vnitř Léč* 2001; 47: 781–789.
14. Harji DP, Jaunoo SS, Mistry P et al. Immunoprophylaxis in asplenic patients. *Int J Surg* 2009; 7: 421–423.
15. Dvořáková A, Maďar R. Prevence pneumokokových infekcí u dospělých osob. *Ockov Cest Med* 2010; 1: 18–19.
16. Kaplinsky C, Spier Z. Post-splenectomy antibiotic prophylaxis – unfinished story: to treat or not to treat? *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47 (Suppl 5): 740–741.
17. Jones P, Leder K, Woolley I et al. Postsplenectomy infection – strategies for prevention in general practice. *Aust Fam Physician* 2010; 39: 383–386.
18. Svoboda R. Nakupení úmrtí postsplenektomovaných osob a možná prevence. *Bulletin Sdružení praktických lékařů ČR* 2011; 4.

MUDr. Pavel Polák

www.fnbrno.cz

e-mail: pavel.polak@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 27. 2. 2012

Přijato po recenzi: 13. 4. 2012