

## S.I.R.S.

### και δείκτες

### διάγνωσης - πρόγνωσης του

**Ε. Παναγιωτάκη-Γατσούλη, Διευθύντρια  
Μικροβιολογικού Τμήματος Γ.Ν.Ν.Κέρκυρας.**

Κοινά αποδεκτό είναι ότι η σήψη και τα επακόλουθά της είναι μείζον Ιατρικό πρόβλημα.

Το 1992 εισήχθη η έννοια του Συνδρόμου της Συστηματικής Φλεγμονώδους Απόκρισης, με κλινικοεργαστηριακά κριτήρια (SIRS) και με διαβαθμισμένες κλινικές εκδηλώσεις αυξανόμενης βαρύτητας.

Σημαντικοί δείκτες, όπως η Προκαλτσιτονίνη (PCT) και οι κυτοκίνες (TNF, IL-6, IL-8, IL-10) βοηθούν στη διάγνωση, παρακολούθηση και πρόγνωση της βαρύτητας του Συνδρόμου.

#### Ορισμοί:

**ΦΛΕΓΜΟΝΗ:** Είναι η είσοδος μικροοργανισμών στον οργανισμό του ανθρώπου.

**ΛΟΙΜΩΞΗ:** Είναι η είσοδος μικροβίων που προκαλεί σημεία νόσου.

**ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ:** Είναι η είσοδος των μικροοργανισμών στην κυκλοφορία του αίματος.

**S.I.R.S. (SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROM):** Είναι το Σύνδρομο της συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης του οργανισμού.

Για να υπάρχει το Σύνδρομο αυτό πρέπει να πληρούνται τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω κριτήρια:

- Θερμοκρασία σώματος  $>38\text{ο C}$  ή  $<36\text{ο C}$ .
- Καρδιακοί παλμοί  $>90$  ανά λεπτό
- Αναπνοές  $>20$  ανά λεπτό (ή  $\text{CO}_2 < 32\text{torr}$ )
- Λευκά αιμοσφαίρια  $> 12000/\text{mm}^3$ , ή  $< 4000/\text{mm}^3$  ή  $> 10\%$  άωρες μορφές.

**ΣΗΨΗ:** Είναι το S.I.R.S. σχετιζόμενο με αποδεδειγμένη φλεγμονή (θετική καλλιέργεια) (ACCP/SCCM 1992)

**ΒΑΡΙΑ ΣΗΨΗ:** Είναι τα συμπτώματα της σήψης και οργανική δυσλειτουργία και Υπόταση  $<90$  mm Hg και φαινόμενα γαλακτικής οξειδωσης, ολιγουρίας, συμπτωμάτων από το Κ.Ν.Σ. και εκδηλώσεις από άλλα όργανα.

**ΣΗΠΤΙΚΟ SHOCK:** Είναι η κατάσταση σήψης ή βαριάς σήψης που συνοδεύεται από Υπόταση  $<60$  mm Hg και δυσλειτουργικά φαινόμενα, όπως στη βαριά σήψη (ACCP/SCCM 1992)

Πηγή Σήψης κατά κύριο λόγο θεωρείται το Ουροποιητικό και το Αναπνευστικό Σύστημα, το περιτόναιο, το δέρμα και τα μαλακά μόρια και τέλος το Κ.Ν.Σ.

Η πηγή της φλεγμονής παίζει πολύ σπουδαίο ρόλο στην κλινική έκβαση. Η βαριά σήψη εμφανίζεται να έχει σχέση περισσότερο με ασθενείς που παρουσίασαν νοσοκομειακή πνευμονία. Μέσης βαρύτητας σήψη εμφανίζουν ασθενείς με περιτονίτιδα και πολυμικροβιακή βακτηριαμία ενώ ασθενείς με φλεβοκαθετήρες ή ουροκαθετήρα διατρέχουν μικρότερο κίνδυνο να αναπτύξουν σηπτικό shock.

Το σηπτικό shock είναι η πλέον συνήθης αιτία

θανάτου στις μονάδες εντατικής θεραπείας. Τα όρια θνητότητας κυμαίνονται από 16% στους ασθενείς με σήψη στο 40-60% στους ασθενείς με σηπτικό shock. Αιτία του θανάτου είναι η ανεπάρκεια των οργάνων. Γενικά "3 όργανα για 3 ημέρες που δεν πήραν μπροστά σημαίνουν θάνατο".

Η θνητότητα είναι πιο συχνή στους άνδρες και αυτό οφείλεται, σύμφωνα με τελευταίες μελέτες σε γονιδιακή προδιάθεση με την πρωτεΐνη LBP στη θέση 98 αντί της γλυκίνης. Μεγαλύτερη πιθανότητα σήψης εμφανίζεται στην ανοσοκαταστολή - ουδετεροπενία, στη νοσηλεία στη Μ.Ε.Θ., από τη χρήση των διαφόρων καθετήρων στις διάφορες προθέσεις ή λόγω ηλικίας, για τους άνδρες πάνω από 40, για τις γυναίκες 20-45 ετών.

Μικροοργανισμοί που ευθύνονται για το σηπτικό shock μπορεί να είναι διάφοροι ιοί και μύκητες, όμως τα πλέον συνήθη αίτια είναι οι βακτηριακές λοιμώξεις. Η προέλευσή τους είναι είτε εξωγενής, είτε ενδογενής.

Από την άλλη πλευρά δεν είναι πάντα απαραίτητο να υπάρχει βακτηριαιμία για την ανάπτυξη του σηπτικού shock. Μόλις 30-50% των ασθενών με σήψη έχουν θετικές αιμοκαλλιέργειες

#### Άλλα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά

Στα αίτια που προκαλούν S.I.R.S., σήψη... υπάρχουν επιδημιολογικές διαφορές ανάλογα με τη γεωγραφική θέση του τόπου ή με τις ομάδες των ασθενών, όπου συμβαίνουν αυτά, όπως και το ποσοστό θνητότητας διαφέρει ανά χώρα και ανά ομάδα ασθενών. Μεγαλύτερη συχνότητα θανάτου παρατηρείται στα Gram(-) καθώς και στους Νοσοκομειακούς ασθενείς συγκριτικά με τους ασθενείς από την κοινότητα.

Στις Η.Π.Α. επικρατέστεροι μικροοργανισμοί είναι οι Gram(+) κόκκοι σε ποσοστό απομόνωσης 39%, με πρώτο τον *St. Aureus*, μετά τον *St. Epidermidis*, ακολουθεί ο *Εντερόκοκκος* και ο *Πνευμονιόκοκκος*.

Στην Ευρώπη επικρατούν οι Gram(+) κόκκοι σε διαφορετικό ποσοστό απομόνωσης, 52,9% και η σειρά συχνότητας απομόνωσης των μικροοργανισμών είναι διαφορετική με πρώτο το *St. Aureus*, δεύτερη την *E. Coli*, στη συνέχεια ο *Επιδερμικός Σταφυλόκοκκος* και οι λοιποί *coagulase αρνητικοί Σταφυλόκοκκοι*, ο *Πνευμονιόκοκκος*, η *Ψευδομονάδα*, η *Κλεμψιέλα* και η *Candida*.

Στα νεογέννητα αιτίες σηψαιμίας είναι συχνότερα ο *Strept. Agalactiae* (Group B) και η *E.Coli*.

Στον παιδικό πληθυσμό αιτίες σηψαιμίας είναι συχνότερα απομονούμενοι οι *Πνευμονιόκοκκοι*, ο *Μηνιγκιδιόκοκκος* ή ο παθογόνος *Σταφυλόκοκκος*. Η σήψη από *Αιμόφιλο* έχει γίνει πλέον σπάνια λόγω του εμβολιασμού των παιδιών με το *Hib* εμβόλιο.

Στους ηλικιωμένους η σήψη εμφανίζεται συχνότερα λόγω της μειωμένης τους φυσικής αντίστασης και συχνά παρουσιάζουν άτυπη, μη ειδική εικόνα σήψης.

Μικροβιαμίες από *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* ή πολυανθεκτικό *Enterococcus faecium* ενέχονται στην αυξημένη πιθανότητα θανάτου.

Στους ανοσοκαταστελμένους ασθενείς ενέχονται πλήθος βακτηρίων και μυκήτων για τη σήψη και το shock.

Γενικά, 300000-500000 σηπτικοί ασθενείς διαγιγνώσκονται ανά έτος, shock αναπτύσσεται στο 40% περίπου από τους σηπτικούς ασθενείς και η θνητότητα αυξήθηκε κατά 82,6% μέσα σε 18 χρόνια, από το 1979 στο 1997.

#### Παθογένεση

Η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση δημιουργείται από τα διάφορα προϊόντα που παράγουν οι μικροοργανισμοί, όπως οι εξωτοξίνες, οι ενδοτοξίνες, υπεραντιγόνα και ένζυμα. Συγκεκριμένα,

A) τα Gram(-) βακτηρίδια παράγουν ενδοτοξίνες, πεπτιδία, εξωτοξίνες και πρωτεάσες.

B) τα Gram(+) βακτήρια παράγουν εξωτοξίνες, υπεραντιγόνα, ενδοτοξίνες, αιμολυσίνες και πεπτιδογλυκάνες.

Γ) οι μύκητες δρουν με το κυτταρικό τους τοίχωμα. Είναι δύσκολο να εξηγηθεί πως ακριβώς εξελίσσεται το σύμπλεγμα των διεργασιών και να αποσαφηνιστεί πως ο ασθενής μεταπίπτει από το S.I.R.S. στο σηπτικό shock.

Σήμερα είναι γνωστό ότι περίπου στο πρώτο δώρο, οι πολυσακχαρίτες των μικροβίων δρώντας στα μακροφάγα προκαλούν παραγωγή των CD14 και τον καταρράκτη των κυτοκινών, όπως η TNF (Tumor Necrosis Factor), IL-1 IL-12 και η IL-6 για τη δημιουργία της προ-φλεγμονώδους αντίδρασης, που ακολουθείται από την αντιφλεγμονώδη αντίδραση με τις IL-10, στη συνέχεια εμφανίζεται η σήψη και τέλος το shock.

Ο οργανισμός απαντώντας ανοσολογικά στην επίδραση των μικροβιακών παραγώγων ενεργοποιεί, ως γνωστόν, την μη ειδική ανοσία με τη μικροβιοκτόνο δράση του ορού και τη φαγοκυττάρωση και την ειδική ανοσία με την παραγωγή των αντισωμάτων.

Έχει τεθεί το ερώτημα αν η σηψαιμία είναι τυχαία εξέλιξη ή προκαθορισμένη πορεία, αφού δεν παθαίνουν σήψη όλοι όσοι εμφανίζουν λοίμωξη. Έχει αποδειχθεί ότι για την εξέλιξη αυτή ευθύνονται γονίδια που παράγουν ελαττωματικές πρωτεΐνες, άρα φαίνεται ότι τα πράγματα μάλλον δεν είναι τυχαία (Ι. Πατέρμος, Κλινική επίπτωση σηψαιμίας, 6ο Συμπόσιο 20ου Εθνικού Συνεδρίου Μικροβιολογίας, 2ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρ. Βιοπαθολογίας).

#### Κλινικά σημεία

Η κλινική εικόνα των σηπτικών ασθενών μπορεί να μην είναι τυπική, ιδιαίτερα στις μεγαλύτερες ηλικίες, με συμπτώματα όπως ο πυρετός, ρίγος, κόπωση, αδιαθεσία κ.λ.π. ακόμη και σε σοβαρές λοιμώξεις.

Σύμφωνα με τα κριτήρια που ορίστηκαν το 1992, τα συμπτώματα ανά στάδιο έχουν ορισθεί ως εξής:

1. Στο S.I.R.S. εμφανίζονται τουλάχιστον δύο από τα τέσσερα χαρακτηριστικά κριτήρια (θερμοκρασία-παλμοί-αναπνοές-αριθμός λευκών).

2. Στη σήψη εμφανίζονται τα ανωτέρω κριτήρια με αποδεδειγμένη βάση καλλιέργειας λοίμωξη. Η αιμοκαλλιέργεια δεν είναι απαραίτητη θετική, διότι ενώ

το S.I.R.S., η σήψη και το σηπτικό shock σχετίζονται με μικροβιακή λοίμωξη, η βακτηριαμιά μπορεί να μην συνυπάρχει.

3. Στη βαριά σήψη εμφανίζονται τα συμπτώματα της σήψης συνοδευόμενα από οργανική δυσλειτουργία, όπως: γαλακτική οξέωση, ολιγουρία, συμπτώματα από το Κ.Ν.Σ. ή άλλη οργανική εκδήλωση.

4. Στο σηπτικό shock εμφανίζονται τα συμπτώματα της σήψης, της βαριάς σήψης συνοδευόμενα από υπόταση.

#### Διαγνωστική προσέγγιση της σήψης

Στον ασθενή που δεν έχει χαρακτηριστική συμπτωματολογία ο κλινικός γιατρός οφείλει

1. να "υποψιαστεί" τη σήψη
2. να πάρει ένα "εξαιρετικό" ιστορικό
3. να κάμει επισταμένη κλινική εξέταση
4. να εκτιμήσει τη βαρύτητα της νόσου
5. να έχει αιμοδυναμική εκτίμηση
6. να εντοπίσει την εστία λοίμωξης
7. να χρησιμοποιήσει όλες τις προσφερόμενες

διαγνωστικές μεθόδους, ώστε να διευκρινίσει έγκαιρα την κατάσταση και να χορηγήσει δραστική θεραπεία για να αποτρέψει την εξέλιξη της νόσου.

Στο Ιστορικό ενδιαφέρει αν ο ασθενής προέρχεται από την κοινότητα ή είναι νοσοκομειακός. Ενδιαφέρουσες λεπτομέρειες, όπως η σχέση του ασθενούς με ζώα, δαγκώματα, ταξίδια. Η χρήση αλκοόλ, απώλεια συνειδήσεως, φαρμακευτική αγωγή ή κάποια υποκείμενη νόσος πιθανόν να ενέχονται σε μια ειδική λοίμωξη.

Στην Κλινική εξέταση θα αξιολογηθεί η ύπαρξη πυρετού, ολιγουρίας ή ανουρίας, ταχύπνοια ή αιμορραγία. Επίσης στους ουδετεροπενικούς ασθενείς στη φυσική εξέταση δεν πρέπει να παραληφθεί ο έλεγχος της περινεϊκής περιοχής για απόστημα ή πιθανή προστατίτιδα.

Ο Εργαστηριακός έλεγχος πρέπει να περιλαμβάνει αιματολογική εξέταση, πηκτικότητα αίματος, ουροανάλυση, βιοχημικές παραμέτρους, όπως ζάχαρο, ουρία, κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες, ηπατικούς δείκτες, αέρια αίματος, ηλεκτροκαρδιογράφημα και ακτινογραφία θώρακα.

Καλλιέργειες αίματος 2 ή κατ' άλλους 3 ζεύγη ανά 24ωρο, ούρων, πτυέλων, και από οποιαδήποτε πιθανή εστία λοίμωξης και χρώση κατά Gram, πρέπει να στέλνονται στο Μικροβιολογικό.

Άλλες μικροβιολογικές εξετάσεις εκτός κριτηρίων είναι η CRP και η PCT.

Οι κοινές εργαστηριακές παράμετροι όπως ο αριθμός των λευκοκυττάρων και η CRP αναγνωρίζονται ως μη ειδικό δείκτης διότι αυξάνουν και στις βακτηριακές και μυκητιασικές λοιμώξεις και μη.

Η C.R.P. είναι πρωτεΐνη οξείας φάσεως και αυξάνει σε μικροβιακές-μυκητιασικές και ιογενείς λοιμώξεις, γενικευμένες και εντοπισμένες και σε μη λοιμώδες S.I.R.S.

Άλλες παράμετροι που χρησιμοποιούνται για την έγκαιρη διάγνωση, κυρίως όμως για τη σταδιοποίηση της σήψης είναι η PMN-elasticase (Polymorphonuclear neutrophil leucocytes), η Neopterin, το CD14, οι

Ιντερλευκίνες TNF $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 και η PCT (Προκαλσιτονίνη).

Η Προκαλσιτονίνη είναι μια πρωτεΐνη αποτελούμενη από 116 αμινοξέα, με ειδικό βάρος 13KDa. Η αλληλουχία των αμινοξέων της είναι πανομοιότυπη με την προορμόνη της Καλσιτονίνης (32 αμινοξέα). Η διάσπαση της Προκαλσιτονίνης γίνεται ενδοκυττάρια με συνέπεια να μην απελευθερώνεται στη κυκλοφορία του αίματος. Έτσι στους υγιείς ανθρώπους τα επίπεδα της PCT είναι πολύ χαμηλά (0,01-0,1ng/ml). Τα επίπεδα της στον ορό του αίματος αυξάνονται με την εξέλιξη της νόσου αναλογικά με τη σοβαρότητα και σχετίζονται με τα στάδια της σηπτικής κατάστασης. Έτσι μαζί με τη Neopterin είναι οι 100% ευαίσθητοι δείκτες σταδιοποίησης. (Hegerl et al Clin Lab, 44:659-670, 1998)

Το αντιδραστήριο για τη μέτρηση της Νεοπτερίνης διατίθεται δύσκολα, οι δε τιμές μέτρησης της εξαρτώνται άμεσα από την λειτουργική κατάσταση των νεφρών.

Στην PCT το cut-off είναι 5,5ng/ml με ευαισθησία εξέτασης 81% και ειδικότητα 94%. Σε μετρήσεις πάνω από 5ng/ml η θετική διαγνωστική αξία PPV της εξέτασης ανέρχεται στο 100% (PPV=a/a+ $\beta$ , όπου a=τα αληθώς θετικά και  $\beta$ =τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα).

Από συγκριτική πρόδρομη μελέτη που ανακοινώθηκε στο 8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας στην Αθήνα τον Οκτώβριο του 2001, η PCT έκανε στατιστική διαφοροποίηση της υπό μελέτη ομάδας ασθενών με τιμές:

1. SIRS: 0,5 συν-πλην 1,1ng/ml
2. ΣΗΨΗ: 5 συν-πλην 2,4ng/ml
3. ΣΗΠΤΙΚΟ SHOCK: >10ng/ml.

Η χρονική μεταβολή των επιπέδων της PCT στον ορό του ασθενούς κατά τη σήψη αντανακλά την κλινική κατάστασή του.

Τα επίπεδα της PCT μειώνονται άμεσα προς τις φυσιολογικές τιμές (<0,5ng/ml) με την επιτυχή θεραπεία και τη βελτίωση της κλινικής εικόνας του ασθενούς.

Όταν παρουσιάζεται επιδείνωση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς τα επίπεδα της PCT αυξάνονται και παραμένουν σε παθολογικά επίπεδα.

Πριν το τελικό στάδιο της κατάληξης (θάνατος) οι τιμές της Προκαλσιτονίνης πάντα ανεβαίνουν. (Oberhoffer et al, Crit Care Med, 27:1814-1818, 1999).

Η PCT θεωρείται ότι θα αποτελέσει ένα σημαντικό εργαλείο στην υπηρεσία της Ιατροδικαστικής με την ικανότητα εξακρίβωσης του σηπτικού θανάτου σε ασθενείς χωρίς ιστορικό, σύμφωνα με μελέτη του Πανεπιστημίου Hambourg και της Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Eppendorf στη Γερμανία (Tsokos M., Reichelt U., Nierhaus A. Et al. Serum PCT: a valuable biochemical parameter for the post-mortem diagnosis of sepsis. Int Legal Med 2001, 114:237-243).

Στο διαδίκτυο υπάρχει ιστοσελίδα για πρόσβαση σε βάση δεδομένων βιβλιογραφίας για την PCT στη διεύθυνση: [www.Procalcitonin](http://www.Procalcitonin).