

Сепса као узрок интрахепатичке холестазае

Јелена Рудић, Рада Јешић, Ђорђе Ђулафић, Радмила Шаренац-Ковач,
Владислава Булат, Татјана Цвејић

Институт за болести дигестивног система, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Интрахепатичку холестазу најчешће изазивају холестатски облици хепатитиса, примарна билијарна цироза, бенигна рекурентна холестаза, примарни склерозирајући холангитис и сепса. Сепса доводи до интрахепатичке холестазае ослобађањем проинфламаторних цитокина и азотног оксида и њиховим везивањем за транспортне системе у мембрани хепатоцита, при чему изазива оштећење ћелија јетре.

Приказ болесника Болесница стара 48 година примљена је у Институт за болести дигестивног система Клиничког центра Србије у Београду због изразите малаксалости, жутила коже, повишене температуре и болне укочености врата. Клиничким прегледом установљени су иктерус, знаци интоксикације уз тахикардију од 120 откуцаја у минути и хипотензија од 90/60 mm Hg. Налази лабораторијских анализа су показали нормоцитно нормохромну анемију уз параметре запаљењског синдрома, док је хепатограм открио холестазу с мањом некрозом ћелија јетре. Ултразвучним прегледом је дијагностикована хепатоспленомегалија. Компјутеризованом томографијом (СТ) грудног коша у плућном паренхиму су уочене дифузне мекоткивне фокалне промене микронодуларног и макронодуларног типа, које су указивале на бронхопнеумоничне инфилtrate. Урађена је слепа биопсија јетре Менгинијевом (*Menghini*) иглом калибра 1,4 mm. Патохистолошким прегледом је потврђена реактивна интрахепатичка холестаза. Хемокултуром је изолован *Staphylococcus aureus*. Након постављања дијагнозе уведена је парентерална антибиотска терапија, што је довело до субјективног побољшања, повлачења запаљењског синдрома, холестазае и плућних инфилtrата. На ултрасонограму урађеном по завршетку антибиотске терапије пречник десног лобуса јетре и слезине био је знатно мањи у односу на претходни налаз.

Закључак Код болесника с холестазом нејасног порекла треба мислити на сепсу као узрок, како би се благовремено применило адекватно лечење ових животно угрожених болесника.

Кључне речи: сепса; интрахепатичка холестаза; бронхопнеумонија

УВОД

Холестаза је клинички синдром који се одликује поремећајем у стварању, лучењу или дренажи жучи у дуоденум. Холестаза се најчешће класификује као интрахепатичка и екстрахепатичка. Интрахепатичка холестаза се дели на хепатоцелуларну, коју најчешће узрокују холестатски облици вирусних хепатитиса, алкохолни хепатитис, лекови или андрогени хормони, и каналикуларну, која се јавља код примарне билијарне цирозе, аутоимуне холангиопатије и билијарне атрезије. Холестазу ређе изазивају: сепса, бенигна рекурентна холестаза, Каролијева болест, Хочкинов лимфом, амилоидоза, криптогена макронодуларна цироза и паранеопластични синдром. Примарни склерозирајући холангитис, саркоидоза и хистиоцитоза X могу довести до интрахепатичке, односно екстрахепатичке холестазае [4].

Код овог клиничког синдрома у серуму се повећава ниво конјугованог билирубина, алкалне фосфатазе, гама глутамил-транспептидазе, укупног холестерола и фосфолипида, конјуговане жучне киселине, липопротеина X (*LDL*-фракција), а вредности трансминаза у серуму су обично мање од 100 *U/l*. Такође је повећано излучивање билирубина преко урина, док су уринарни и фекални уробилиногени одсутни у комплетној опструкцији, а променљиви у интермитентној [1]. Клиничке манифестације хроничне холестазае су: свраб, стеатореја, недостатак витамина А, Д, Е и К, хепатичка остеодистрофија, ксантоми, ксантелазме и улкусна болест [1, 4].

Следи приказ болеснице код које је сепса изазвала интрахепатичку холестазу.

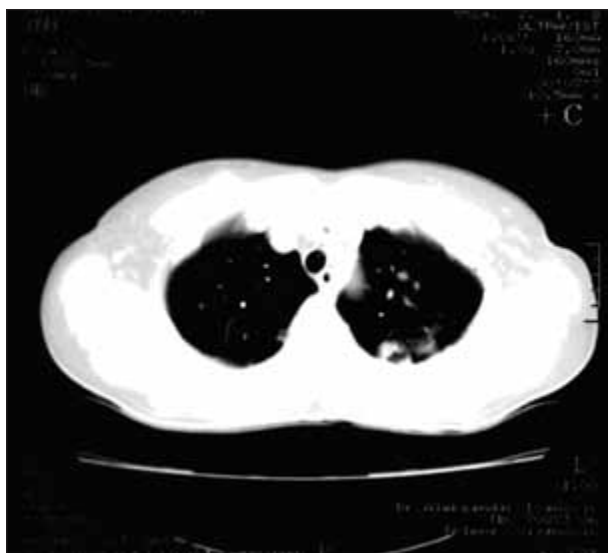
Следи приказ болеснице код које је сепса изазвала интрахепатичку холестазу.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесница стара 48 година примљена је у Институт за болести дигестивног система Клиничког центра Србије у Београду због изразите малаксалости, жутила коже, повишене температуре и болне укочености врата. Клиничким прегледом установљени су иктерус и знаци интоксикације с прострацијом. Аускултацијом грудног коша обоstrано инфраскапуларно чули су се инспиријумски пукоти уз тахикардију од 120 откуцаја у минути и хипотензију од 90/60 mm Hg. Прегледом абдомена утврђене су увећана јетра и слезина, која се палпирала за 2 cm испод левог ребарног лука. Налази лабораторијских анализа су показали нормоцитно нормохромну анемију уз параметре запаљењског синдрома (леукоцити $17,8 \times 10^9/l$, реактивна тромбоцитоза $806 \times 10^9/l$, седиментација 110 mm/h, фибриноген 9,26 g/l). Хепатограм је потврдио холестазу (укупни билирубин 185,23 $\mu\text{mol/l}$, директни 126,5 $\mu\text{mol/l}$, алкална фосфатаза 274 *IU/l*, серумска гама глутамил-транспептидаза 162 *IU/l*) с мањом некрозом ћелија јетре (серумска аспартат-аминотрансфераза 113 *IU/l*, серумска аланин-аминотрансфераза 105 *IU/l*). Тако-

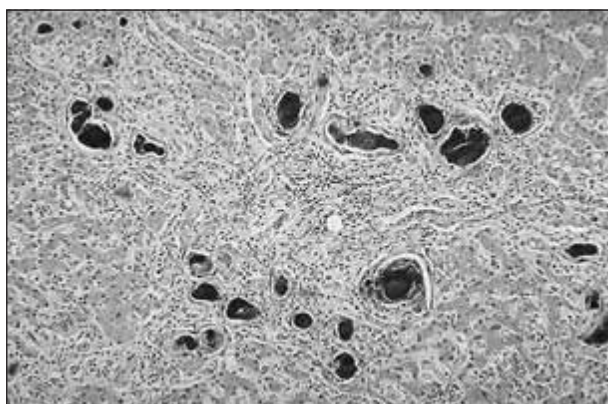
ђе је уочено повећање концентрације азотних материја (уреа 18,1 mmol/l , креатинин 138 $\mu\text{mol/l}$). Вирусолошке анализе нису потврдиле постојање *HbsAg* и анти-*HCV* антитела. Имунолошке анализе су биле негативне. Уринокултуром нису изоловани патогени микроорганизми. Због постојања иктеруса у објективном налазу и повишених вредности азотних материја, посумњало се на Вајлову (*Weil*) болест, али серолошким тестовима није потврђена лептоспироза. Хемокултуром је изолован *Staphylococcus aureus*.

Ултразвучни налаз је указао на увећану јетру краниокаудалног промера десног лобуса од 170 mm , без дилатације интрахепатичких жучних водова, и увећану слезину краниокаудалног промера од 160 mm . Компјутеризованом томографијом (СТ) грудног коша у плућном паренхиму су уочене дифузне мекоткивне фокалне промене микронодуларног и макронодуларног типа, које су указивале на бронхопнеумоничне инфилтрате (Слика 1). Урађена је слепа биопсија је-



Слика 1. На СТ снимку грудног коша уочавају се дифузне мекоткивне фокалне промене микронодуларног и макронодуларног типа које одговарају бронхопнеумоничним инфилтратима

Figure 1. CT of chest showing diffuse soft tissue micro and macro-nodular focal lesions representing bronchopneumonic infiltrates



Слика 2. Патохистолошка слика интрахепатичке холестазе с хиперплазијом Купферових ћелија и портним мононуклеарним ћелијским инфилтратима (HE, $\times 100$)

Figure 2. Pathohistological finding of intrahepatic cholestasis with hyperplasia of Kupfer cells and portal mononuclear infiltrates (HE, $\times 100$)

тре Менгинијевом (*Menghini*) иглом калибра 1,4 mm . Патохистолошким прегледом је потврђена реактивна интрахепатичка холестаза (Слика 2).

Након постављања дијагнозе почело је лечење болеснице парентералном антибиотском терапијом, што је довело до субјективног побољшања, повлачења запаљењског синдрома и биохемијских параметара холестазе, потпуне нормализације функције бубрега и резолуције плућних инфилтрата. На ултрасонограму урађеном по завршетку болничког лечења краниокаудални промер десног лобуса јетре био је 145 mm , а слезине 130 mm , знатно мање у односу на претходни налаз.

ДИСКУСИЈА

Сепса је веома тешко генерализовано обољење које настаје хематогеном дисеминацијом бактерија и њихових токсина из примарног инфективног жаришта. Најчешће је примарни фокус инфекције у абдомену (дивертикулитис, апендицитис, перитонитис), али су заступљени и други извори (пнеумонија, пијелонефритис, апсцеси меких ткива) [3]. Холестаза се може јавити као компликација код особа с екстрахепатичком бактеријском инфекцијом и сепсом, најчешће изазваном Грам-негативним бактеријама (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus spp.* и *Bacteroides spp.*) [2]. У односу на друге узрочнике, стафилококна сепса има лошу прогнозу [15].

Холестаза изазвана сепсом је последица функционалног поремећаја у стварању жучи на хепатоцелуларном нивоу, односно оштећења билијарне секреције на нивоу малих и већих жучних канала [4, 5]. За патогенезу су одговорни проинфламаторни цитокини и азотни оксид, које стварају Купферове и синусоидне ћелије јетре активирани ослобађањем липополисахарида, односно бактеријског ендотоксина из примарног инфективног жаришта [2, 10]. Појава холестазе и у одсуству детектабилне бактеријемие се објашњава нарушавањем цревне баријере током сепсе, с последичним преласком бактеријских ендотоксина из цревног лумена директно у портни крвоток [3, 6]. Проинфламаторни цитокини, међу којима највећи значај имају фактор тумора некрозе (*TNF*), интерлеукин бета 1 (*IL-1*) и интерлеукин 6 (*IL-6*), доводе до холестазе путем следећих патофизиолошких механизма: смањују експресију хепатоцелуларних и каналикуларних транспортних система, утичу на регулацију транспортних протеина, доводе до ултраструктурних промена цитоскелета и периканаликуларних актинских микрофиламената неопходних за адекватан транспорт везикула са транспортерима и контракцију жучних каналића, прекидају међућелијску комуникацију на нивоу тзв. тесних веза, као и унутарћелијску каскаду трансдукционих сигнала, која регулише експресију и локализацију транспортера, што за последицу има губитак осмотског градијента између портног крвотока и жучних каналића [1]. С друге стране, ослобођени бактеријски ендотоксини утичу на микроциркулацију јетре. Ло-

кално ослобађање ендотелина 1, фокална оклузија јетриних синусоида активираним Купферовим ћелијама и хемотакса леукоцита оштећују ендотел и смањују проток крви кроз синусоиде, што за последицу има стварање фибринских микротромба и настанак хепатоцелуларне некрозе. Губитак интегритета капиларног плексуса, који доводи артеријску крв у билијарно стабло, оштећује жучне канале [7-9]. Ослобођени азотни оксид реагује са супероксидом и на тај начин ствара хидроксилне јоне и друге штетне слободне радикале, доприносећи некрози ћелија јетре [10, 11].

Клиничка слика холестаза изазване сепсом зависи од тежине бактеријске инфекције. Код болесника са сепсом доминира клиничка слика хепатоцелуларне холестаза, док код септичног шока и системског запаљењског синдрома долази до исхемијског оштећења јетре (тзв. шокна јетра), а ређе до секундарног прогресивног склерозирајућег холангитиса [1]. Дијагноза обољења се поставља на основу: клиничке слике, биохемијских параметара, применом имицинг-метода које се кори-

сте ради откривања примарног жаришта инфекције, налаза бактеријске културе и биопсије јетре. Хистолошка слика указује на реактивну интрахепатичку холестазау с хиперплазијом Купферових ћелија и портним мононуклеарним ћелијским инфилтратима. Међутим, биопсија јетре се не може сматрати саставним делом рутинског дијагностичког алгоритма [2].

Лечење се састоји од искорењивања примарног жаришта инфекције парентералном применом антибиотика широког спектра дејства (цефалоспорини треће и четврте генерације у комбинацији са бета-лактамским антибиотикима), хируршке дренаже (уколико је неопходна) и примене свих других мера ради хемодинамске стабилизације болесника [12]. Код особа у септичном шоку препоручује се давање малих доза кортикостероида [14]. На основу досадашњих истраживања примена урсоеоксихолне киселине код болесника с холестазом изазваном сепсом засад није дала резултате, али су у току велике студије о значају овог лека код болесника с овим обољењем [13].

ЛИТЕРАТУРА

1. Geier A, Fickert P, Trauner M. Mechanisms of disease: mechanisms and clinical implications of cholestasis in sepsis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006; 3:574-85.
2. Moseley RH. Sepsis and cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2004; 8:83-94.
3. Trauner M, Fickert P, Stauber RE. Inflammation-induced cholestasis. *J Gastroenterol Hepatol.* 1999; 14:946-59.
4. Arrese M, Trauner M. Molecular aspects of bile formation and cholestasis. *Trends Mol Med.* 2003; 9:558-64.
5. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular regulation of hepatocellular transport systems in cholestasis. *J Hepatol.* 1999; 31:165-78.
6. Pastores SM, Katz DP, Kvetan V. Splanchnic ischemia and gut mucosal injury in sepsis and the multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Gastroenterol.* 1996; 91:1697-710.
7. Ring A, Stremmel W. The hepatic microvascular responses to sepsis. *Semin Thromb Hemost.* 2000; 26:589-94.
8. Hirata K, Ikada S, Honma T, Mitaka T, Furuhashi T, Katsuramaki T, et al. Sepsis and cholestasis: basic findings in the sinusoid and bile canaliculus. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2001; 8:20-6.
9. Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG. Bench-to bedside review: microvascular dysfunction in sepsis-hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit Care.* 2003; 7:359-73.
10. Crawford JM. Cellular and molecular biology of the inflamed liver. *Curr Opin Gastroenterol.* 1997; 13:175-85.
11. Trauner M. When bile ducts say NO: the good, the bad, and the ugly. *Gastroenterol.* 2003; 124:847-51.
12. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001; 345:1368-77.
13. Beuers U. Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006; 3:318-28.
14. Keh D, Sprung CL. Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: and evidence based review. *Crit Care Med.* 2004; 32:S527-S533.
15. Quale JM, Mandel LJ, Bergasa NV, Straus EW. Clinical significance and pathogenesis of hyperbilirubinemia associated with *Staphylococcus aureus* septicemia. *Am J Med.* 1988; 85:615-8.

Sepsis as a Cause of Intrahepatic Cholestasis

Jelena Rudić, Rada Ješić, Djordje Čulafić, Radmila Šarenac-Kovač, Vladislava Bulat, Tatjana Cvejić

Institute of Digestive System Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction The causes of intrahepatic cholestasis include cholestatic viral hepatitis, primary biliary cirrhosis, benign recurrent cholestasis, primary sclerosing cholangitis and sepsis. During sepsis, proinflammatory cytokines and nitric oxide cause cholestasis by impairing hepatocellular and ductal bile formation.

Case Outline We report a 48-year-old woman who was admitted to hospital due to malaise, jaundice, fever and pain in the neck. Physical examination revealed jaundice, tachycardia (pulse rate was 120/min), hypotension 90/60 mm Hg. Laboratory findings showed normocytic normochromic anaemia, inflammatory syndrome and abnormal liver function tests indicating cholestasis and hepatocellular necrosis. Abdominal ultrasonography detected hepatosplenomegaly. Chest computed tomography

showed bronchopneumonic infiltrates. Percutaneous liver biopsy was performed using a Menghini needle of 1.4 mm. Pathohistological analysis of the liver tissue confirmed reactive, intrahepatic cholestasis. Blood cultures isolated *Staphylococcus aureus*. After the diagnosis was established the treatment with broad-spectrum antibiotics was carried out, resulting in the improvement of general condition of the patient, regression of inflammatory syndrome, disappearance of cholestasis and regression of pulmonary infiltrates. Abdominal ultrasonography after antibiotic treatment did not show hepatosplenomegaly.

Conclusion Concerning patients with cholestasis of uncertain origin, we should always think of sepsis as a possible cause in order to start antibiotic treatment in time.

Keywords: sepsis; intrahepatic cholestasis; bronchopneumonia