

Sepsisle ilişkili ensefalopati: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi

Sepsis associated encephalopathy: A case report and literature review

Miruna Florentina Ateş, Şevki Şahin, Nilgün Çınar, Sibel Karşıdağ

Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji A.D.

İletişim: Şevki Şahin, Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji A.D. No:39, PK:34843. Maltepe /İstanbul. E-posta: drsahin@gmail.com

ÖZET

Sepsis ile ilişkili ensefalopati (SİE) santral sinir sisteminin sepsisle tetiklenen bir bozukluğudur. Patojenezinde sepsis sırasında kan beyin bariyeri hasarı ve serebral mikrodolaşıma inflamatuvar sitokinlerin geçmesi suçlanmaktadır. Burada 85 yaşında kadın hastada ürosepsis sonrası gelişen nörolojik bulguların ışığında SİE'ye ait bilgilerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, ensefalopati, koma, beyin.

SUMMARY

Sepsis-associated encephalopathy (SAE) is a central nervous system disorder triggered by sepsis. The pathogenesis of SAE may explain that the entering inflammatory cytokines to cerebral microcirculation after destruction of blood brain barrier during sepsis. Herein, we aimed to review the informations about SIE in the light of neurological findings that occurred after urosepsis in an 85 years old female patient.

Keywords: Sepsis, encephalopathy, coma, brain.

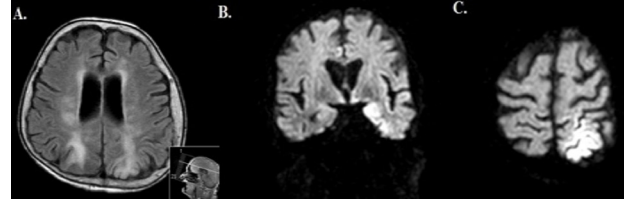
GİRİŞ

Sepsis ilişkili ensefalopati (SİE); merkezi sinir sistemi dışında bulunan bir enfeksiyona ikincil olarak gelişen yaygın beyin işlev bozukluğudur. Hastalığın patofizyolojisinde birbirini tetikleyen ve büyük olasılıkla hastadan hastaya değişen mekanizmalar söz konusudur (1).

Prevalansı %9-%71 arasında değişir. Sepsisli olguların 1/3'ünde görünmekte olup, sepsisteki en önemli morbidite ve mortalite nedeni olarak kabul edilmektedir (2). SİE, deliryumdan komaya kadar değişen bir mental bozulma tablosu ile kliniğe yansıyabilir (3). Sağ kalanların en az %20'sinde fiziksel veya bilişsel bozukluklar sekel olarak kalabilir ve tablo hayatın farklı dönemlerinde ataklar şeklinde tekrarlayabilir (4). Septik şok beyinde hasar ve işlev bozukluğu gibi bir seri olaya neden olmaktadır. Beyin, kan beyin seddi ve lenfatik akımının olmaması ile anatomik olarak ve antijen komplekslerinin parenkim üzerindeki etkilerinin düşük olması nedeni ile immün sistemden ayrı olduğu düşünülmese rağmen immün sistem ve merkezi sinir sistemi (MSS) arasındaki etkileşmelerin septik şokta konakçı yanıtının oluşmasında önemli bileşenlerden olduğu düşünülmektedir (5). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları; normal olabildiği gibi, özgül olmayan ak madde hiperintensitelerinden, iskemik inme benzeri lezyonlara kadar değişkenlik gösterebilir (6). Burada bir SİE olgusu klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde güncel literatür ışığında sunulmuştur.

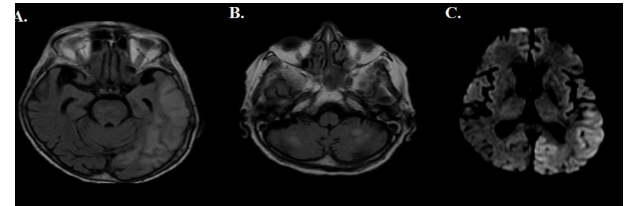
OLGU SUNUMU

Öncesinde hipertansiyon dışında hastalık öyküsü olmayan, 85 yaşındaki kadın olguya, dış merkezde *Escherichia Coli* (E. coli)'ye bağlı üriner enfeksiyon nedeniyle 1000 mg/gün siprofloksasin başlanmıştır. Üç gün sonrasında yüksek ateş, tansiyonda ve nabızda düşme ve uykuya meyil gelişmesi üzerine septik şok kabul edilip yine dış merkezde Yoğun Bakım Ünitesine yatırılmıştır. El ve ayak parmaklarının distalinde nekrozlar gelişmiştir. İnfektif endokardit ön tanısı ile transözofagial ekokardiografi (TEE) ve kan kültürü yapılmış ancak bu açıdan negatif bulunmuştur. Hastada C-reaktif protein (CRP): 7,9 mg/dL, prokalsitonin: 1.8 ng/mL, sedimentasyon:109 mm/h olarak bulundu. Ampirik olarak vankomisin 1000mg/gün başlanmıştır. Yatışının 48. saatinde akut sağ hemiparezi, dizartri gelişmesi üzerine yapılan beyin MRG incelemesinde sol hemisferde belirgin hiperintens diffüz olma eğiliminde olan yama tarzı lezyonlar saptanmıştır (Resim 1).



Resim 1. A. Aksiyel FLAIR kesitte iki yanlı oksipital ve periventriküler bölgelerde B. Koronal difüzyon ağırlıklı kesitte sol mesial temporal bölgede C. Aksiyel difüzyon ağırlıklı kesitte sol oksipital bölgede hiperintens lezyonlar.

Hastaya enoxiparin 12.000 İU/gün ve deksemetazon 16 mg/gün tedavisi başlanmıştır. Yatışının 72. saatinde tekrarlayıcı ataklar şeklinde, başın ve gözlerin sağa deviasyonu sonrası hızla jeneralize olan tonik klonik nöbetlerin başlaması üzerine tedavisine valproat 1000 mg /gün eklenmiştir. Subakut bakteriyel endokardit açısından yapılan ikinci TEE incelemesi de negatif bulunmuştur. Daha sonra kliniğimizde takip edilmeye başlanan hastaya tekrarlanan beyin MR'ı incelemesinde serebral lezyonlarda artış ve özellikle serebellumda yeni randüel lezyonlar izlendi. Lezyonlar kontrast tutulumu saptanmadı ancak difüzyon defekti mevcuttu (Resim 2).



Resim 2. Parsiyel epilepsi nöbeti statusu gelişmesi üzerine çekilen beyin MRG incelemesinde A. Aksiyel T1 kesitte sol hemisferde temporo-parietal bölgelerde belirgin hiperintensiteler B. Serebellumda randüel hiperintensiteler C. Difüzyon ağırlıklı kesitte sol parieto-oksipital bölgelerde difüzyon kısıtlılığı izlenmektedir

EEG de sol fronto parietal bölgelerde periodik lateralizan epileptiform deşajların varlığı izlenmiştir. Valproat tedavisine rağmen nöbeti devam etme eğiliminde olan hastaya lacosamide 200mg/gün eklenmiş ve nöbet kontrol altında alınmıştır. Hastanın rutin beyin omurilik sıvısı (BOS) parametreleri normal sınırlarda bulundu. BOS otoimmün ensefalit paneli (VGCC, VGKC NMDA, GABA, LGI1 reseptör antikorumları) ve Plazma paraneoplastik panel anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-Ma2, CV2, amfifizin antikorumları ile antinükleer antikor ve ENA (extractable nuclear antigen antibody) profili negatif bulundu. Bir ay sonra çekilen MRG sinde lezyonlarda belirgin gerileme izlendi (Resim 4). Hasta minimal bilinç düzeyinde, quadriparezik olarak ve ventilatör desteğinde, birbuçuk yıl yaşamını devam ettirebilmiş, sonrasında pnömoni ve komplikasyonlarına bağlı olarak kaybedilmiştir.

TARTIŞMA

Burada öncesinde sağlıklı bir geriatric olguda SİE tanımlanmıştır. Geriatric popülasyonda azalan immün yanıt, sepsise bağlı komplikasyonları yükseltmektedir (7). Sepsisle ilişkili ensefalopati (SİE) ilk kez 1903 de Dr. Kingsmill Jones tarafından febril deliryum olarak tanımlanmıştır. Onun teorisine göre hastanın yükselen ateşi serebral disfonksiyona yol açıyordu. Günümüzde tablonun çok daha karmaşık bir mekanizma ile ortaya çıktığı bilinmektedir (8). Serebral mikrovasküler endotelial disfonksiyona bağlı bozulan kan-beyin bariyeri nedeniyle beyne istenmeyen moleküllerin girişi ve beyinden metabolik artıkların uzaklaştırılmasında bozukluk başlar (9, 10). SİE patofizyolojisinde suçlanan mekanizmalar; endotelial kan beyin bariyeri hasarı, serebral mikrodolaşımda bozulma, nörotransmitter salınımında bozulma (dopaminerjik/kolinerjik sistem dengesizliği), beyinde inflamatuvar sitokinlerin ve komplemanların aktivasyonu, hücre içine kalsiyum girişi, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve nöronal apoptoz olarak sıralanabilir (6). İnterlökin (IL)-1Beta, İL-1Alfa, tümör nekroz fakör-Gama ve İL-6'nın aktivasyonu ile nöroendokrin ve otonomik bozukluklar ortaya çıkar (11). Olgumuzda biyokimyasal değerlendirmede CRP, sedimentasyon, prokalsitonin gibi inflamatuvar ve infeksiyöz belirteçler yüksek bulunmuştur.

Sepsis ilişkili ensefalopati klinikte görünme zamanına bağlı olarak erken veya geç olarak sınıflandırılabilir. Erken olduğunda multi-sistem organ yetersizliğinden önce görülürken, geç olması multi-sistem organ yetersizliği ile ilişkilidir. Erken ensefalopati multi-sistem organ yetersizliği bulgularından önce görülür ve karaciğer ve böbrek yetersizliğinin sonucu olarak açıklanamaz (12). Mental durum değişiklikleri ensefalopatinin en önemli bulgusudur ancak septik hastalarda sedatif ilaçların sıkça kullanılması nörolojik bozukluğun erken ve doğru biçimde belirlenmesini engelleyebilir. Konfüzyon tablosu, ilgisizlik ve uygun olmayan davranış hafif ensefalopatisi olan hastalarda klinik tablonun genellikle erken döneminde sıkça görülür. Daha ağır hastalarda deliryum, ajitasyon ve bilinç etkilenmesi görülür (13). Cook ve ark. (14) multipl organ yetersizliğinde MSS'nin durumunu objektif biçimde değerlendirebilmek için Glasgow Koma Skalasını (GKS) kullanmışlardır. GKS ile derecelendirilen ensefalopatideki kötüleşmenin mortalitedeki artış ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir: Skor 15 olduğunda mortalite %16, 13-14 olduğunda %20, 9-12 olduğunda %50 ve 3-8 olduğunda %63 bulunmuştur (15). Hastamızın GKS 8/15 idi.

Tıbbi literatürde, SİE ile sık ilişkili mikroorganizmalar; *Staphylococcus Aureus*, *Enterococcus Faecium*, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Stenotrophomonas Maltophilia*, *Candida Albicans*

(en yüksek mortalite) olarak belirtilmiştir (16). Bizim olgumuzda Enterokok ailesinden *Escherichia Coli* sepsis sürecininden sorumlu tutulmuştur.

SİE olgularda epileptik nöbet sıklığı %15 oranında bildirilmektedir (3). Motor bulgular nadiren gözlenir. Miyoklonus ve tremor görece sık görülürken konvulsiyon pek enderdir (13). Bizim olgumuzda da dirençli parsiyel epilepsi kliniği gözlenmiştir.

SİE, sıklıkla posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES)'na yol açabilir. Sağ kalanlarda mental yavaşlama, yürütücü fonksiyonlarda, hafızada, dikkatte, görsel ve uzaysal algıda bozukluklar sıktır. Taburcu edilebilen hastalarda ilk üç ay bilişsel bozukluk görülme oranı %70 iken, olguların %45' inde bu bozukluk 1 yıl sonraki nörobilişsel değerlendirmelerde devam ettiği görülebilmektedir (17).

Kritik hastalık polinöropatisi ve miyopatisi sepsiste erken dönemde de gelişebilir. Lateralizasyon bulgusu çok enderdir ve olduğunda inme gibi daha sık görülen nedenlerin varlığı araştırılmalıdır. SİE sepsis olgularında ağır hipoksi, hipotansyon, çoklu ilaç kullanımı ile tetiklenebilmektedir (18).

Hastaların kliniği MRG'nin yanı sıra biyokimyasal incelemeler ile de [nöron-spesifik enolaz (NSE) ve S-100 Beta -proteini artışı] takip edilebilir (19). Bizim olgumuzda MRG yön gösterici olmuştur.

Sepsisi olan özellikle de ileri yaş hastalarda nörolojik problemler baş gösterdiğinde mutlaka sepsisle ilgili ensefalopati göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Young GB. Encephalopathy of infection and systemic inflammation. *J Clin Neurophysiol* 2013;30(5):454-61.
2. Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, Sprung CL. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA* 1996;14; 275(6):470-473.
3. Azabou E, Magalhaes E, Braconnier A. Early Standard Electroencephalogram Abnormalities Predict Mortality in Septic Intensive Care Unit Patients. *PLoS One* 2015; 8;10(10):e0139969.
4. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*. 2010;304(16):1787–94.
5. Sharshar T, Polito A, Checinski A, Stevens RD. Septic-associated encephalopathy - everything starts at a microlevel. *Crit Care* 2010;14(5):199.
6. Heming N, Mazeraud A, Verdonk F, Bozza FA, Chrétien F, Sharshar T. Neuroanatomy of sepsis-associated encephalopathy. *Crit Care* 2017;21;21(1):65.
7. Starr ME, Saito H. Sepsis in Old Age: Review of human and animal studies. *Aging Dis* 2014; 5(2): 126–136.
8. Zampieri FG, Park M, Machado FB, Azevedo LCP. Sepsis-associated encephalopathy: not just delirium. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66(10): 1825–1831.
9. Ringer TM, Hubertus A, Romeike BFM, et al. Neurological Sequelae of Sepsis: I) Septic Encephalopathy. *Open Crit Care Med J* 2011;4:2-7.
10. Davies NW, Sharief MK, Howard RS. Infection-associated encephalopathies: their investigation, diagnosis, and treatment. *J Neurol* 2006; 253(7): 833-845.
11. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008;9(1):46-56
12. Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF, Tighe D, Bennett ED. Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit Care Med* 2000;28(8):3019–3024.
13. Consales G, De Gaudio AR. Sepsis associated encephalopathy. *Minerva Anesthesiol* 2005;71(1–2):39–52.
14. Cook R, Cook D, Tilley J, Lee K, Marshall J. Multiple organ dysfunction: baseline and serial component scores. *Crit Care Med* 2001;29(11):2046-2050.
15. Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, Sprung CL. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA* 1996;275(6):470–473.
16. Stubbs DJ, Yamamoto AK, Menon DK. Imaging in sepsis-associated encephalopathy—insights and opportunities. *Nat Rev Neurol* 2013;9(10):551-561.
17. Calsavara AJC, Nobre V, Barichello T, Teixeira AL. Post-sepsis cognitive impairment and associated risk factors: A systematic review. *Aust Crit Care*. 2017; S1036-7314(17)30251-5.
18. Bhattacharya PK, Gautom D, Nath N, Saikia H. A comparative study to assess the determinants and outcomes of sepsis treated in medical wards and ICU in an Indian teaching hospital. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(6): OC01–OC06.
19. Zenaide PV, Gusmao-Flores D. Biomarkers in septic encephalopathy: a systematic review of clinical studies. *Rev Bras Ter Intensiva* 2013;25(1):56-62.