



Przypadek 35-2011: 33-letnia kobieta z leukocytozą i Gram-dodatnią bakterią po porodzie

DAVID E. SOPER, MD, SUSANNA I. LEE, MD, PhD, Ji YEON KIM, MD, MPH, ANNA G. McDONALD, MD

N Engl J Med 2011;365:1916-24

Prezentacja przypadku

Dr Edwin C. Huang (ginekolog-położnik): 33-letnia kobieta została przyjęta na oddział intensywnej opieki medycznej tutejszego szpitala 16,5 godziny po porodzie z powodu wysokiej leukocytozy i obecności Gram-dodatnich laseczek we krwi.

Pacjentka była objęta rutynową opieką prenatalną w tutejszym szpitalu. W 5 i 7 tygodniu ciąży, ze względu na występujące okresowo krwawienie z dróg rodnych wykonano badanie ultrasonograficzne, na podstawie którego wysunięto podejrzenie macicy łukowatej oraz ciąży ektopowej zlokalizowanej w rogu macicy. W laparoskopii diagnostycznej wykonanej w tym czasie nie potwierdzono tego rozpoznania. W powtórnych badaniach ultrasonograficznych przeprowadzonych na etapie 8 i 9 tygodnia ciąży wykazano prawidłową macicę i prawidłowo rozwijającą się ciążę wewnątrzmaciczną z wchłaniającym się krwiakiem podkosmówkowym. Wynik badania ultrasonograficznego wykonanego w 18 tygodniu ciąży był prawidłowy. Badania przesiewowe w kierunku kiły, zakażenia HIV oraz posiewy moczu były ujemne. Dwa tygodnie przed przyjęciem do szpitala pacjentka zaobserwowała u siebie narastające zmęczenie i zawroty głowy. Tydzień później, w 36 tygodniu ciąży, ciśnienie krwi w czasie rutynowego badania prenatalnego wynosiło 132/80 mm Hg

(wzrosło ze 108/80 mm Hg – wartości odnotowanej dwa tygodnie wcześniej); w badaniu moczu stwierdzono białkomocz rzędu 2+. Tydzień później, w 37+1 tygodniu ciąży, ciśnienie krwi wynosiło 140/84 mm Hg, stwierdzono także obrzęki stóp 1+. Wysokość dna macicy odpowiadała wiekowi ciąży, potwierdzono czynność serca płodu i jego aktywność, płód znajdował się w położeniu podłużnym główkowym. Pozostałe elementy badania nie odbiegały od normy. W badaniu ogólnym moczu stwierdzono białkomocz rzędu 4+. Pacjentka została przyjęta do szpitala w celu indukcji porodu.

Poprzednia ciąża u tej pacjentki zakończyła się wczesną stratą ciąży z nieokreślonej przyczyny, wiek ciąży, w którym doszło do jej zakończenia, również nie był znany. W wywiadzie odnotowano występowanie sezonowej alergii, okresowo występujące migreny. Wywiad nieobciążony chorobami przenoszonymi drogą płciową. Jedyne leki, jakie przyjmowała, to witaminy przeznaczone dla kobiet w ciąży. W 20 tygodniu ciąży zaszczepiła się przeciwko grypie sezonowej, w 28 tygodniu ciąży przyjęła szczepionkę przeciwko grypie A (H1N1). Twierdziła, że nie jest uczulona na leki. Mieszkała z mężem, do Stanów Zjednoczonych wyemigrowała z północno-wschodniej części Afryki, gdzie po raz ostatni przebywała przed 10 laty. W wywiadzie rodzinnym u matki występowało nadciśnienie tętnicze i bóle głowy, siostra matki także chorowała na nadciśnienie tętnicze, ojciec nie żył, a przyczyna zgonu była nieznana. Pacjentka nie paliła tytoniu, nie piła alkoholu ani nie stosowała narkotyków.

W badaniu ciśnienie krwi wynosiło 153/98 mm Hg, tętno 84 uderzenia na minutę, temperatura ciała 37,3°C. Macica była prawidłowo napięta, jej dno wyczuwalne na wysokości odpowiadającej wiekowi ciąży, kanał szyjki

Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of South Carolina, Charleston (D.E.S.); Departments of Radiology (S.I.L.), Pathology (J.Y.K., A.G.M.), Massachusetts General Hospital; Departments of Radiology (S.I.L.), Pathology (J.Y.K., A.G.M.), Harvard Medical School, Boston.

Opisy przypadków z Massachusetts General Hospital.

Dział stworzył Richard C. Cabot. Redaktorzy: Nancy Lee Harris, MD, Eric S. Rosenberg, MD, Jo-Anne O. Shepard, MD, Alice M. Cort, MD, Sally H. Ebeling, Christine C. Peters.

TABELA

Wyniki badań laboratoryjnych*

Parametr	Zakres wartości referencyjnych dla dorosłych†	Przy przyjęciu, 47 h przed porodem	Dzień 3, 5 h przed porodem	Dzień 3, 1 h przed porodem	Dzień 3, 5 h po porodzie	Dzień 4, 13 h po porodzie
Krew						
Hematokryt (%)	36,0-46,0 (kobiety)	35,9	37,1		Skrzep	33,2
Hemoglobina (g/dl)	12,0-16,0 (kobiety)	12,6	13,0		Skrzep	11,1
Krwinki białe (na mm ³)	4500-11 000	8200	37 300		Skrzep	42 900
Rozmaz (%)						
Granulocyty obojętnochłonne	40-70			85		79
Formy pałeczkowate	0-10			13		16
Limfocyty	22-44			0		2
Monocyty	4-11			2		2
Metamielocyty	0					1
Sód (mmol/l)	135-145		135		133	126
Potas (mmol/l)	3,4-4,8		3,3		4,5	4,0
Chlorki (mmol/l)	100-108		103		99	98
Dwutlenek węgla (mmol/l)	23,0-31,9		16,7		15,4	19,9
Kreatynina (mg/dl)	0,60-1,50	0,57	0,85		1,03	0,94
Magnez (mmol/l)	0,7-1,0		2,9			2,8
Transaminaza asparaginowa (U/l)	9-32	33			66	34
Transaminaza alaninowa (U/l)	7-30	22			24	17
Dehydrogenaza mleczanowa (U/l)	110-210	239				
Kwas moczowy (mg/dl)	2,3-6,6	7,9			8,9	
Mocz						
Kreatynina (mg/ml)		1,55				
Białko całkowite (mg/l)	0-135	7100				
Stosunek białka całkowitego (w mg) do kreatyniny (w g)	<0,15	4,58				
*Aby przeliczyć stężenie kreatyniny na mikromole na liter, należy daną wartość pomnożyć przez 88,4. Aby przeliczyć stężenie magnezu na miligramy na decylitr, należy daną wartość podzielić przez 0,4114. Aby przeliczyć stężenie kwasu moczowego na mikromole na liter należy daną wartość pomnożyć przez 59,48.						
†Wartości referencyjne zależą od wielu czynników, włączając populację, do jakiej należy chory oraz zastosowaną metodę laboratoryjną. Zakres referencyjny stosowany w Massachusetts General Hospital dotyczy dorosłych, niebędących w ciąży oraz niechorujących na choroby mogące wpływać na wyniki. Z tego powodu mogą nie być odpowiednie dla wszystkich pacjentów.						

macy rozwarły na 1 cm, szyjka skrócona o ok. 50%. W zapisie kardiokograficznym tętno płodu wynosiło 130-139 uderzeń na minutę. Badanie powierzchniowego antygenu wirusa zapalenia wątroby typu B było ujemne, parametry morfologii krwi, w tym płytki krwi i wskaźniki czerwonych krwinek, jak również parametry

try nerkowe były prawidłowe. Wyniki pozostałych badań przedstawiono w tabeli.

W celu wywołania porodu zastosowano pojedynczą dawkę mizoprostolu, a następnie włączono oksytocynę oraz ze względu na nadciśnienie siarczan magnezu. W czasie porodu skurczowe ciśnienie krwi wahało się

w granicach 121-159 mm Hg, rozkurczowe w granicach 69-111 mm Hg; temperatura ciała wynosiła 36,4-37,3°C. Dwadzieścia osiem i pół godziny po przyjęciu doszło do pęknięcia pęcherza płodowego. Czterdzieści siedem godzin po przyjęciu pacjentka urodziła siłami natury, z położenia wierzchołkowego, zdrowego chłopca (masa ciała 2910 g, punktacja w skali Apgar w 1 i 5 minucie, odpowiednio 8 i 9 punktów). Poród odbył się w znieczuleniu zewnątrzoponowym, bez nacięcia krocza. Płyn owodniowy odpłynął czysty, w dużej ilości.

Około 90 minut po porodzie pacjentka zgłosiła zaburzenia ostrości widzenia i osłabienie. Temperatura ciała wynosiła 36,7°C, ciśnienie krwi 131/85 mm Hg. Stwierdzono obfite krwawienie z dróg rodnych ze skrzepami. Zastosowano mizoprostol, kontynuowano wlew z siarczanu magnezu. Przeanalizowano wyniki badania krwi wykonanego 5 h przed porodem (tabela), następnie zlecono posiewy krwi i moczu. Ze względu na zmniejszoną diurezę zlecono nawodnienie w postaci dożylnego wlewu krystaloidów. Dwanaście godzin po porodzie temperatura ciała wynosiła 37,2°C, pacjentka czuła się dobrze.

Około 15 h po porodzie w posiewie krwi w warunkach beztlenowych wyhodowano Gram-dodatnią laseczkę, posiewy tlenowe były jałowe. Zastosowano klindamycynę i penicylinę dożylnie. W posiewie moczu uzyskano wzrost kilku rodzajów bakterii (1000 do <10 000 jednostek tworzących kolonię [colony-forming unit, CFU] na mililitr) mogących odpowiadać bakteriom z grupy enterokoków oraz nieznaczną ilość flory mieszanej (100 do <1000 CFU na mililitr). W badaniu tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy wykonanej z podaniem środka cieniującego stwierdzono obustronny, niewielki wysięk w opłucnej, obszary niedodmy u podstawy obu płuc, powiększoną macicę o wzmożonym unaczynieniu (stan typowy dla macicy połogowej) oraz hiperdensyjne obszary w obrębie jamy macicy z licznymi pęcherzykami powietrza. W pęcherzu moczowym uwidocznił balonik cewnika Foleya z poziomem płynu, w jamie otrzewnej obecny był płyn, w przestrzeni zaotrzewnowej stwierdzono kilka węzłów chłonnych o średnicy nieprzekraczającej jednego centymetra, a w kanale kręgowym obecność powietrza (uznano, że związane jest to ze znieczuleniem zewnątrzoponowym).

Szesnaście i pół godziny po porodzie pacjentkę przeniesiono na oddział intensywnej opieki medycznej. W badaniu ciśnienie krwi wynosiło 161/93 mm Hg, tętno 98 uderzeń na minutę, temperatura ciała 36,9°C, częstość oddechów 16 na minutę, saturacja krwi 100% przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym. Badanie jamy brzusznej i miednicy było adekwatne do stanu po porodzie, z niewielką tkliwością palpacyjną macicy, bez objawów otrzewnowych. Poza tym nie stwierdzono odchyłań od stanu prawidłowego.

Po uzyskaniu wyników badań diagnostycznych podjęto decyzję dotyczącą dalszego postępowania.

Rozpoznanie różnicowe

Dr David E. Soper: Czy możemy przejrzeć wyniki badań obrazowych?

Dr Susanna I. Lee: W tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy wykonanej po dożylnym podaniu środka cieniującego, a nie doustnym, stwierdzono powiększoną macicę ze wzmożonym unaczynieniem i mnogimi pęcherzykami powietrza w jamie macicy – są to objawy spójne ze stanem tego narządu we wczesnym połogu (ryc. 1). Nie stwierdzono powietrza w obrębie mięśnia macicy, jego obecność sugerowałaby martwicę narządu. Jelita o prawidłowym wyglądzie, w jamie otrzewnej nie uwidocznił zbiorników płynu. Objawy, których można spodziewać się po porodzie, obejmują obecność cewnika Foleya z poziomem płynu w balonie w pęcherzu moczowym, niewielką ilość wolnego płynu w jamie otrzewnej oraz obecność powietrza w kanale kręgowym, najprawdopodobniej związaną ze znieczuleniem zewnątrzoponowym. Wynik tego badania nie wskazuje na źródło zakażenia.

Dr Soper: Wiem, jakiego rodzaju mikroorganizm wyhodowano z krwi u tej pacjentki, nie znam jednak rozpoznania klinicznego ani wyników leczenia. Tę 33-letnią kobietę przyjęto do szpitala w celu indukcji porodu z powodu stanu przedzruciawkowego. Wyniki badań przeprowadzonych w trakcie porodu zostały przeanalizowane po tym, jak we wczesnym okresie połogowym wystąpił u niej krwotok. Zwrócono uwagę na leukocytozę i zlecono posiewy krwi i moczu. Podobno w hodowli w warunkach beztlenowych uzyskano wzrost Gram-dodatniej laseczki. W pierwszej kolejności omówię potencjalne mikroorganizmy, które mogłyby być wyhodowane z krwi tej pacjentki, następnie przeprowadzę rozpoznanie różnicowe uwzględniające przebieg kliniczny. Na końcu zaproponuję leczenie, jakie zastosowałbym u omawianej pacjentki.

GRAM-DODATNIE PAŁECZKI/LASECZKI BEZTLENOWE

W beztlenowych posiewach krwi uzyskuje się wzrost kilku rodzajów Gram-dodatnich pałeczek i laseczek. W przedstawionym przypadku pod uwagę warto wziąć dwa z nich – bakterie z rodzaju *Listeria* (fakultatywne beztlenowce) oraz *Clostridium* (obligatoryjne beztlenowce).

Bakterie z rodzaju *Listeria*. *Listeria monocytogenes* jest istotnym patogenem z punktu widzenia ciężarnych. Do zakażenia dochodzi przez spożycie zakażonej żywności. Bakterie znaleziono w rozmaitych surowych pokarmach (np. surowe mięso i warzywa) oraz w żywności przetworzonej, zakażonej już po procesie przetwarzania (np. miękkie sery oraz wędliny). Bakterie z przewodu pokarmowego dostają się wraz z krwią do łożyska, wywołując zakażenie płodu i tkanek popłodu. Listerioza daje objawy przypominające grypę, wiąże się z porodem przedwczesnym i zapaleniem błon płodowych.¹ U omawianej pacjentki nie występowała gorączka ani objawy grypopodobne, nie wiadomo nic na temat ewentualnej ekspozycji, zatem zakaże-

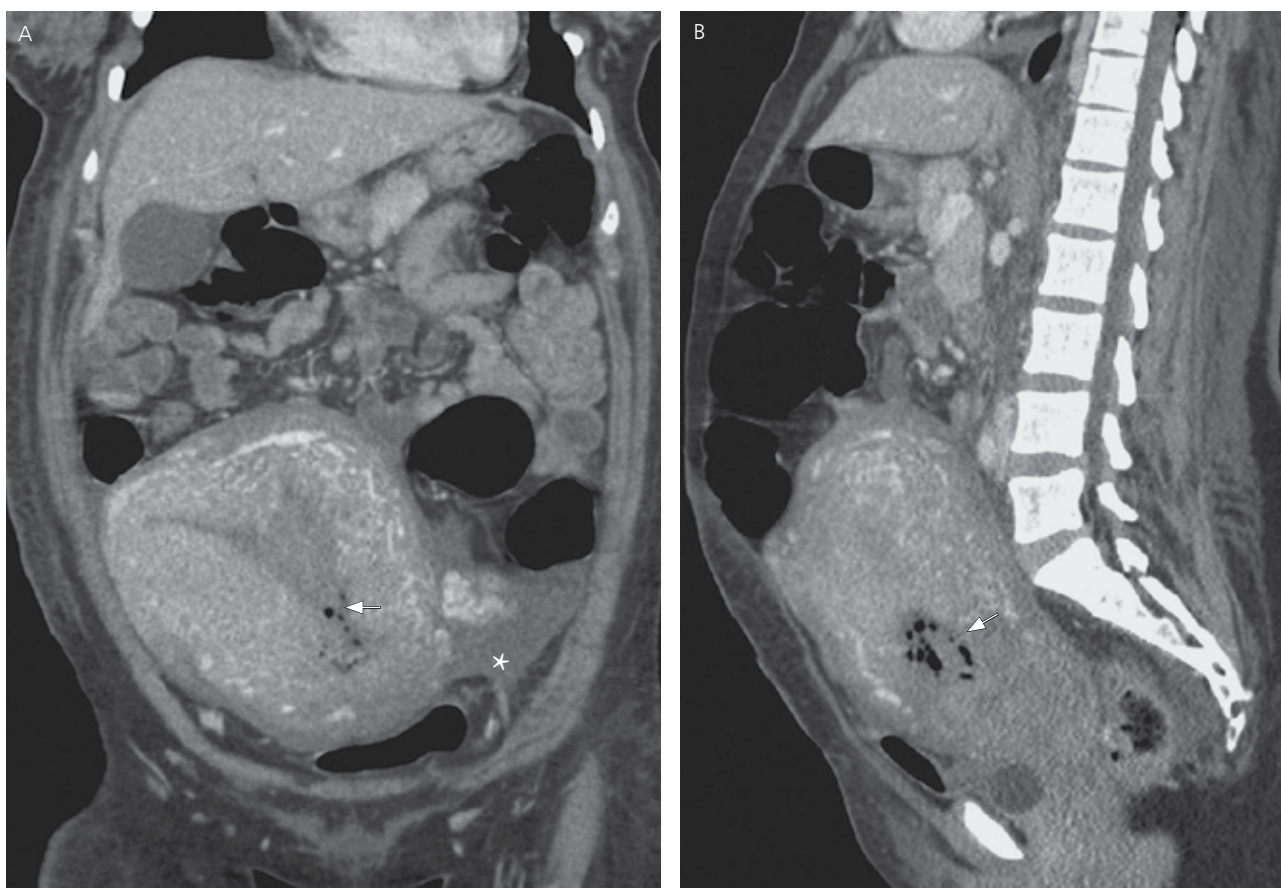
nie listerią jest mało prawdopodobne. Co więcej, ponieważ bakterie z rodzaju *Listeria* są fakultatywnymi beztlenowcami, hodowle uzyskuje się zarówno w warunkach beztlenowych, jak i tlenowych. Brak wzrostu w warunkach tlenowych jest w tym przypadku istotną informacją.

Bakterie z rodzaju *Clostridium*. Bakterie z rodzaju *Clostridium* są bezwzględnie beztlenowcami i znane są od dawna jako patogeny odpowiedzialne za ciężkie zakażenia we wczesnym połogu oraz po poronieniach. U tej pacjentki największa stwierdzona leukocytoza wynosiła 42 900 na milimetr sześcienny. Leukocytoza tego rzędu jest częsta u chorych zakażonych bakteriami z rodzaju *Clostridium*, co może pomóc w identyfikacji mikroorganizmu.

W jednym z badań, które objęło kobiety w wieku rozrodczym, *Clostridium sordelli* hodowano w 0,1% posiewów z pochwy oraz w niespełna 2% posiewów z odbytnicy.² W okresie okołoporodowym *C. sordelli* może wywoływać ciężkie zakażenia tkanek miękkich, które rzadko współistnieją z bakteriami lub gorączką. Patogen ten wytwarza letalną toksynę wywołującą obrzęk (cytotoksyna L),

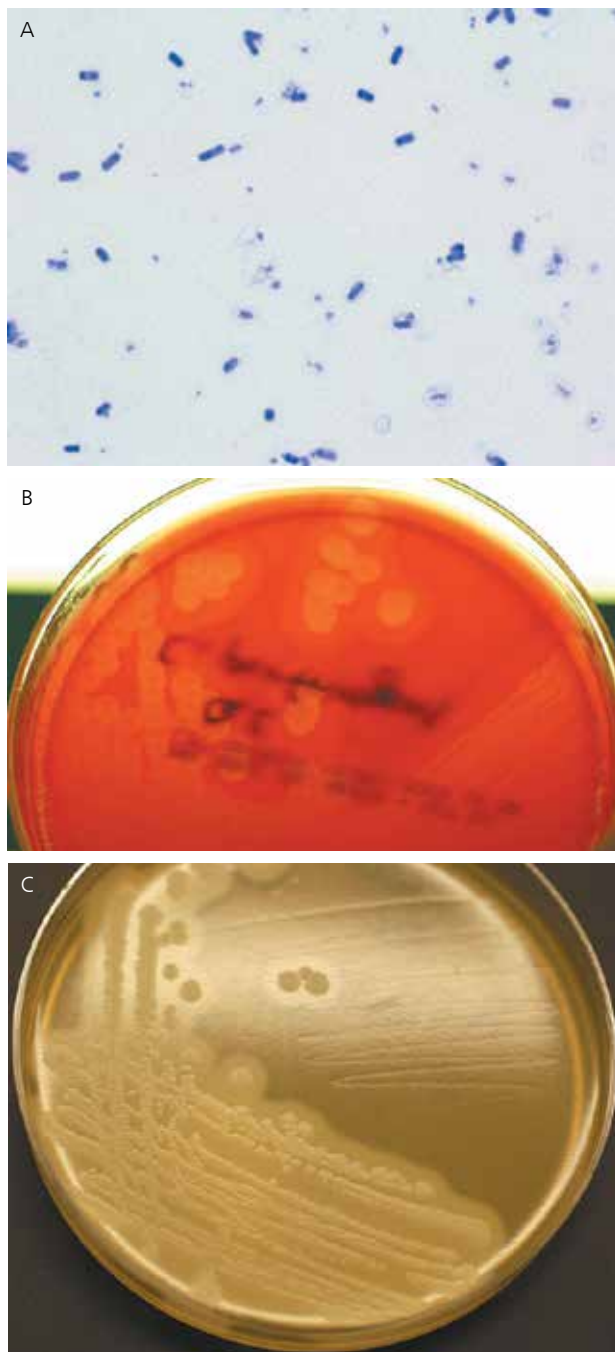
która wiąże się z występowaniem zespołu wstrząsu toksycznego charakteryzującego się oporną na leczenie hipotensją, narastającymi obrzękami sromu i kończyn, odczynem białczkowym i zgonem.³⁻⁵ Szczęśliwie, u omawianej pacjentki objawy te nie wystąpiły. Chociaż zakażenie *C. sordelli* zawsze należy brać pod uwagę, w tym przypadku jest ono mało prawdopodobne.

Badania przesiewowe u kobiet w wieku rozrodczym wykazały, że częściej niż *C. sordelli* izolowano *C. perfringens* zarówno z pochwy (u około 2% kobiet), jak i z odbytnicy (u około 10%).² *C. perfringens* może wywoływać połogowe zapalenie błony śluzowej macicy (objawiające się łagodnym do ciężkiego beztlenowym zapaleniem tkanki łącznej), martwicę tkanki mięśniowej (w przypadku wytwarzania toksyny α powodującej hemolizę) lub zespół wstrząsu toksycznego. U chorych z zakażeniem *C. perfringens* bakteriemia występuje częściej niż w przypadkach zakażeń *C. sordelli*,^{3,6,7} zatem w omawianym przypadku logiczny wydaje się wybór *C. perfringens*. Jest to najczęstszy Gram-dodatni patogen beztlenowy związany z zakażeniem połogowym.



RYCINA 1 Obrazowanie jamy brzusznej i miednicy.

Rekonstrukcja przekroju wieńcowego (A) i strzałkowego (B) z obrazów tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy, po dożylnym podaniu środka cieniującego. Widoczna powiększona, bogato unaczyniona macica oraz powietrze w jamie macicy (A i B, strzałki), objawy typowe dla stanu po porodzie. Brak powietrza w obrębie mięśnia macicy. Niewielka ilość wolnego płynu (A, gwiazdka) jest normą, nie uwidoczniono zbiorników płynu.



RYCINA 2 Cechy morfologiczne *Clostridium perfringens* na przykładzie hodowli referencyjnej.

Barwienie metodą Grama (A) daje typowy obraz Gram-dodatnich postaci *C. perfringens* o kształcie wagonów. Na podłożu agarowym z krwią (B) widoczna jest podwójna strefa hemolizy otaczająca kolonie *C. perfringens*. W hodowli na podłożu agarowym McClung Toabe (C) zawierającym żółtko jaja kurzego wokół kolonii bakteryjnych widoczna jest aureola z osadu będącego wynikiem aktywności lecytynazy *C. perfringens*.

Mikrobiologia

Dr Ji Yeon Kim: W drugim dniu hospitalizacji laboratorium mikrobiologiczne otrzymało próbkę moczu pacjentki pobraną na posiew oraz trzy próbki krwi w butelkach z podłożem do hodowli w warunkach tlenowych i beztlenowych. W hodowli beztlenowej próbek krwi pobranych trzy godziny po porodzie uzyskano wzrost Gram-dodatnich laseczek w trzecim dniu hospitalizacji. W hodowli tlenowej, jak również w posiewach dwóch kolejnych próbek krwi nie uzyskano wzrostu mikroorganizmów.

W barwieniu metodą Grama wyhodowany organizm wykazywał charakterystyczny kształt wagonu (ryc. 2A). Na podłożu agarowym z krwią rosnący patogen wykazywał podwójną strefę hemolizy (ryc. 2B). Strefa wewnętrzna (całkowita hemoliza) spowodowana jest toksyną θ wytwarzaną przez bakterie, szersza strefa zewnętrzna (hemoliza niecałkowita) wywołana jest toksyną α , znaną także jako lecytynaza. Lecytynaza jest fosfolipazą rozkładającą lecytynę (normalny składnik żółtka jaja kurzego, obecny także w podłożach hodowlanych na bazie żółtka) do nierozpuszczalnych dwuglicerydów, które tworzą opalizującą aureolę otaczającą kolonie bakterii rosnących na takim podłożu (ryc. 2C). Te charakterystyczne cechy pomogły w definitywnej identyfikacji mikroorganizmu jako *C. perfringens* (wcześniej *C. welchii*), wynik ten uzyskano w czwartym dniu hospitalizacji.

Clostridium perfringens jest bakterią występującą powszechnie w środowisku. Izolowana jest z dróg rodnych u 1-10% zdrowych kobiet.^{8,9} Przed legalizacją przerywania ciąży w Stanach Zjednoczonych *C. perfringens* izolowano u około 25% pacjentek po aborcji, u których doszło do zakażenia macicy i zostały pobrane posiewy.^{6,10} U większości z tych pacjentek nie występowały objawy posocznicy.¹¹ Przejściową bakterieciem wywołaną bakteriami z rodzaju *Clostridium* można obserwować u chorych z czynnikami predysponującymi w postaci ogniska zakażenia w przewodzie pokarmowym, w drogach żółciowych lub w macicy. Kliniczna ocena chorych hospitalizowanych z powodu bakteriemii i dodatnich posiewów krwi wykazała, że bakterieciem spowodowana *C. perfringens* w większości przypadków nie miała znaczenia klinicznego.¹² Zatem sam wynik badania mikrobiologicznego nie wystarcza do ustalenia rozpoznania posocznicy lub istotnego klinicznie zakażenia spowodowanego *C. perfringens*.

Rozpoznanie różnicowe

Dr Soper: Po ustaleniu wstępnego rozpoznania bakteriemii wywołanej *C. perfringens* w rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić zakażenie wewnątrzrodniowe (określane również mianem zapalenia błon płodowych), połogowe zapalenie błony śluzowej macicy objawiające się zarówno w postaci zapalenia tkanki łącznej wywołanego beztlenowcami, jak też martwicy mięśnia macicy (gangrena), oraz bakterieciem bez ogniska septycznego.

Zakażenie wewnątrzrodniowe spowodowane jest florą bakteryjną bytującą w dolnej części układu rozrodczego i przedostającą się drogą wstępującą do płynu owodniowego, zwykle po pęknięciu pęcherza płodowego.¹³ Czynniki ryzyka związane z tym rozpoznaniem obejmują przedłużony czas odpływania płynu owodniowego, większą niż zwykle liczbę badań przezpochwowych oraz stosowanie wewnątrzmacicznych metod monitorowania stanu płodu.¹⁴ Rozpoznanie kliniczne ustalane jest na podstawie obecności gorączki podczas porodu, płodowej i matczynej tachykardii, leukocytozy u matki, tkliwości macicy oraz cuchnącego płynu owodniowego. U tej pacjentki występowała leukocytoza, ale nie obserwowano u niej gorączki, tkliwości macicy, nie stwierdzono także nieprawidłowego zapachu płynu owodniowego.

Podobnie patofizjologia połogowego zapalenia błony śluzowej endometrium obejmuje zakażenie wstępujące, a czynniki ryzyka są takie same jak w przypadku zapalenia błon płodowych, najważniejszym czynnikiem wystąpienia tego powikłania w położu jest jednak poród drogą cięcia cesarskiego.¹⁵ Rozpoznanie połogowego zapalenia błony śluzowej macicy wymaga obecności gorączki, leukocytozy, tkliwości macicy i cuchnących odchodów.¹⁶ Omawiana pacjentka nie przeżyła cięcia cesarskiego, a poza leukocytozą nie wykazywała również innych objawów spełniających kryteria rozpoznania zakażenia wewnątrzmacicznego lub połogowego zapalenia błony śluzowej endometrium.

Biorąc to pod uwagę, bakteriemia bez ogniska septycznego pozostaje najbardziej prawdopodobnym rozpoznaniem klinicznym.

Omówienie postępowania

Postępowanie w przedstawionym przypadku wymaga odpowiedzi na kilka pytań. Jakiego znaczenia ma leukocytoza u tej pacjentki? Czy należy leczyć u niej bakteriemię? Czy pacjentka jest chora (septyczna)? Czy można ustalić wczesne rozpoznanie poważnego zakażenia i zapobiec jego ewentualnym następstwom? Czy u tej pacjentki należy zastosować postępowanie zabiegowe?

LEUKOCYTOZA

Leukocytoza niewielkiego stopnia jest charakterystyczna dla ciąży i porodu. Na początku porodu średnia (\pm SD) liczba białych krwinek wynosi $10\ 500 \pm 600$ na milimetr sześcienny i ta wartość wzrasta do $14\ 600 \pm 1400$ na milimetr sześcienny 18 h po porodzie.¹⁷ Jest mało prawdopodobne, aby odchylenie większe niż 2 SD stanowiło normę i taki wynik wymaga dalszej diagnostyki. Liczba krwinek białych przekraczająca 35 000, jak w tym przypadku, jest powodem do niepokoju; wynik tej pacjentki zbliżony jest do kryterium odczynu białaczkowego ($>50\ 000$ na milimetr sześcienny). Diagnostyka różnicowa u pacjentki z tak dużą liczbą krwinek białych powinna obejmować zakaże-

nie, ekspozycję na toksyny, nowotwór, krwotok i hemolizę. U tej pacjentki wystąpił umiarkowany krwotok położniczy, jednak leukocytoza obecna była już wcześniej. Ze względu na bakteriemię związaną ze zwiększoną liczbą krwinek białych u tej pacjentki należy mieć na uwadze toksyny wytwarzane przez *C. perfringens*.

Na tym etapie u pacjentki w położu w zasadzie bez objawów występuje znaczna leukocytoza, zatem w odpowiedzi na dodatni wynik posiewu krwi prawidłowym postępowaniem jest rozpoczęcie antybiotykoterapii. W tym przypadku słusznie zdecydowano się na połączenie penicyliny i klindamycyny, zakładając, że *C. perfringens* może wytwarzać toksynę prowadzącą do martwicy tkanki mięśniowej i wewnątrznaczyniowej hemolizy. Chociaż penicylina jest antybiotykiem bakteriodobójczym o doskonałej aktywności wobec *C. perfringens*, to duża koncentracja mikroorganizmów związana jest z mniejszym tempem ich namnażania, w konsekwencji zmniejszając skuteczność antybiotyku (zmniejszenie skuteczności penicyliny w sytuacji dużej koncentracji bakterii w środowisku nazywane jest efektem Eagle'a).¹⁸ Klindamycynę powszechnie stosuje się w połączeniu z penicyliną, ponieważ działa ona na podjednostkę 50S rybosomu i przynosi dodatkową korzyść w postaci hamowania wytwarzania toksyn.¹⁹ Ponieważ większość zakażeń połogowych ma mieszaną etiologię, zalecałbym dołączenie trzeciego antybiotyku, na przykład ceftriaksonu, obejmującego swym działaniem tlenowe bakterie Gram-ujemne, zwłaszcza *Escherichia coli*. Chociaż w posiewie krwi zidentyfikowano pojedynczy mikroorganizm, na poziomie tkankowym rolę mogą odgrywać także inne bakterie.

POSOCZNICA

Czy omawiana pacjentka jest chora (septyczna)? Poważne, zagrażające życiu zakażenie może mieć początek u pacjentki w dobrym stanie klinicznym, u której objawy posocznicy rozwiną się w dalszej kolejności. Wczesne objawy posocznicy obejmują nieznaczne podwyższenie ciepłoty ciała, tachykardię, tachypnoe oraz leukocytozę. Postępujące objawy poważnego zakażenia obejmują bóle brzucha o nasileniu nieproporcjonalnym do wyniku badania przedmiotowego, jak również zmiany w parametrach stanu ogólnego, takie jak obniżenie ciśnienia tętniczego, podwyższone tętno oraz przyspieszony oddech. Niewielka kwasica może pomóc w ustaleniu wczesnego rozpoznania ciężkiego, zagrażającego życiu zakażenia, dlatego należy zwrócić szczególną uwagę na to, czy luka anionowa nie przekracza 13 lub wynik gazometrii krwi tętniczej wskazuje na kwasicę (pH $<7,40$), lub też oba te objawy występują jednocześnie. Pacjentki w okresie okołoporodowym mają tendencję do zasadowicy oddechowej związanej z ciążą, dlatego pH $<7,40$ powinno budzić niepokój. W podejmowaniu ostatecznych decyzji klinicznych istotne są wyniki seryjnie powtarzanych badań oraz testów laboratoryjnych.²⁰

Przedstawiana pacjentka po porodzie pozostawała w dobrym stanie. Parametry życiowe były stabilne, bez hipotensji, tachykardii ani tachypnoe. Jedynym parametrem laboratoryjnym budzącym niepokój była zwiększona liczba krwinek białych. Co ważne, luka anionowa była w normie. Podsumowując, pacjentka mimo bakteriemii nie miała posocznicy.²³

LECZENIE OPERACYJNE

Poważne zakażenie błony śluzowej i mięśnia macicy z towarzyszącą martwicą tkanki mięśniowej nie powinno być leczone wyłącznie farmakologicznie. Duża koncentracja bakterii oraz brak przepływu krwi – a zatem ograniczona możliwość dotarcia antybiotyku do zakażonych tkanek – wskazują na konieczność interwencji zabiegowej. Z drugiej jednak strony, u takiej pacjentki jak omawiana, bez dowodów na martwicę mięśnia macicy i bez kwasicy, dopuszczalna jest obserwacja, zwłaszcza jeśli zależy jej na zachowaniu płodności. Wyniki badania tomografii komputerowej są w tym przypadku istotne. Gaz uwidoczniony na obrazach tomografii znajduje się wewnątrz jamy macicy, nie w obrębie mięśnia macicy. Taki objaw jest typowy dla pacjentek w połogu i nie stanowi wskazania do operacji.²² Histerektomia może być zabiegiem ratującym życie, ale nie jest konieczna u pacjentki bez objawów martwicy macicy i bez kwasicy. Część pacjentek z posoczną połogową wywołaną *C. perfringens* było skutecznie leczonych zachowawczo, jednak nie jest to idealne podejście.⁶

PODSUMOWANIE

Po indukcji czynności z powodu stanu przedrzucawkowego 33-letnia kobieta przeżyła długi poród. U pacjentki istnieją czynniki ryzyka wystąpienia zarówno zakażenia wewnątrzrodniowego, jak i połogowego zapalenia endometrium, jednak nie ma żadnych objawów klinicznych tych powikłań. W posiewie krwi wyhodowano *C. perfringens*, ale pacjentka nie ma objawów posocznicy, cech kwasicy ani dowodów na to, że doszło do martwicy mięśnia macicy. Rozpoczęto odpowiednią antybiotykoterapię, jednak biorąc pod uwagę mieszaną etiologię wielu zakażeń połogowych, dodałbym jeszcze jeden antybiotyk, na przykład cefalosporynę trzeciej generacji obejmującą działaniem Gram-ujemne pałeczki tlenowe (np. *E. coli*). Pacjentka wymaga ścisłego nadzoru pod kątem objawów pogorszenia stanu klinicznego, takich jak zmiany parametrów życiowych lub oznaki kwasicy układowej. W przypadku braku pogorszenia stanu klinicznego samo leczenie farmakologiczne powinno być skuteczne w stwierdzonej bakteriemii bez ogniska zakaźnego.

Dr Eric S. Rosenberg (patolog): Doktorze Huang, czy mógłby Pan przedstawić nam swoją ocenę sytuacji klinicznej u tej pacjentki we wczesnym okresie połogowym?

Dr Huang: W naszej ocenie pacjentka miała bakteriemii wywołaną patogenami z rodzaju *Clostridium*, co stanowiło

zagrożenie rozwojem powikłania potencjalnie zagrażającego życiu, dlatego zaleciliśmy histerektomię. Poprosiliśmy także o histologiczne badanie łożyska.

Rozpoznanie kliniczne

Bakteriemia wywołana *Clostridium perfringens*.

Rozpoznanie doktora Sopera

Bakteriemia wywołana *Clostridium perfringens* bez ogniska zakażenia.

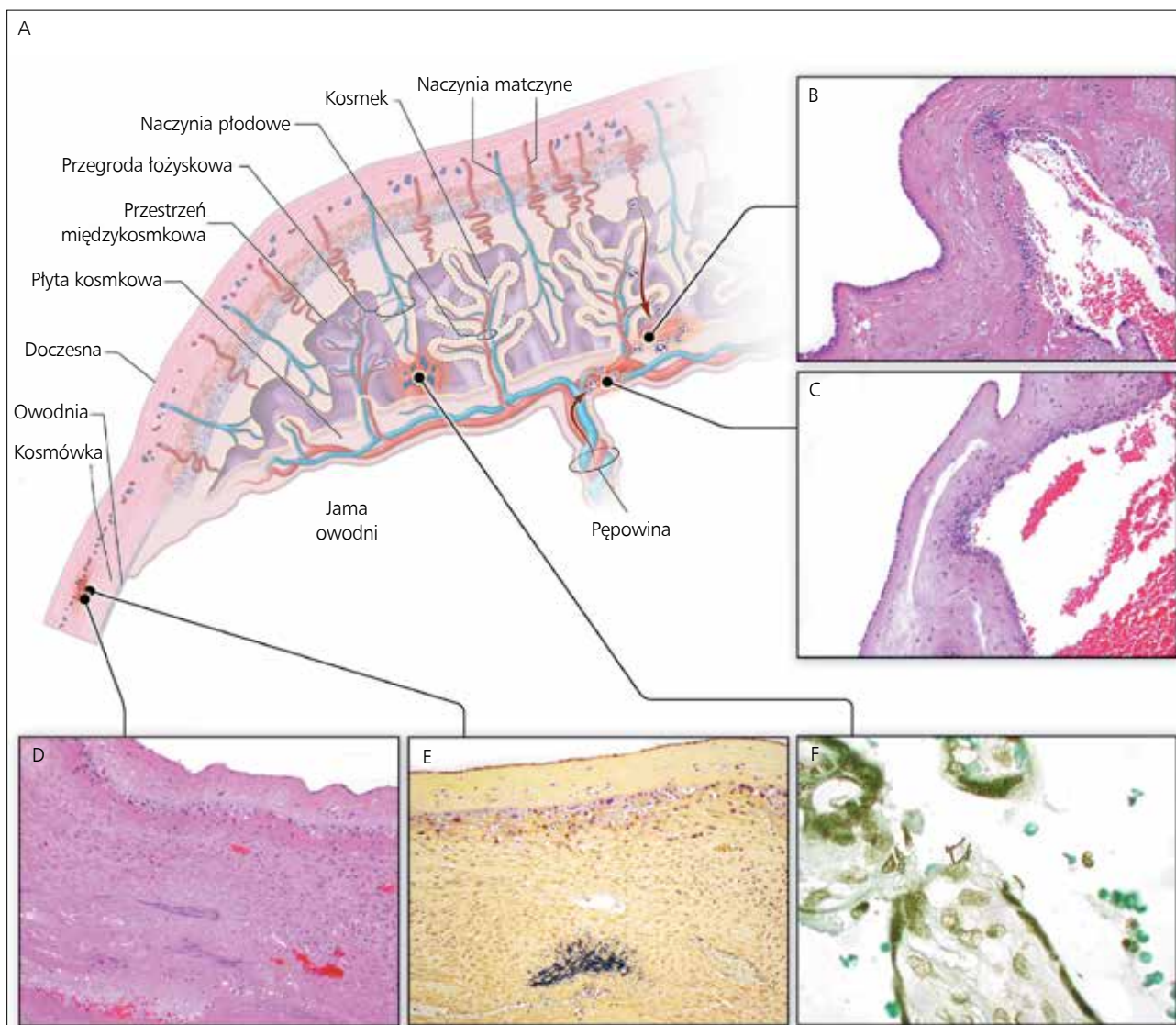
Omówienie wyników badania patologicznego

Dr Anna G. McDonald: Ze względu na wywiad krwawienia w pierwszym trymestrze ciąży, stan przedrzucawkowy oraz bakteriemii u matki przeprowadziliśmy pełne badanie histopatologiczne łożyska. Masa łożyska była prawidłowa (przed utrwaleniem ważyło 500 g; średnia masa łożyska dla ciąży 37-tygodniowej wynosi 475 g). Wygląd makroskopowy nie odbiegał od normy, z wyjątkiem prostej torbieli znajdującej się na powierzchni płodowej łożyska. We wstępnym badaniu histologicznym stwierdzono nierównomierne zwiększenie ilości fibronektyny okołokosmkowej pod kosmówką oraz ostre zapalenie kosmówki i owodni o nieznacznym nasileniu (ryc. 3B), z objęciem naczyń części płodowej popłodu (ryc. 3C). W obrębie doczesnej torebkowej stwierdzono bardzo dużą ilość Gram-dodatnich laseczek (ryc. 3D i 3E), bez towarzyszącego stanu zapalnego. Chociaż obecność takiej ilości bakterii nie zdarza się często, obraz zinterpretowano jako zanieczyszczenie florą bakteryjną pochwy, do którego doszło podczas porodu, co nie stanowi dowodu na zakażenie łożyska, zważywszy, że nie występowały inne objawy ciężkiego zakażenia (np. stan zapalny kosmków, ropnie lub jednoznaczne zapalenie błon płodowych). Podczas ponownej oceny preparatów w przestrzeni międzykosmkowej krążenia macicznego stwierdzono jednak niewielką liczbę Gram-dodatnich laseczek przypominających morfologią obecne w doczesnej torebkowej (ryc. 3F), nie było ich natomiast w naczyniach płodowych.

Po ustaleniu rozpoznania bakteriemii *C. perfringens* u matki bloczki parafinowe zawierające doczesną torebkową przesłano do laboratorium referencyjnego w celu zbadania metodą reakcji łańcuchowej polimerazy pojednostki 16S rybosomalnego RNA. Wynik badania potwierdził, że jest to *C. perfringens*. Podsumowując, uzyskane wyniki są spójne z rozpoznaniem bakteriemii u matki, co objawiło się kolonizacją doczesnej torebkowej bakteriami *C. perfringens*.

Dr Rosenberg: Doktorze Huang, czy mógłby Pan opowiedzieć nam, co stało się z tą pacjentką?

Dr Huang: Pomimo zalecenia wykonania histerektomii pacjentka nie wyraziła zgody na operację. Poddano ją ści-



RYCINA 3 Badanie histopatologiczne łożyska.

W łożysku (A) fibryna podkosmkówkowa nacieczona jest maczynnymi granulocytami obojętnochłonnymi pochodzącymi z przestrzeni międzykosmkowych (B, hematoksylina i eozyna). Objaw ten, określany mianem subchorionitis, obrazuje najłagodniejszą postać maczynnej odpowiedzi zapalnej w ostrym zapaleniu błon płodowych. Płodowe granulocyty obojętnochłonne wędrują przez ścianę naczyń kosmówki w kierunku jamy owodni (C, hematoksylina i eozyna). To zjawisko, określane jako zapalenie naczyń kosmówki, jest najłagodniejszą odpowiedzią płodu obserwowaną w ostrym zapaleniu błon płodowych. W obrębie doczesnej torebkowej widoczne są kolonie bakteryjne (D, hematoksylina i eozyna), które gromadzą barwnik w barwieniu preparatu metodą Grama (E, Brown i Hopps). Niewielka liczba Gram-dodatnich łaseczek widoczna jest w przestrzeni międzykosmkowej krążenia maczynnego (F, Brown i Hopps).

słej obserwacji w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej, monitorując parametry hemodynamiczne. W ciągu kilku następnego dnia liczba białych krwinek zaczęła maleć, a parametry hemodynamiczne pozostawały stabilne. W ósmej dobie połogu pacjentka została wypisana do domu. Noworodek pozostawał w stanie dobrym, posiewy krwi u niego były ujemne.

Dr Nancy Lee Harris (patolog): Czy bezpośrednio po porodzie, zanim patogen zidentyfikowano jako *C. perfringens*, obawialiście się, że mogła to być *C. sordelli*?

Dr Michael F. Greene (ginekolog-położnik): Podejrzanie, że może to być *C. sordelli* wzbudzało nasz największy niepokój. Najważniejszym argumentem przemawiającym przeciw tej hipotezie był fakt, że stan kliniczny pacjentki w nocy pozostawał stabilny.

Jeden z lekarzy: Doktorze Soper, czy ma Pan spójne wytłumaczenie, co działo się z tą pacjentką?

Dr Soper: Teraz, kiedy dysponujemy wiedzą na temat stanu klinicznego pacjentki i wyników badań histopatologicznych, wydaje się oczywiste, że drogi rodne tej pa-

jętka były skolonizowane bakteriami *C. perfringens*, które podczas porodu drogą wstępującą dostały się do łożyska, zakażając je i wywołując łagodny stan zapalny błon płodowych, co obrazuje obecność Gram-dodatnich laseczek w matczynych naczyniach popłodu. Tłumaczy to obecność gorączki w czasie porodu. Wczesne rozpoczęcie antybiotykoterapii najprawdopodobniej zapobiegło ciężkiemu, zagrażającemu życiu zakażeniu przez zahamowanie wytwarzania toksyn przez mikroorganizm i doprowadziło do jego eradykacji. Leczenie farmakologiczne było skuteczne, ponieważ zastosowano je bardzo wcześnie, kiedy perfuzja macicy była prawidłowa, narządu nie objęła jeszcze martwica, co pokazuje wynik tomografii komputerowej potwierdzający prawidłowy przepływ krwi i brak gazu w obrębie miometrium.

Rozpoznanie anatomiczne

Bakteriemia wywołana *C. perfringens*.

Powyższy przypadek był prezentowany podczas szkoleniowego posiedzenia klinicznego z ginekologii i położnictwa.

Doktor Soper zgłasza, że jego instytucja otrzymała pomoc finansową w postaci grantu z firmy Merck. Poza tym nie zgłoszono innego potencjalnego konfliktu interesów w związku z powyższym artykułem. Stosowne oświadczenia dostarczone przez autorów dostępne są wraz z pełnym tekstem artykułu na stronie NEJM.org.

Dziękujemy dr Drucilli Roberts za pomoc w przygotowaniu części „omówienie wyników badania patologicznego”.

From the New England Journal of Medicine 2011; 365: 1916-24. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2011, 2012 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

PIŚMIENICTWO

- Smith B, Kemp M, Ethelberg S, et al. *Listeria monocytogenes*: maternal-foetal infections in Denmark 1994-2005. *Scand J Infect Dis* 2009; 41:21-5.
- Veatch M, Shannon C, Chong E, et al. Learning about clostridia among women of reproductive age: findings from a pilot study. Presented at Reproductive Health 2010 Annual Meeting of the Association of Reproductive Health Professionals, the National Medical Committee of Planned Parenthood, and the Society of Family Planning, Atlanta, September 22–25, 2010.
- Cohen AL, Bhatnagar J, Reagan S, et al. Toxic shock associated with *Clostridium sordellii* and *Clostridium perfringens* after medical and spontaneous abortion. *Obstet Gynecol* 2007;110:1027-33.
- Fischer M, Bhatnagar J, Guarner J, et al. Fatal toxic shock syndrome associated with *Clostridium sordellii* after medical abortion. *N Engl J Med* 2005;353:2352-60.
- McGregor JA, Soper DE, Lovell G, Todd JK. Maternal deaths associated with *Clostridium sordellii* infection. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:987-95.
- Dylewski J, Wiesenfeld H, Latour A. Postpartum uterine infection with *Clostridium perfringens*. *Rev Infect Dis* 1989;11:470-3.
- Halpin TF, Molinari JA. Diagnosis and management of clostridium perfringens sepsis and uterine gas gangrene. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57:53-7.
- Bartlett JG, Moon NE, Goldstein PR, Goren B, Onderdonk AB, Polk BF. Cervical and vaginal bacterial flora: ecologic niches in the female lower genital tract. *Am J Obstet Gynecol* 1978;130:658-61.
- Slotnick IJ, Prystowsky H. Microbiology of the female genital tract. 1. The infectious hazard of prophylactic catheterization of the urinary bladder prior to delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1962;83:1102-11.
- Butler HM. Bacteriological studies of *Clostridium welchii* infections in man: with special reference to the use of direct smears for rapid diagnosis. *Surg Gynecol Obstet* 1945;81:475-86.
- Ramsay AM. The significance of *Clostridium welchii* in the cervical swab and blood-stream in postpartum and postabortion sepsis. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1949;56:247-58.
- Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997;24:584-602.
- Gibbs RS, Blanco JD, St Clair PJ, Castaneda YS. Quantitative bacteriology of amniotic fluid from women with clinical intraamniotic infection at term. *J Infect Dis* 1982;145:1-8.
- Soper DE, Mayhall CG, Dalton HP. Risk factors for intraamniotic infection: a prospective epidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:562-8.
- Sherman D, Lurie S, Betzer M, Pinhasi Y, Arieli S, Boldur I. Uterine flora at cesarean and its relationship to postpartum endometritis. *Obstet Gynecol* 1999;94:787-91.
- Soper DE. Postpartum endometritis: pathophysiology and prevention. *J Reprod Med* 1988;33:Suppl:97-100.
- Acker DB, Johnson MP, Sachs BP, Friedman EA. The leukocyte count in labor. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:737-9.
- Stevens DL, Gibbons AE, Bergstrom R, Winn V. The Eagle effect revisited: efficacy of clindamycin, erythromycin, and penicillin in the treatment of streptococcal myositis. *J Infect Dis* 1988;158:23-8.
- Stevens DL, Maier KA, Mitten JE. Effect of antibiotics on toxin production and viability of *Clostridium perfringens*. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:213-8.
- Early recognition of life-threatening infections (<http://www.acog.org/publications/infectiousDiseases>).
- Bone RC. The sepsis syndrome: definition and general approach to management. *Clin Chest Med* 1996;17:175-81.
- Garagiola DM, Tarver RD, Gibson L, Rogers RE, Wass JL. Anatomic changes in the pelvis after uncomplicated vaginal delivery: a CT study on 14 women. *AJR Am J Roentgenol* 1989;153:1239-41.
- Hung HC, Hsiao SM, Chih SY, Lin HH, Tsao JY. Effect of pelvic-floor muscle strengthening on bladder neck mobility: a clinical trial. *Phys Ther* 2011;91(7):1030-1038.
- Beji NK, Yalcin O, Erkan HA. The effect of pelvic floor training on sexual function of treated patients. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003;14(4):234-238; discussion 238.
- Yu YF, Nichol MB, Yu AP, Ahn J. Persistence and adherence of medications for chronic overactive bladder/urinary incontinence in the California Medicaid program. *Value Health* 2005;8(4):495-505.
- Gopal M, Haynes K, Bellamy SL, Arya LA. Discontinuation rates of anticholinergic medications used for the treatment of lower urinary tract symptoms. *Obstet Gynecol* 2008;112(6):1311-1318.
- Arruda RM, Castro RA, Sousa GC, Sartori MG, Baracat EC, Girao MJ. Prospective randomized comparison of oxybutynin, functional electrostimulation, and pelvic floor training for treatment of detrusor overactivity in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19(8):1055-1061.
- Lauti M, Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, Wilson D. Anticholinergic drugs, bladder retraining and their combination for urge urinary incontinence: a pilot randomised trial. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19(11):1533-1543.
- Bharucha AE. Fecal incontinence. <http://www.acg.gi.org/patients/gihealth/pdf/fi.pdf>. Accessed November 18, 2011.
- Norton C. Fecal incontinence and biofeedback therapy. *Gastroenterol Clin North Am* 2008;37(3):587-604, viii.
- Heymen S, Scarlett Y, Jones K, Ringle Y, Drossman D, Whitehead WE. Randomized controlled trial shows biofeedback to be superior to pelvic floor exercises for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2009;52(10):1730-1737.
- Norton C, Kamm MA. Anal sphincter biofeedback and pelvic floor exercises for faecal incontinence in adults—a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(8):1147-1154.
- American Board of Physical Therapy Specialties. <http://www.abpts.org/Certification/WomensHealth/>. Accessed November 18, 2011.

ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 93