

## ACTUALITĂȚI ȘI PERSPECTIVE ÎN SEPSIS LA COPIL

Rozina Iagăru, Monica Luminos, Mariana Mărdărescu, Ruxandra Măntescu, Adina Stăncescu, Dorina Duma, Gh. Jugulete, Elena Gheorghe, Cristina Stanciu

## REZUMAT

Sepsisul reprezintă o problemă majoră de sănătate fiind una din marile urgențe, dar și cea mai frecventă cauză de deces pe plan mondial la sugar și copil.

Diagnosticarea sepsisului la copil și în special la nou născut este dificilă datorită lipsei simptomelor caracteristice, dar și a existenței formelor cu evoluție fulminantă.

Tratamentul trebuie instituit de urgență în unități specializate și necesită participare interdisciplinară (infecționist, medic specialist terapie intensivă, pediatru, chirurg, medic de laborator).

Deși în ultimii ani s-au înregistrat progrese în terapia antiinfecțioasă, datorită particularităților copilului (simptomatologie, valori de laborator, metabolizare și farmacocinetică a medicamentelor diferite față de adult), prognosticul sepsisului sever rămâne rezervat.

Studiile viitoare vor avea în vedere selectarea subiecților în funcție de grupe de vârstă și de infecțiile specifice pentru ameliorarea eficienței terapeutice.

**Cuvinte cheie:** sepsis, terapie antiinfecțioasă

## ABSTRACT

## Updates and perspectives in child's sepsis

Sepsis represents a major problem of sanity be some one of the major emergency, but also the most frequently cause of decease on the worldwide to suckling and child.

Sepsis diagnosis to child and especially to new born is difficult by reason of absence of characteristic symptoms, but also the existence of forms with fulminating evolution.

The treatment must be imperative established in specialized units and require the interdisciplinary participation (infections specialized doctor, doctor expert intensive therapy, pediatrician, surgeon, doctor of laboratory).

Although in last years was registered the progress in anti infection therapy, due to child peculiarities (symptomatology, laboratory values, metabolizer and drugs pharmacokinetics, different from adult), the prognostic of severe sepsis remains reserved.

The future studies will have in sight the selection of subjects in terms of group of age and specific infections to improve the therapeutic efficiencies.

**Key words:** sepsis, infection therapy

## Date generale

Sepsisul reprezintă o problemă majoră de sănătate atât la copii cât și la adulți fiind una dintre marile urgențe cu care se confruntă medicii infecționiști și nu numai. De asemenea este cauza cea mai frecventă de deces pe plan mondial la sugar și la copil (rata mortalității prin sepsis sever fiind cuprinsă între 7,8-12,8%). Cel mai mare risc de apariție a bolii este întâlnit la sugari îndeosebi la cei născuți prematur, în perioada perinatală.

Progresia de la infecție la sepsis și complicații este redată în Tabelul I.

**Bacteriemia** se definește prin prezența de germeni viabili în sânge (viremia, fungemia și parazitemia sunt denumiri corespunzătoare organismelor izolate). Bacteriemia poate fi un fenomen tranzitoriu, sau poate defini o infecție bacteriană invazivă severă având ca punct de plecare un focar infecțios. Infecții locale ca meningita, osteomielite, endocardita, pneumonia, epiglotita și celulita facială, pot fi urmate sau însoțite de bacteriemie.

**Bacteriemia tranzitorie** poate fi asimptomatică sau însoțită de simptome minore putând urma unei investigații instrumentale a tractului respirator, gastrointestinal, genitourinar sau tratament stomatologic.

## Tabel I Progresia de la infecție la sepsis și complicații (după Keith R.Rowell)

1. <b>Infecție</b> – Răspuns inflamator la prezența de germeni în țesuturi în mod normal sterile.
2. <b>Sindromul răspunsului inflamator sistemic (SIRS)</b> – se manifestă prin două sau mai multe condiții din următoarele: · Hiper sau hipotermie (> 38°C sau < 36°C) · Tahipnee (> 20 resp/min) sau PaCO <sub>2</sub> < 32 mm Hg · Tahicardie (>90/min) · Creșterea sau scăderea numărului de leucocite (>12.000/mm <sup>3</sup> sau <4000/ mm <sup>3</sup> sau >10% PMN-uri nesegmentate)
3. <b>Sepsis</b> – Răspunsul sistemic la o infecție demonstrată (SIRS + infecție)
4. <b>Sepsis sever</b> – Sepsis cu afectare organică, hipoperfuzie sau hipotensiune. Poate include modificări ale statusului mental, oligurie, hipohipoxemie sau acidoză lactică.
5. <b>Șoc septic</b> – Sepsis sever cu persistența hipotensiunii în ciuda corectării adecvate hidro-electrolitice.
6. <b>Sindrom de disfuncție multiorganică (MODS)</b> – Prezența afectării funcției multiorganice, a căror homeostazie nu poate fi menținută fără intervenții.
7. <b>Deces</b>

\*Dr. Rozina Iagăru, Dr. Monica Luminos, Dr. Mariana Mărdărescu, Dr. Ruxandra Măntescu, Dr. Adina Stăncescu, Dr. Dorina Duma, Dr. Gh. Jugulete, Dr. Elena Gheorghe, Dr. Cristina Stanciu - Institutul de Boli Infecțioase „Prof. dr. Matei Bals”, București

**Tabel II**                      **Diagnosticul diferențial**  
**al sepsisului** (după Lowell S.Young)

<p><b>1. Infecții</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Bacteriemie/meningită (St. pneumoniae, H. influenzae tip b, Neisseria meningitidis);</li> <li>· Boli virale (gripă, enteroviroze, febră hemoragică, HSV, RSV, CMV, EBV*);</li> <li>· Encefalite (arbovirus, enterovirus, HSV);</li> <li>· Rickettsii (Febra pătată a munților stâncoși, Ehrlichia, febra Q);</li> <li>· Sifilis</li> <li>· Reacții postvaccin (pertussis, gripă, rujeolă);</li> <li>· Reacții mediate-toxine (șocul toxic, sindromul pielii opărite staf.)</li> </ul>
<p><b>2. Cardiopulmonare</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Pneumonia (bacteriană, virală, micobacterii, fungi, reacții alergice);</li> <li>· Embolii pulmonare</li> <li>· Insuficiență cardiacă congestivă</li> <li>· Aritmii</li> <li>· Pericardite</li> <li>· Miocardite</li> </ul>
<p><b>3. Metabolic-endocrine</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Insuficiență suprarenală (sindrom adrenogenital, întrerupere corticoterapie)</li> <li>· Perturbări electroliti (hipo sau hipernatremie, hipo sau hipercalcemie)</li> <li>· Diabet insipid</li> <li>· Diabet zaharat</li> <li>· Hipoglicemie</li> <li>· Sindrom Reye</li> <li>· Erori metabolice congenitale (acidoză organică, ciclul ureic, deficit de carnitină)</li> </ul>
<p><b>4. Gastrointestinal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Gastroenterite și deshidratare</li> <li>· Volvulus</li> <li>· Invaginație</li> <li>· Peritonită (primară asociată cu perforație sau dializă peritoneală)</li> <li>· Hepatite</li> <li>· Hemoragii digestive</li> </ul>
<p><b>5. Hematologice</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Anemia (cu celule falciforme, pierdere de sânge, nutrițională)</li> <li>· Methemoglobinemia</li> <li>· Leucemie sau limfoame</li> </ul>
<p><b>6. Neurologice</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Intoxicații (medicamente, monoxid de carbon, supradozare accidentală sau intenționată)</li> <li>· Botulism infantil</li> <li>· Traumatisme (accidentale, copii abuzați)</li> <li>· Sindrom Guillain-Barré</li> <li>· Miastenia gravis</li> </ul>

#### 7. Altele

- Anafilaxie (alimente, medicamente, înțepături insecte)
- Sindromul hemolitic-uremic
- Sindromul Kawasaki
- Eritem multiform
- Șoc hemoragic – sindrom encefalopatie
- Insolatie
- Hipertermie malignă

\*HSV= virus herpes simplex; RSV= virus sincițial respirator; CMV = citomegalovirus; EBV = virus Epstein-Barr

**Sepsisul** este răspunsul sistemic la o infecție cu bacterii, viruși, fungi, protozoare sau rickettsii. De asemenea, sepsisul reprezintă una dintre cauzele **sindrom al răspunsului inflamator sistemic (SIRS)** dar care poate avea și cauze noninfecțioase.

Dacă nu este recunoscut și tratat precoce, sepsisul poate evolua spre **sepsisul sever**, **șoc septic** (sepsis cu hipotensiune), **sindrom de afectare multiorganică și deces**. Uneori manifestările clinice ale sepsisului sunt polimorfe, punând reale probleme de diagnostic diferențial, care includ multe cauze neinfecțioase (Tabelul II).

### Epidemiologie și etiologie

Sepsisul poate apare ca o complicație a unei infecții localizate sau poate urma colonizării și invaziei mucoasei locale prin agenți patogeni virulenți (Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae tip b, Salmonella spp). Copiii mici, cu vârste cuprinse între 3 luni și 3 ani, febrili prezintă risc crescut de bacteriemii oculte care uneori pot evolua spre sepsis. (Tabel III).

De asemenea, bolnavii imunocompromiși (de diferite cauze) prezintă risc crescut pentru sepsis sever nozocomial.

Copiii spitalizați pot dezvolta sepsis cu Staphylococcus aureus sau stafilococi coagulazo-negativi în prezența unui cateter endovenos sau a unor plăgi chirurgicale, în timp ce sepsisul cu germeni gram-negativi (Escherichia coli, Pseudomonas, Acinetobacter, Klebsiella, Enterobacter, Serratia) sau **fungemia** sunt caracteristice pacienților imunocompromiși neutropenici sau celor internați în secții de terapie intensivă.

**Sepsisul polimicrobian** poate fi întâlnit la pacienții cu cateter venos central, boli gastrointestinale severe, la bolnavii neutropenici și la cei cu malignități. Sepsisul și variatele sindroame septice sunt cauzate de agenți infecțioși cu evoluție rapid progresivă. Multe infecții bacteriene sunt precedate de o boală virală respiratorie, rezultând o poartă de intrare pentru germene (ex. meningococemia în multe cazuri este precedată de o viroză îndeosebi de gripă).

Sepsisul asociat cu enterocolite acute bacteriene sunt cauzate de Salmonella, Shigella sau Yersinia enterocolitica. Dintre acestea mai frecvent întâlnită este Salmonella. Shigella rareori determină bacteriemie dar poate fi asociată cu sepsis și șoc septic, în special Sh.dizenteriae.

Plăgile prin mușcătură de animale pot fi infectate cu germeni din cavitatea bucală a animalului: Staphylococcus și germeni orali anaerobi dar și Pasteurella multacida sau cu Capnocytophaga canimorsus (DF-2).

Infecțiile sistemice având ca punct de plecare plăgi chirurgicale craniofaciale sunt cauzate de regulă de flora normală

a tegumentelor și mucoaselor bucale incluzând stafilococi, Haemophilus spp., S.pneumoniae și anaerobi din cavitatea bucală. Etiologia sepsisului bacterian în funcție de sursa infecției este redată în Tabelul IV.

**Tabel III Pacienți febrili cu risc crescut pentru infecții bacteriene severe**  
(după Keith R.Rowell)

Condiții	Comentarii
<b>I Pacienți imunocompetenți</b>	
Nou-născut (<28 zile)	Sepsis și meningită cu streptococ grup B, Escherichia coli, Listeria monocitogenes, virus herpes simplex
Sugar <3 luni	Boli bacteriene severe, bacteriemie la 5% dintre sugarii febrili
Sugar și copil (3-36 luni)	Bacteriemie ocultă la 4%. Risc crescut la T <sup>o</sup> >39°C. NL>15.000/mm <sup>3</sup>
Hiperpirexie >41°C	Meningite, bacteriemie, pneumonie, insolatie, șoc hemoragic, sindrom encefalopatie.
Febră cu petesii	Bacteriemie și meningite cauzate de Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae tip b, Streptococcus pneumoniae.
<b>II Pacienți imunocompromiși</b>	
Anemia cu celule falciforme	Sepsis pneumococic, meningite
Asplenia	Germeni incapsulați
Deficit complement/properdină	Sepsis meningococic
Agamaglobulinemia	Bacteriemie, infecție sinopulmonară.
SIDA	Infecții severe cu S.pneumoniae, H.influenzae tip b, Salmonella
Boli congenitale cardiace	Risc crescut pentru endocardită
Linie venoasă centrală	Staphilococcus aureus, stafilococi coagulazo-negativi Candida
Malignități	Bacterii enterice gram-negative, S.aureus, stafilococi coagulazo-negativi Candida

**Tabel IV Etiologia sepsisului bacterian în funcție de sursa infecției**  
(după Kenneth M.Bayer)

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ocult (necunoscut)</b> Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae tip b, Neisseria meningitidis, Staphilococcus aureus</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cunoscut (sursa)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Tegumente și musculoschelet:</b> S aureus, Streptococcus pyogenes, H.influenzae tip b</li> <li>- <b>Tract respirator:</b> S.pneumoniae, H.influenzae tip b, S.aureus, anaerobi orali (Peptostreptococcus, Fusobacterium spp., Prevotella melaninogenicus, Veillonella)</li> <li>- <b>Tract gastrointestinal:</b> Salmonella spp., Shigella spp., Yersinia enterocolitica</li> <li>- <b>Peritoneu:</b> germeni gram-negativi enterici (E.coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp., anaerobi enterici (Bacteroides fragilis, Clostridium perfringens, Clostridium septicum, Fusobacterium spp.), Enterococcus faecalis)</li> <li>- <b>Miocard și pericard:</b> S.aureus, H.influenzae tip b</li> <li>- <b>Tract urinar:</b> germeni gram-negativi enterici.</li> <li>- <b>Tract genital:</b> Neisseria gonorrhoeae, anaerobi enterici</li> <li>- <b>Meninge:</b> S.pneumoniae, N.meningitidis, H. influenzae tip b</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Post intervenții (Acquired barrier disruption)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Chirurgie abdominală sau traumatisme penetrante:</b> germeni gram-negativi enterici, anaerobi enterici, Enterococcus faecalis.</li> <li>- <b>Chirurgie cardiacă:</b> stafilococi (S.aureus, stafilococi coagulazo-negativi), germeni gram-negativi multiplu rezistenți.</li> <li>- <b>Chirurgie ortopedică-fracturi:</b> stafilococi.</li> <li>- <b>Chirurgie craniofacială:</b> stafilococi, S.pneumoniae, H.influenzae tip b, anaerobi orali.</li> <li>- <b>Abordare vasculară:</b> stafilococi, germeni gram-negativi multiplu rezistenți, Acinetobacter spp., Candida albicans.</li> <li>- <b>Arsuri:</b> S.pyogenes, Pseudomonas aeruginosa.</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Plăgi prin mușcături:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Om:</b> Eikenella corrodens, stafilococi, anaerobi orali</li> <li>- <b>Câine:</b> Capnocytophaga canimorsus (DF-2), Pasteurella multocida, stafilococi, anaerobi orali.</li> <li>- <b>Pisică:</b> P.multocida, anaerobi orali.</li> <li>- <b>Șobolan:</b> Streptobacillus moniliformis, Spirillum minus</li> <li>- <b>Pureci:</b> Yersinia pestis.</li> <li>- <b>Căpușă:</b> Francisella tularensis, Ehrlichia chaffeensis, Rickettsia rickettsii, Borrelia hermsi.</li> </ul> </li> </ul>

## Patogenie

În trecut, șocul septic era considerat sinonim cu șocul endotoxinic. În prezent, este recunoscut ca rezultat al relației cu mediatorii endogeni, substanțe denumite **citokine**, produse de monocite, macrofage, limfocite T, celulele endoteliale, leucocite polimorfonucleare și altele. Citokinele declanșează răspunsul inflamator sistemic asociat sepsisului ca răspuns al gazdei la producția bacterieni cum ar fi endotoxinele germenilor gram-negativi și complexul peptidoglican – acid lipoteicoic al germenilor gram-pozitivi. Efectele proinflamatorii ale citokinelor și TNF- $\alpha$  sunt redată în Tabelul V.

**Tabel V** Efectele proinflamatorii ale citokinelor și TNF- $\alpha$

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Inflamație</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Febră</li> <li>- Mobilizare leucocite</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cardiovascular</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tahicardie</li> <li>- Hipotensiune</li> <li>- Depresie miocardică</li> <li>- Permeabilitate capilară crescută</li> <li>- Modificare endotelială</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sistem nervos central</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Febră</li> <li>- Cefalee</li> <li>- Anorexie</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Metabolic hormonal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acidoză</li> <li>- Catabolism crescut cu evoluție spre cașexie</li> <li>- Hipertrofie pituitară și producere hormon de stres</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hematologic</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhibare eritropoeză și mielopoeză</li> <li>- Leucopenie</li> <li>- Coagulare intravasculară diseminată</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Renal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiență renală – oligurie</li> <li>- Necroză corticală renală</li> </ul> </li> </ul>

Una dintre substanțele cele mai studiate este **factorul de necroză tumorală** (TNF) produs de monocite și macrofage. Injectarea TNF la animale de experiență produce răspuns clinic similar sepsisului: febră, hipotensiune, coagulopatie de consum, insuficiență multiorganică și deces. Dozarea nivelului circulant al TNF are și valoare prognostică (nu numai diagnostică) demonstrat în infecția meningococică sistemică. În modelele experimentale, inhibarea acțiunii TNF prin anticorpi monoclonali anti TNF, atenuează mult manifestările șocului septic.

**Mediatorii endogeni** ai sepsisului sunt: TNF- $\gamma$ , interleukine (IL-1, -2, -4, -6, și -8), factorul de activare plachetară (PAF), interferonul  $\gamma$ , eicosanoide (leucotriene B4, C4, D4, E4; tromboxan A2; prostaglandine E2, I2), factorul de stimulare al coloniilor de granulocite macrofage, fracțiunile ale complementului seric C3a și C5a, radicali de oxigen toxici și enzime proteolitice din neutrofilele polimorfonucleare, factorul de permeabilitate vasculară, bradikinină, trombină, factorii

coagulării, fibrină, inhibitori ai activării plasminogenului, substanțe depresante miocardice,  $\beta$ -endorfină și proteinele de șoc. În sepsisul sever cu șoc septic, s-a descoperit o mare mobilitate a grupului proteic B1 (HMGB1 – high mobility group B1 protein), moleculă cunoscută ca alfa – 7 cu rol în sepsis și în alte boli severe. Consecința eliberării în exces a acestor mediatorii este apariția sepsisului. Progresia spre șoc septic și disfuncții sau insuficiențe organice multiple, depinde de germele implicat și de capacitatea de apărare a organismului.

**Răspunsul antiinflamator** include următoarele componente: IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, receptorii TNF- $\alpha$ , factorul  $\beta$  de transformare a creșterii și antagoniștii receptorilor IL-1. Cele mai importante caracteristici ale șocului septic sunt febra și afectarea cardiovasculară, colapsul. Răspunsul cordului la șoc se caracterizează inițial prin creșterea debitului cardiac urmată de scăderea activității miocardice cauzată de unul sau mai mulți factori depresanți miocardici. Efectul sepsisului asupra patului vascular este complex și se caracterizează prin lezarea directă a endoteliului vascular, cu scăderea rezistenței vasculare și perfuzie inadecvată a organelor vitale determinând disfuncția sau insuficiența totală a acestora. Permeabilitatea capilară crescută determină pierderea de lichide și proteine din sistemul vascular conducând la hipovolemie și edeme importante.

**Mortalitatea** este direct proporțională cu numărul de organe afectate și cu intensitatea afectării. Sunt întâlnite: sindrom de detresă respiratorie; oligurie; afectare cerebrală (confuzie, dezorientare, comă); insuficiență hepatică, coagulare intramusculară diseminată care agravează perfuzia organică diminuată deja existentă și poate determina hemoragii majore.

## Manifestări clinice

Recunoașterea sepsisului la copil este uneori dificilă, fiind greu de diferențiat între o infecție amenințătoare de viață și alte infecții autolimitate.

Nou-născutul prezintă cele mai mari probleme prin gravitatea deosebită a bolii, lipsa simptomelor caracteristice sepsisului, uneori unicul simptom fiind **tahicardia** (prezentă la 92% dintre cazuri), la care se pot adăuga: **apnee, tahipnee, refuzul alimentației, instabilitate termică, diaree**. Semnele și simptomele sugerând o infecție bacteriană sistemică sunt redată în Tabelul VI.

**Tabel VI** Semne și simptome sugestive pentru infecție bacteriană sistemică (după Lowell S.Young)

Primare	Complicații
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Febră</li> <li>• Frison</li> <li>• Hipotermie</li> <li>• Dispnee</li> <li>• Leziuni cutanate</li> <li>• Modificarea statusului mental</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotensiune</li> <li>• Sângerare</li> <li>• Leucopenie, Trombocitopenie</li> <li>• Insuficiență organică:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Plămân: cianoză, acidoză</li> <li>- Rinichi: oligurie, anurie</li> <li>- Ficat: icter</li> <li>- Cord: insuficiență congestivă</li> </ul> </li> </ul>

Cei mai mulți copii cu sepsis prezintă **febră** foarte mare (> 41° C) dar nu rareori pot fi **hipotermici** (copilul foarte mic).

**Modificarea comportamentului** copilului este indicator de boală severă: plânge slab (stins) nu răspunde la stimuli (întrebări), nu zâmbește, este inexpresiv. În cele mai multe cazuri, aceasta exprimă afectarea circulației cerebrale, posibil în cadrul unei meningite.

**Modificările respiratorii** exprimă în general afectarea pulmonară dar tahipneea și cianoza pot reflecta acidoza metabolică și perfuzia redusă a plămânului, ambele caracteristice sepsisului.

**Tensiunea arterială** poate să fie în limite normale și totuși circulația să fie inadecvată (extremități reci, absența sau diminuarea pulsului periferic, timpul de recolorare capilară mai mare de trei secunde).

**Manifestările cutanate** ale sepsisului pot fi utile în stabilirea diagnosticului, copiii cu febră și peteșii prezentând de cele mai multe ori infecție meningococică, purpură fulminans dar și o posibilă infecție sistemică cu *Haemophilus influenzae* tip b sau cu pneumococ. Eritrodermia difuză în prezența febrei mari și a șocului, sugerează sindromul șocului toxic, streptococic sau stafilococic.

Leziunile cutanate asociate infecției cu *Pseudomonas aeruginosa* cunoscută ca **ectyma gangrenosum** au formă rotundă sau ovală cu dimensiuni de 1-5 cm, cu marginile bine delimitate, cu veziculă centrală ce evoluează spre ulceratie și necroză. Această leziune tipică infecției cu piocianic, poate fi produsă și de alți agenți infecțioși ca *Aeromonas hydrophila*. Germeții gram-negativi ca *Escherichia coli*, *Enterobacter* și *Serratia* pot determina leziuni veziculoase sau buloase, celulită, erupții eritematoase difuze (similare scarlatinei) sau peteșii. Toate aceste manifestări cutanate pot orienta clinicianul spre o posibilă etiologie, sugerând în același timp și o alegere mai corectă a terapiei inițiale empirice.

Unii bolnavi prezintă **sepsis cu evoluție fulminantă**, manifestat prin șoc cu progresie rapidă în ore, agenții etiologici cel mai frecvent implicați fiind *N.meningitidis*, *Ps.aeruginosa* și *Aeromonas*.

La pacienții cu imunosupresie, neutropenia (de regulă prezentă) predispoze la infecții sistemice severe, cu tablou clinic de multe ori necaracteristic: hipotensiune, oligurie, trombocitopenie, sângerări, în absența febrei și a frisonului.

#### Diagnosticul de laborator:

Diagnosticul de laborator cuprinde mai multe etape:

##### 1. Confirmarea etiologiei infecțioase.

- **Hemocultura** este metoda cea mai utilizată în cazul suspiciunii de sepsis. Se recoltează două hemoculturi (diminuă riscul de interpretare eronată a unui germene de contaminare), sângele va fi însământat pe medii de îmbogățire cât mai performante, iar în cazul suspiciunii etiologice și pe mediile specifice acesteia, cu supraveghere până la 20-30 de zile. **Hemocultura negativă** se întâlnește în multe cazuri de sepsis (nu exclude diagnosticul) și se explică prin: absența germeului în torrentul circulator (bolnavul a primit deja antibiotice), cantitate mică de germeni (posibil și forme L bacteriene), dificultăți tehnice. După izolare este obligatorie efectuarea antibiogrammei (difuzimetrică și antibiograma cantitativă, determinarea CMI și CMB).
- **Culturi din alte focare.** Interpretarea rezultatelor trebuie făcută cu precauție. Izolarea unui germene din focare septice închise, profunde, din emboli septici, din LCR și medulogramă are o valoare sigură.

- **Identificarea germeului prin frotiu și culturi** din lichid cefalorahidian, pleură, peritoneu, articulații, colecții purulente (abcese, flegmoane).
- **Identificarea de componente bacteriene: antigene capsulare** (CIE, latex aglutinare pentru meningococ, pneumococ, *H.influenzae* tip b, cryptococ), endotoxină (test limulus pozitiv în infecții cu germeni gram-negativi), **material nucleic bacterian prin metode de amplificarea genică PCR** (stafilococ, enterococ, candida, pneumococ, *E.coli*, *H.influenzae*).

##### 2. Teste nespecifice de inflamație

- Hemoleucograma este utilă atât în demonstrarea sindromului inflamator (leucocitoză cu neutrofilie) cât și în aprecierea gravității sepsisului (anemie, trombocitopenie în caz de afectare a coagulării, trombocitoză în sindromul inflamator important).
- **VSH** înregistrează valori foarte mari în majoritatea cazurilor.
- **Fibrinogenul plasmatic** mult crescut, test inflamator nespecific. Scăderea lui indică prezența CID.
- **Proteina C reactivă** crescută prezintă valoare mare atât ca test diagnostic dar și în evoluție, permițând o evaluare a eficienței terapeutice.
- **Procalcitonina serică** este un test al inflamației sistemice de etiologie bacteriană și cu valoare prognostică, existând un paralelism între nivelul seric și severitatea sepsisului. Permite de asemenea monitorizarea terapiei, scăderea ei fiind mult mai rapidă decât a celorlalte teste.

##### 3. Determinarea mediatorilor inflamației.

Prezintă investigații mai degrabă de interes teoretic

- a **TNF- $\alpha$**  prin tehnici ELISA
- a **IL-1, IL-6, IL-8, IL-10** prin tehnici ELISA

Valorile crescute ale acestora se corelează cu prezența șocului septic și cu apariția insuficienței multiorganice.

4. **Investigații imunologice** vizează evaluarea statusului imunologic (Ig.serice, Complement seric, NBT, imunitate celulară etc.).

5. **Teste biochimie** de afectare organică și de evaluare a complicațiilor. Vor fi monitorizate: uree sanguină, creatinină serică, glicemie, ionogramă sanguină și urinară, ASTRUP, teste de coagulare, probe hepatice.

6. **Investigații paraclinice:** Ex.radiologice, CT Scann, RMN, ORL, Oftalmologie, EKG, ECHO etc.

## Tratament

Tratamentul sepsisului necesită izolarea într-o secție de terapie intensivă, cu participare multidisciplinară (infecționist, specialist terapie intensivă, pediatru, chirurg, laborator).

Baza tratamentului sepsisului și a șocului septic constă în menținerea adecvată a nutriției și oxigenării organelor vitale printr-o circulație sanguină adecvată și eradicarea infecției.

Pacienții cu sepsis sever vor fi monitorizați pentru cele cinci semne vitale: respirație, puls, tensiune arterială, temperatură și saturația în oxigen (pulsximetrie) la care se adaugă urmărirea diurezei și o supraveghere clinică atentă pentru a observa apariția unor modificări noi.

**Terapia antiinfecțioasă** inițial empirică (Tabelul nr.VII) trebuie să acopere un spectru larg de acțiune asu-

**Tabel VII**      **Tratamentul antimicrobian empiric al sepsisului** (după Kenneth M.Bayer)

Agent	Doza/kg/zi și interval de administrare	Germezi vizați
Amikacina	30 la 8 h	Germezi gram negativi de spital
Ampicilină	100-300 la 4-6 h	Germezi incaps. comunitari
Ampicilină-sulbactamb	150-200 la 4-6 h	Germezi incaps. comunitari, anaerobi
Amfotericin Bb	0,5-1,5 o doză	Infecții fungice invazive
Aztreonamb	75-150 la 6 h	Germezi gram negativi de spital
Cefotaxim	100-200 la 6 h	Germezi incaps. comunitari
Ceftazidim	100-225 la 8 h	Germezi gram negativi de spital
Ceftriaxonă	50-100 la 12-24 h	Germezi incaps. comunitari
Cefuroxim	100-250 la 6 h	Germezi incaps. comunitari, stafilococi
Clindamicin	30-40 la 8 h	Anaerobi, stafilococi comunitari
Doxiciclinac	2-4 la 24 h	Rickettsii
Gentamicină	5-7,5 la 8 h	Germezi gram negativi comunitari
Imipenem-cilastatin	40-60 la 8 h	Germezi gram negativi de spital, anaerobi
Meropenem	60 la 8 h	Germezi gram negativi de spital, anaerobi
Metronidazol	30 la 8 h	Anaerobi
Oxacilină	150-200 la 4-6 h	Stafilococi comunitari
Nafcilină	150 la 6 h	Stafilococi comunitari
Piperacilinăb	200-300 la 4-6 h	Pseudomonas comunitar
Piperacilină-tazobactamb	240 la 8 h	Pseudomonas comunitar, stafilococi
Tetraciclinăc	20-30 la 8-12 h	Rickettsii
Ticarcilină	200-300 la 4-6 h	Pseudomonas comunitar
Tobramicină	5-7,5 la 8 h	Germezi gram negativi de spital
Trimetoprim-sulfametoxazol	8-20 trimetoprim la 12 h	Salmonella, Shigella, Pneumocystis
Vancomicina	40 la 6-12 h	Stafilococi de spital, enterococi, pneumococi rezistenți

a Este necesară monitorizarea concentrației serice (pentru a decela nivelul toxic).

b Nu se recomandă sub vârsta de 12 ani. Folosirea numai în situații critice cu mare probabilitate de germezi rezistenți.

c Nu se recomandă sub vârsta de 8 ani.

pra germezilor gram-pozitivi și gram-negativi. Noii agenți antimicrobieni au îmbunătățit rezultatele terapeutice chiar și în infecțiile severe cu germezi multirezistenți și la bolnavi imunosupresați. Argumentele pentru administrarea de **asocieri de antibiotice** sunt: 1) acoperă un spectru mare de germezi gram-pozitivi și gram-negativi; 2) posibilitatea existenței unei infecții polimicrobiene; 3) asocierea poate preveni apariția rezistenței germezului; 4) pentru efectul sinergic, permițând astfel o reducere a dozei unui antibiotic cu potențial mare toxic (aminoglicozide, vancomicină, cloramfenicol etc.).

Succesul terapiei depinde de precocitatea stabilirii diagnosticului și de promptitudinea inițierii terapiei antiinfecțioase empirice până la izolarea germezului și la determinarea sensibilității prin CMI și CMB.

În **sepsisul comunitar** (H.influenzae tib b, N.meningogitidis, S.pneumoniae) tratamentul inițial va consta în administrarea unei cefalosporine de generația a III-a (Ceftriaxonă sau Cefotaxim) asociată sau nu cu un aminoglicozid (Gentamicină, Tobramicină, Amikacină).

Tratamentul sepsisului în funcție de **vârsta și afectarea meningee** este prezentat în Tabelul VIII.

**Tabel VIII**      **Tratamentul sepsisului în funcție de vârstă și afectarea meningiană**

Vârsta	Germeze	A.B.
Nou-născut	Streptococ grup B Enterobacterii Listeria monocytogenes	Ampicilină + Aminoglicozid C3* / Meropenem Ampicilină + Aminoglicozid
Sugar - 5 ani	Meningococ Pneumococ H.influenzae tip b	Penicilina G /C3 C3 ± Vancomicină C3/Meropenem
> 5 ani	Pneumococ	C3 ± Vancomicină

\* C3 = Cefalosporină din generația a III-a

**Sepsisul nozocomial.** În infecția dobândită în spital la **pacienți non neutropenici** se pot folosi: Cefepime (C<sub>4</sub>), Cefalosporină din generația a III-a, Ticarcilină-clavulanat,

Ampicilină-sulbactam, Imipenem toate asociate cu un aminoglicozid.

În infecția dobândită în spital la **bolnavi neutropenici**, se recomandă Ticarcilină-clavulanat sau Piperacilină-tazobactam sau Meropenem sau Linezolid în asociere cu aminoglicozid.

Bolnavii din **secțiile de arși** (cel puțin 20% din suprafața corporală) vor fi tratați cu Cefalosporine din generația a III-a și aminoglicozide sau Vancomicină asociată cu Peniciline antipseudomonas și aminoglicozide, dat fiind procentajul mare de infecții cu piocianic și stafilococ multirezistent. În **infecția de cateter**, se va prefera terapia cu Vancomicină.

În etapa a II-a, dacă este posibilă izolarea unui germene, terapia va fi revizuită în funcție de antibiograma și de răspunsul clinic la terapia inițială.

**Durata terapiei antiinfecțioase** la gazde imunocompetente este de minimum 10-14 zile. La bolnavii imunodeprimați și neutropenici tratamentul va dura minimum 4-7 zile după obținerea afebrilității. Obligativ, se va determina CMI și CMB a germeului izolat, va fi determinat periodic NEI și NEB a terapiei antibiotice dar și precizarea eventualelor efecte toxice și reacții adverse post terapie antiinfecțioasă.

· **Oxygenoterapia** se indică chiar și atunci când saturația în O<sub>2</sub> este normală, deoarece la nivelul țesuturilor concentrația în O<sub>2</sub> poate fi scăzută. Se practică intubație endotraheală și ventilație mecanică, scăzând astfel consumul de O<sub>2</sub> prin travaliul musculaturii respiratorii. Hipoxemia refractară la administrarea de O<sub>2</sub> sugerează prezența unui infiltrat inflamator alveolar.

· **Reechilibrarea hidroelectrolitică și acidobazică.** Se vor administra soluții izotone (Glucoză 5%, Ser fiziologic, Ringer lactat) în PEV la început bolusuri repetate de 20 ml/kg. Dacă aceste soluții nu sunt suficiente pentru a îmbunătăți perfuzia tisulară, se va administra albumină umană 5% în doză de 10-20 ml/kg. Soluția Dextran se va evita datorită disfuncțiilor trombocitare posibile și a riscului de insuficiență renală.

**Acidoza metabolică** va fi corectată cu soluție de Bicarbonat de NA 84% în doză de 0,5-2 mEq/kg administrat lent și diluat în soluție de glucoză 5%. Cu ajutorul ionogramei sanguine se vor corecta dacă este necesar nivelul sodiului, potasiului și calciului cu clorură de sodiu 58%, clorură de potasiu 74% și calciu 10% i.v..

· **Administrarea de amine simptomatice-mimetice** (agenți vasopresori). Se administrează fie doze mari de dopamină 10-15 μg/kg/min (1 f = 50 mg + 250 ml. Gl 5% o picătură din soluția diluată = 10 μg dopamină) fie norepinefrină (0,05 μg/kg/min) pentru a proteja fluxul sanguin renal.

· **Tratamentul CID.** Administrarea **heparinei** în tratamentul CID a devenit restrictivă, deoarece folosirea ei nu a ameliorat prognosticul, nici mortalitatea. Administrarea acesteia trebuie făcută în faza precoce (când nu s-a produs trombozarea microcirculației) în doză de 100 μ (1mg)/kg i.v. la fiecare 4-6 ore. Mai frecvent se administrează **masă trombotică și plasmă proaspătă congelată** în doză de 10-15 ml/kg.

· **Corticoterapia** în tratamentul șocului septic deși controversată, s-a dovedit salvatoare în unele cazuri. Acționează prin scăderea răspunsului inflamator la stimuli antigenici și implicit diminuarea afectării organice. La copii are indicații în infecția sistemică cu afectare meningiană cu H.influenzae tip b pentru a reduce riscul de surditate prin nevrita de acustic și în caz de sindrom Waterhouse-Friederichsen cu hemoragii în suprarenale. Se va administra timp de 2-4 zile,

fie Hemisuccinat de hidrocortizon în doză de 10-30 mg/kg/zi, fie Dexametazonă în doză de 0,6-1 mg/kg/zi.

· **Administrarea de imunoglobuline pe cale intravenoasă** s-a dovedit eficientă prin aportul de anticorpi specifici și prin acțiunea de inhibiție a activării limfocitelor T.

· **Administrarea de Proteina C reactivată.** Proteina C este o glicoproteică plasmatică implicată în modularea coagulării sanguine și a inflamației. Nivelul său scade în sepsis. De asemenea s-a dovedit a fi un indicator de pronostic.

Proteina C reactivată, obținută prin inginerie genetică, intervine în **cascada coagulării** prevenind excesul de coagulare și determinând liza trombilor. Are **efect antiinflamator** prin suprimarea răspunsului monocitar la endotoxină. Locarea sintezei de TNF-α și scăderea ratei de aderență a PMN la endotelium. La copii există puține studii privitoare la folosirea acesteia. A fost utilizată în sepsisul meningococic în doză de 10-30 mcg/kg/h timp de 1-4 zile (este necesară administrarea precoce).

### Perspective terapeutice în sepsis

Se are în vedere utilizarea anticorpilor monoclonali specifici cu acțiune directă asupra endotoxinelor germeilor gram-negativi, anticorpi monoclonali anti TNF și IL-1, analogi de adenzină MDL 20-112 cu acțiune imunomodulatoare și efect antiinflamator.

### Prognostic

Prognosticul rămâne rezervat în infecțiile sistemice bacteriene fiind dependent de: terenul pe care evoluează (neutropenie, hipogamaglobulinemie, imunodepresie), apariția precoce a complicațiilor (șoc, anemie, CID), severitatea bacteriemiei, sursa infecției, intervalul până la inițierea terapiei, vârsta copilului, prezența și severitatea afectării multiorganice.

Mortalitatea poate ajunge până la 40-60% dintre pacienții de vârstă mică cu entero-sepsis cu germeni gram-negativi.

### Profilaxie

Tratamentul precoce și corect al oricărei infecții localizate (otita, boli diareice acute, infecție urinară, pneumonie etc.) poate preveni evoluția spre sepsis. O atenție deosebită trebuie acordată pacienților cu risc crescut de a dezvolta o infecție sistemică: neutropenici, nou-născuți, hipogamaglobulinemie, splenectomie, imunosupresie, arși, traumatisme majore, intervenții chirurgicale laborioase pe cord și creier. Profilaxia prin imunizare activă (vaccinare) a scăzut mult incidența infecțiilor sistemice cu germeni respectivi.

Vaccinarea anti H.influenzae tip b se recomandă copiilor în vârstă de 2 luni-4 ani. Vaccinarea antipneumococică (vaccin heptavalent) este inclusă în programele naționale din SUA și mai multe țări din UE. Vaccinarea pneumococică cu P23 se recomandă copiilor splenectomiizați, cu traumatisme cerebrale majore cu risc de a dezvolta infecția. Vaccinarea meningococică tetravalent (cu antigene de grup A, C, Y, W 135) se recomandă în zone endemice, în colectivități în care a apărut un caz de boală și la copiii cu deficit al sistemului complement seric.

**Chimioprofilaxia** cu penicilină se recomandă la pacienții cu disfuncție splenică (anemia cu celule falciforme) și aceluia cu splenectomie pentru a preveni infecția cu pneumococ. Administrarea profilactică a Rifampicinei (20 mg/kg/zi 2 zile) se recomandă la contactii de infecție meningococică

precum și cu *H. influenzae* tip b. Prevenirea sepsisului la pacienții neutropenici și imunosupresați este dificilă dată fiind necesitatea spitalizărilor de lungă durată a acestora pentru boala de fond asociată cu riscul infectării cu germeni agresivi și multirezistenți.

## Concluzii

1. Sepsisul la copil rămâne o problemă serioasă atât în ceea ce privește diagnosticul cât și ca tratament, dat fiind faptul că unii agenți antiinfecțioși de ultimă generație (și nu numai) sunt contraindicați la copil din cauza metabolizării și farmacocineticii diferită față de adult.

2. În studiile multicentrice privind o definiție a sepsisului, numeroși parametri, fiind specifici adultului, nu erau de folos în pediatrie. Astfel pentru a putea fi utile în pediatrie s-a propus ca valorile pulsului, respirației, tensiunii arteriale și numărului de leucocite să fie corelate cu vârsta pacientului, acestea fiind diferite la copil față de adult.

3. Copilul poate fi în șoc, fără a prezenta hipotensiune, astfel că delimitarea între sepsisul sever și șocul septic poate să fie artificială.

4. Se propun 6 grupe de vârstă: nou-născut în perioada perinatală (0 - 7 zile); nou-născut postperinatal (1 săptăm. - 1 lună); sugar (1 l - 1 an); preșcolar (2-5 ani); școlar (6-12 ani); și adolescent (13-18 ani) cu urmărirea factorilor de risc pentru fiecare grupă, recomandarea dozelor și a indicației terapiei cu antibiotice pe grupe de vârstă și, nu în ultimul rând, modificările fiziologice cardiorespiratorii.

5. În viitor, specialiștii vor defini sepsisul pediatric în funcție de tipul specific al infecției. Studiile viitoare vor avea în vedere selectarea subiecților în funcție de grupele de vârstă și de infecțiile specifice (ca tip și localizare a infecției) pentru ameliorarea eficienței terapeutice.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Abraham E, Wunderink R, Silverman H, et al.** Efficacy and safety of monoclonal antibody to human necrosis factor-alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled double-blind, multicenter clinical trial. *JAMA*.1995; 273:934-941

2. **Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, et al.** Sepsis syndrome: A valid clinical entity. *Pediatr.Crit.Care Med*.1989; 389-393

3. **Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Stotman GJ, Metz CA, Balk RA.** A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl.J.Med*.1987; 317:653

4. **Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al.** Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis. *Crit.Care.Med*.1992; 20:864

5. **Dwyer JM.** Manipulation the immune system with immune globulin. *N.Engl.J.Med*.1992; 326:106-116

6. **Dinarelo CA, Wolf SM.** The role of interleukin - 1 in disease. *N.Engl.J.Med*.328:106, 1993

7. **Fisher CJ Jr., Yan SB.** Protein C levels as a prognostic indicator of outcome in sepsis and related diseases. *Crit.Care.Med*.2000; 28 Suppl.9:S49-56

8. **Goldstein B, Giroir B, Randolph A.** International

pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr.Crit.Care Med*.2005; 6:1

9. **Goldstein B, Giroir B, Randolph A, and Membres of the International Consensus Conference:** Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr.Crit. Care Med*. 2005; 6:2-8

10. **Graves GR, Rhodes PG.** Tachycardia as a sign of early onset neonatal sepsis. *Pediatr.Infect.Dis*.1984; 3:404-406

11. **Rozina Iagăru.** Boli infecțioase bacteriene la copil. *Pediatria Tratat Ediția I.Ed.Medic*.2001; 326:106-116

12. **Keith R Rowell.** Sepsis and Shock in Nelson Textbook of Pediatrics 16th. Ed.W.B.Lounders Company 2000, 747-

13. **Kevin J Tracey.** Sepsis. Fatal Sequence: The Killer Within. University of Chicago Press, 2005

14. **Kenneth M.Bayer and William Hayden.** Sepsis and septic shock in Oski's Pediatrics Principles and Practice Third Ed 1999 Lippincott Williams & Wilkins pp 850-855

15. **Lowell S.Young.** Sepsis Syndrome in Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth Ed.2000; pp 806-819

16. **Macias WL, Nelson DR.** Severe protein C deficiency predicts early death in severe sepsis. *Crit.Care Med*.2004; 32 Suppl.5:S 223-8

17. **Martha A.Q.Curley, Jerry J Zimmerman.** Alternative outcome measures for pediatric clinical sepsis trials. *Pediatr.Crit.Care Med*.2005; Vol.6, nr.3 (suppl.)

18. **Opal SM.** Concept of PIRO as a new conceptual framework to understand sepsis. *Pediatr.Crit.Care Med*. 2005; 6 (suppl.)

19. **Cristina Popescu, G.A.Popescu.** Sepsis - Actualități și controverse. Ed.Agerpress Typo 2002

20. **Richard J Brill, Brahm Goldstein.** Pediatric sepsis definitions: past, present and future. *Pediatr.Crit.Care Med*. 2005, vol.6, nr.3 (suppl.)

21. **Russell W.Steele.** The clinical Handbook of Pediatric Infectious diseases. Sec.Ed.2000, pp 17-21

22. **Saez-Llorenz X, Mc Cracken GH Jr.** Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: current concepts of terminology, pathophysiology and management. *J.Pediatr*.1993; 123:497

23. **P.Silvani, A.Comporesi, E.Licani, A.Wolfler.** Use of Protein C concentrat in pediatric patients with sepsis. *Minerva Anestes*.2005; 71:373-8

24. **R.Scott Watson, Joseph A.Carcillo.** Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr.Crit.Care Med*.2005, Vol.6, nr.3 :53-55

25. **Petros A, Bennett D, Vallance P.** Effect of nitric oxide synthase inhibitors on hypotension in patients with septic shock. *Lancet* 1991; 338:1557-1558

26. **Wenzel RP, Pinsky MR, Vlevitch RJ, Young L.** Current understanding of sepsis. *Clin.Inf.Dis*.1996; 22:407-413

27. **The World Health Report 2004:** Changing History. Geneva, World Health Organisation 2004

28. **Ziegler EJ, Fisher CJ, Sprung CL, et al.** Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. *N.Engl. J.Med*.1991; 324:429