

Další smrtelný případ pneumonie vyvolaný kmenem *Staphylococcus aureus* s produkcí Pantonova–Valentinova leukocidinu

Another fatal case of pneumonia caused by a Panton-Valentine leukocidin-producing strain of Staphylococcus aureus

Petr Petráš, Petr Ježek, Ivana Machová, Petr Bílina, Jiří Fiala

Souhrn • Summary

Kmeny *S. aureus* s produkcí Pantonova–Valentinova leukocidinu vyvolávají, vedle těžkých kožních onemocnění, nebezpečné, život ohrožující abscedující pneumonie. V NRL pro stafylokoky SZÚ máme za poslední rok zaznamenány čtyři smrtelné případy, kdy etiologickým agens byly dvakrát komunitní kmeny CA–MRSA a dvakrát citlivé kmeny MSSA. V článku je uvedena stručná kazuistika fulminantně probíhající smrtelné pneumonie u 21leté dívky, která následovala po respiračních virózách a infekci virem herpes zoster.

Panton-Valentine leukocidin-producing strains of S. aureus cause, apart from severe skin infections, dangerous life-threatening abscessing pneumonia. NRL for Staphylococci of the National Institute of Public Health has recorded four fatal cases of pneumonia in the last year caused by CA-MRSA (2 cases) and MSSA (2 cases). A case report is presented of a 21-year-old female who developed fatal fulminant pneumonia following respiratory viroses and herpes zoster virus infection.

Zprávy EM (SZÚ, Praha) 2009; 18(1): 15–17.

Toxinogenní kmeny *S. aureus* vyvolávají závažná onemocnění. Jsou to např. syndrom toxického šoku a toxické dermatitidy (především u dětí nepříjemné puchýřnaté onemocnění novorozenců a syndrom opažené kůže).

V poslední dekádě se věnuje pozornost kmenům, které produkují Pantonův–Valentinův leukocidin (PVL). Tyto kmeny se zejména uplatňují při infekcích kůže, jako jsou furunkly, kožní abscesy, nekrotické kožní infekce a septické artritidy [1, 2]. Život ohrožující jsou především nekrotizující pneumonie, které probíhají velmi dramaticky. V literatuře je u těchto většinou komunitně získaných pneumonií uváděna smrtelnost až 75% [3]. Často jsou pacienti nějakým způsobem oslabeni, ale je zaznamenáno několik kazuistik onemocnění mladých, imunokompetentních jedinců, které rychle skončily exitem [4, 5]. V anamnéze pacientů není obvykle popisováno kožní onemocnění, ale v předchorobí bývá zaznamenána respirační viróza. Toxinogenní *S. aureus* nasedá na poškozený epitel dolních cest dýchacích, rozvíjí se sekundární pneumonie, dochází k tvorbě abscesů a vzniku empyemu. Postupně dochází k rozvoji sepse, těžké sepse, sepsi vyvolané hypotenze až septického šoku. To progreduje v multiorgánové selhání. Pro vznik těžké sepse svědčí nástup hypotenze, zmatenosti, oligurie, hypoxie, metabolické (laktátové) acidózy, diseminované intravaskulární koagulopatie a jaterní dysfunkce.

V literatuře je produkce PVL popisována především u komunitních meticilin–rezistentních kmenů *S. aureus* (CA–MRSA), ale mohou jej produkovat i kmeny k oxacilinu citlivé. PVL je cytotoxin, který vytváří póry

v neutrofilech a makrofázích, což vede k lýze těchto leukocytů a k neschopnosti pacienta účinně se bránit stafylokokové infekci fagocytózou.

V NRL pro stafylokoky se věnujeme těmto kmenům od r. 2004. Přímo produkci toxinu PVL zatím zjistit nemůžeme. Firma Denka Seiken vyvinula latexový kit, který by měl metodou reverzní pasivní latexové aglutinace tuto schopnost potvrdit [6], ale zatím není k dispozici.

Metodou polymerázové řetězové reakce (PCR) zjišťujeme přítomnost genů *lukS-PV* a *lukF-PV*, které jsou zodpovědné za produkci PVL. Do konce ledna 2009 jsme vyšetřili 3064 kmenů *S. aureus*, z těch bylo 194 (tj. 6,3 %) PVL pozitivních. Z nich bylo 39 kmenů MRSA, tzn. 20,1 %. [7, 8, 9]. Především se jednalo o izoláty z lézí, kožních abscesů, a stěry z ran. Do NRL byly ke zjištění genů kódujících toxin PVL zaslány i kmeny izolované v souvislosti se stafylokokovou pneumonií. Na PVL bylo pozitivních osm, z toho ve čtyřech případech došlo k úmrtí pacienta.

První případ úmrtí na abscedující pneumonii jsme zaznamenali v závěru roku 2007. Na Štědrý den byl po čtyřech dnech respirační virózy hospitalizován 22letý mladík s bolestmi na hrudi a v břiše, zvracením, vysokou teplotou (40 °C) a třesavkou. Byla diagnostikována oboustranná pneumonie a nasazena ATB terapie. Stav se zhoršoval, došlo k respiračnímu selhávání a septickému šoku. Pacient byl přeložen na JIP a byla změněna ATB terapie. Další večer byl pacient přeložen na ARO, kde došlo k pulmonálnímu a renálnímu selhání. I přes intenzivní péči

mladík po dvou dnech hospitalizace umírá. Původce onemocnění, komunitní CA-MRSA pozitivní na PVL byl laboratořmi potvrzen až po smrti pacienta. Shodné kmeny byly izolovány z hemokultury a z nosu. Případ jsme publikovali v Praktickém lékaři [10].

Druhým pacientem byl 10měsíční dobře živený chlapec, který byl hospitalizován pro 2 dny trvající febrilie a opakované zvracení. I přes nasazenou terapii se brzo vyvinula oboustranná pneumonie. Pro respirační nedostatečnost bylo dítě přijato na JIP a zaintubováno. Dochází k sepsi a hypoxemii, vedoucí k multiorgánovému selhávání. I přes péči na ARO se stav zhoršuje. Nastává výrazná hypotenze a dochází ke známkám krvácení do hrudníku. Dítě umírá 14. den hospitalizace. Etiologickým agens byl tentokrát k oxacilinu citlivý kmen *S. aureus* pozitivní na PVL. Rezistentní byl pouze k erytromycinu a ciprofloxacinu [9].

Třetí pacientkou, která rovněž zemřela na abscedující pneumonii, vyvolanou PVL pozitivním kmenem *S. aureus*, byla 65letá polymorbidní žena, u které došlo k post-radiační pneumonii po chemoterapii a radioterapii kolorektálního karcinomu. Stav progredoval v akutní formu ARDS. Přes různé způsoby ventilace, včetně tracheostomie, došlo ke zhroucení vnitřního oběhu, zástavě srdce a exitu. Původcem byl CA-MRSA (kromě betalaktamů rezistentní i k erytromycinu a ciprofloxacinu), náležející k tzv. MRSA klonu USA300 [9]. Kmeny tohoto klonu jsou ve Spojených státech i v Evropě často uváděny v souvislosti s onemocněním vyvolaným toxinem PVL.

Stručná kazuistika ČTVRTÉHO LETÁLNÍHO PŘÍPADU

Brzo po začátku nového roku jsme potvrdili v NRL pro stafylokoky PVL pozitivitu u kmene *S. aureus*, který způsobil čtvrté úmrtí na stafylokokovou bronchopneumonii, kterou jsme zaznamenali.

Pacientkou byla 21letá dívka, která byla od 7. 1. léčena na infekční a kožní ambulanci pro výsev herpes zoster ophthalmicus. V anamnéze měla řadu infekcí horních cest dýchacích, zřejmě virového původu. **11. 1. byla pacientka přijata na infekční oddělení** a brzo na infekční JIP pro febrilní stav a silné bolesti hlavy. Po komplexním vyšetření, včetně lumbální punkce, byla stanovena diagnóza herpetická meningoencefalitida. Přes odpovídající léčbu se stav postupně zhoršoval a došlo k akutní respirační insuficienci.

Následující den byla dívka přijata na ARO. Bylo provedeno CT vyšetření plic s nálezem bilaterálních infiltrátů periferní lokalizace, popisovaných jako intersticiální pneumonie. Dochází k respiračnímu selhávání při probíhající sepsi a pacientka musí být intubována. V ATB terapii je empiricky nasazena kombinace (meropenem, levofloxacin, gentamicin, oxacilin, později i vankomycin). Pro podezření na bakteriální endokarditidu je provedena echokardiografie, ale endokarditida nepotvrzena. Klinické známky nasvědčují na těžkou sepsi, až septický šok. Je nutné postupně zvyšovat katecholaminovou podporu, na-

stává leukopenie, jsou zjištěny tachykardie a elevace jaterních testů (PCT).

V nočních hodinách na 13. 1. dochází ke kritickému stavu oběhu. Ten je podporován noradrenalinem a masivní volumterapií. Dochází ke zhoršení oxidačně-ventilačních parametrů, diuréza je udržována jen pomocí furosemidu. Dopoledne 13. ledna je potvrzen ve sputu kmen *S. aureus* a tak okamžitě nasazen linezolid (800 mg po 12 hodinách). I přes intenzivní komplexní terapii se nedaří zvrátit kritický stav oběhu a vnitřního prostředí, dochází k metabolické acidóze, ireverzibilní tkáňové hypoxii a k těžké poruše permeability periferních kapilár (masivní únik tekutin do intersticiálního prostoru).

Ráno 14. ledna, čtvrtý den hospitalizace, dívka umírá.

U původce, kmene *S. aureus*, byly prokázány geny kódující PVL a produkce superantigenů enterotoxinu B. Kmen byl k oxacilinu i dalším protistafylokokovým antibiotikům citlivý.

DISKUSE

Podle zahraničních literárních zdrojů se produkce PVL významnou měrou podílí na smrtelnosti pacientů se stafylokokovou pneumonií. Podle statistických údajů Lopéze a spol. (11) je významný rozdíl v procentech smrtelnosti u netoxinogenních kmenů MRSA (47% smrtelnost) a u MRSA, producentů PVL (100%).

Chtěli bychom znovu upozornit na webové stránky anglického Ministerstva „Department of Health“ [12], kde jsou na „**Interim guidance**“ pro diagnostiku stafylokokových infekcí spojených s toxinem PVL uvedeny typické příznaky, které by mohly vést k úvaze k této diagnóze.

Obecně je to hemoptýza, hypotenze a těžký septický stav, který následoval po běžné respirační viróze („flu-like illness“).

Příznaky, které vedou k podezření na abscedující pneumonii s PVL etiologií:

- 1) infiltrát na rentgenovém snímku plic, obvykle spojený s výpotkem, později i s vytvářením dutin;
- 2) hemoptýza – vykašlávání krve z plic;
- 3) hypotenze – snížení krevního tlaku;
- 4) zřetelná leukopénie – snížení počtu bílých krvinek;
- 5) velmi vysoká hladina C-reaktivního proteinu (CRP >250–300 g/l);
- 6) přítomnost grampozitivních koků (stafylokoků) v přímém preparátu ze sputa;
- 7) nespecifické nálezy „flu-like“ onemocnění (horečka vyšší než 39 °C, tachykardie >140/min., myalgie, zimnice). Zvracení a průjem mohou být následkem toxického šoku.

Předpokládá se okamžitá hospitalizaci, resp. příjem pacienta na Jednotku intenzivní péče.

ZÁVĚR

Stafylokokové pneumonie, vyvolané kmenem s produkcí Pantanova-Valentinova leukocidinu, jsou velice závažné, život ohrožující infekce. Je nutné rychle nasadit co nejefektivnější terapii. Důležitou indicií je přítomnost genů kódujících PVL u zachyceného kmene *S. aureus*. V NRL

pro stafylokoky SZÚ jsme schopni zjistit tento faktor virulence do 24 hodin.

LITERATURA

- [1] Kravitz GR, Dries DJ, Peterson ML, Schlievert PM. Purpura fulminans due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 941–947.
- [2] Reichert B, Birrell G. Severe non-pneumonic necrotising infections in children caused by Pantón–Valentine Leukocidin producing *Staphylococcus aureus* strains. *J Infect* 2005; 50: 438–442.
- [3] Lina G, Piemont Y, Godail–Gamot F, et al. Involvement of Pantón–Valentine Leukocidin–Producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1128–1132.
- [4] Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Pantón–Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002; 359: 753–759.
- [5] Mushtaq F, Hildrew S, Okuqbeni G, Ellis RW, Deshpande S. Necrotizing pneumonia proves fatal in an immunocompetent child due to PVL, TSST-1 and enterotoxin C producing *S. aureus*. *Acta Paediatr* 2008; 97(7): 985 – 987.
- [6] Oishi K, Baba T, Nakatomi Y, Ito T, Hiramatsu K. A latex agglutination for specific detection of Pantón–Valentine leukocidin. *J Microbiol Methods* 2008; 75(3): 411–415.
- [7] Machová I, Petráš P. První potvrzení přítomnosti genů kódujících Pantónův–Valentinův leukocidin u českých kmenů *Staphylococcus aureus*. *Zprávy CEM (SZÚ, Praha)* 2004; 13, (9): 387–388.
- [8] Machová I, Petráš P, Blažková E, Kňapová L. Sledování genů kódujících Pantónův–Valentinův leukocidin u kmenů *Staphylococcus aureus*. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2007; 56(2): 88–93.
- [9] Pantůček R, Machová I, Kahánková J, Petráš P, Kuntová L, Doškař J. Characteristics of Pantón–Valentine leukocidin positive *Staphylococcus aureus* strains isolated in the Czech Republic. Abstracts book: XIII. International Symposium on Staphylococci and Staphylococcal Infections, Cairns, Queensland, Austrálie; 6.–10.9.2008; Poster No: 635, p.66.
- [10] Petráš P, Rumlerová M, Machová I, Nekvinda P, Beroušková P. Letální absedující pneumonie vyvolaná kmenem *Staphylococcus aureus* oxacilin rezistentním s produkcí Pantónova–Valentinova leukocidinu. *Prakt Lék* 2008; 88(4): 236 – 239.
- [11] Lopez A, Perez-Roth E, Mendes–Alvaris S. Association between the presence of Pantón–Valentine Leukocidin–encoding gene and a lower rate of survival among hospitalized pulmonary patients with staphylococcal disease. *J Clin Microbiol* 2007, 45(1): 274–276.
- [12] Health Protection Agency PVL Working Group, Department of Health, UK: Interim guidance on diagnosis and management of PVL–associated Staphylococcal infections in the UK . http://www.dh.gov.uk/en/Aboutus/MinistersandDepartmentLeaders/ChiefMedicalOfficer/Features/DH_4133761

PODĚKOVÁNÍ

Děkujeme naší kolegyni, paní Emilii Blažkové, za perfektní technickou asistenci. Práce byla částečně sponzorována projektem GA ČR 310/09/0459.

Petr Petráš
Ivana Machová
NRL pro stafylokoky
SZÚ – CLČ

Petr Ježek
Petr Bílina
Jiří Fiala
Oddělení klinické mikrobiologie
Anesteziologicko resuscitační oddělení
Oblastní nemocnice Přeboram, a.s.