

# Případy stafylokokového syndromu toxického šoku v České republice 2012–2015

## Cases of staphylococcal toxic shock syndrome in the Czech Republic in 2012–2015

Jana Sokolová, Ivana Varbanovová, Emilie Blažková, Petr Petráš

### Souhrn • Summary

Stafylokokový syndrom toxického šoku (STŠ) je závažné multisystémové onemocnění, vyvolané toxigenními kmeny *Staphylococcus aureus*. V NRL pro stafylokoky CEM-SZÚ se této problematice věnujeme od roku 1983. V článku jsou uvedeny základní charakteristiky 42 kmenů *S. aureus*, které nám byly v průběhu let 2012–2015 zaslány v souvislosti se STŠ, u kterých jsme mohli potvrdit klinickou diagnózu průkazem toxigenity. Polovina (21) případů byla menstruální formy, zbývající byly komplikací různých stafylokokových infekcí, nejčastěji pyodermií.

*Staphylococcal toxic shock syndrome (TSS) is a severe multisystemic disease caused by toxigenic strains of Staphylococcus aureus. The National Reference Laboratory (NRL) for Staphylococci has been involved in this issue since 1983. The article summarizes basic characteristics of 42 strains of S. aureus from suspected cases of TSS referred to the NRL in 2012 to 2015 and laboratory confirmed by toxigenicity testing. Half of these strains were identified as the cause of menstrual TSS, and the other half of them were responsible for complications of staphylococcal infections, most often pyoderma.*

Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2016; 25(2): 61–64.

**Klíčová slova:** syndrom toxického šoku, menstruální forma STŠ, *Staphylococcus aureus*, toxigenní kmeny  
**Keywords:** toxic-shock-syndrome, menstrual TSS, *S. aureus*, toxigenic strains

### ÚVOD

Stafylokokový syndrom toxického šoku (STŠ) je multisystémové onemocnění, které může být ve vážných případech až život ohrožující. Vyvolávají ho toxigenní kmeny *Staphylococcus aureus*. Nejčastěji se jedná o producenty toxinu syndromu toxického šoku (TSST-1). Původcem stejného onemocnění mohou být i kmeny produkující stafylokokový enterotoxin. STŠ mohou vyvolat i kmeny *Streptococcus pyogenes* s produkcí pyrogenních toxinů (Toxic shock like syndrome). Všechny tyto toxiny mají vlastnosti superantigenů. To jsou bakteriální antigeny, které nevyžadují pro svou interakci s imunitním systémem zpracování antigenprezentujícími buňkami, ale přímo se váží na receptory T lymfocytů a aktivují imunitní systém v podstatě nekontrolovanou reakcí [1].

Podle „Case definition - CDC“ [2], naposledy revidované v roce 2010 [3] je onemocnění STŠ charakterizováno těmito hlavními příznaky:

- vysokou teplotou ( $\geq 38,9$  °C),
- nějakou formou kožní vyrážky (od petechií až po skarlatiniformní exantém),
- rapidním snížením krevního tlaku ( $\leq 90$  mm syst.),
- odlupováním vrchních vrstev epidermis (objevuje se 1-2 týdny po prvních příznacích).

Kromě těchto základních se mohou vyskytnout další orgánová postižení: gastrointestinálního traktu, svalstva, sliznic, ledvin, jater, krve a centrálního nervového systému.

STŠ byl poprvé popsán u sedmi dětí pediatrem Toddem z Denveru [4]. Brzo se ukázalo, že onemocnění je spojené především s menzes a používáním vaginálních tampónů. Incidence je naštěstí nízká, obvykle se udává 0,5

případu/100 000 osob za rok, resp. 6/100 000 u žen ve fertilním věku za rok [5]. Nicméně se jedná o velmi závažné onemocnění (smrtnost bývá popisována až 8 %), kdy se musí rychle rozpoznat stafylokoková etiologie a nasadit vhodná terapie. Vzhledem k pestrému spektru příznaků může být klinická diagnostika někdy obtížná. Nejčastěji může dojít k záměně se streptokokovou spálou.

Existují dvě formy STŠ: první je spojena s menzes, rizikovými faktory jsou vaginální nosičství toxigenních kmenů, jistá forma imunitní nedostatečnosti a používání vaginálních tampónů. Druhá, nemenstruální forma, může být komplikací jakéhokoliv stafylokokového onemocnění, kdy má kmen *S. aureus* možnost naprodukovat superantigenní toxin. Infekce má pak stejné příznaky jako menstruální STŠ. Podle výsledků NRL pro stafylokoky se nejčastěji jedná o rané infekce poúrazové, postoperační, pyodermie a popáleniny. Také zde hraje roli absence specifických protilátek: většina populace má proti superantigenům vytvořené protilátky [6]. Ti, kteří je nemají, nebo jen v nízkých titrech, jsou rizikovou skupinou pro rozvoj STŠ.

V NRL pro stafylokoky (NRL/St) se problematice STŠ věnujeme od roku 1983. V časopise Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie jsme publikovali článek o charakteristikách 47 toxigenních kmenů *S. aureus*, které byly do NRL/St zaslány v souvislosti s případy menstruálního šoku v České republice v letech 1997–2011 [7]. V tomto sdělení stručně informujeme o 42 případech STŠ, které jsme zaregistrovali v letech 2012–2015, a u kterých jsme mohli potvrdit klinickou diagnózu průkazem toxigenity zachycených kmenů *S. aureus*.

## MATERIÁL A METODY

**Kmeny:** celkem 42 kmenů *S. aureus*, izolovaných v souvislosti se STŠ, bylo zasláno z 11 krajů ČR. Nejčastěji se jednalo o poševní izoláty (19 x).

**Identifikace kmenů *S. aureus*:** byla prováděna pomocí screeningového testu na clumping-faktor (Pastorex Staph Plus, BioRad) a detekcí hyaluronidázy [8]. Geneticky byl *S. aureus* potvrzen zjištěním přítomnosti genu *nuc* kódujícího produkci termostabilní nukleázy metodou PCR [9]. Kmeny *S. aureus* lze i velice dobře identifikovat metodou MALDI-TOF MS, kdy využíváme přístroj Microflex (Bruker – Daltonics) a software BioTyper v.3.1.

**Produkce TSST-1 a stafylokokových enterotoxinů** byla sledována metodou reverzní pasivní latexové aglutinace pomocí komerčních kitů TST-RPLA a SET-RPLA firmy Denka Seiken. Citlivost těchto testů je 1 ng toxinu/ml. V případě nejasností provádíme průkaz genů kódujících příslušné toxiny metodou PCR. V současnosti se jedná o geny *tst*, *sea*, *seb*, *sec*, *sed*, *see*, *seg-seu*. [10, 11].

**Produkce stafylokokových exfoliatinů A a B** byla rovněž zjišťována metodou RPLA (kit EXT-RPLA. Geny *lukS-PV* a *lukF-PV*, kódující **Pantonův-Valentinův leukocidin**, byly sledovány metodou PCR [12].

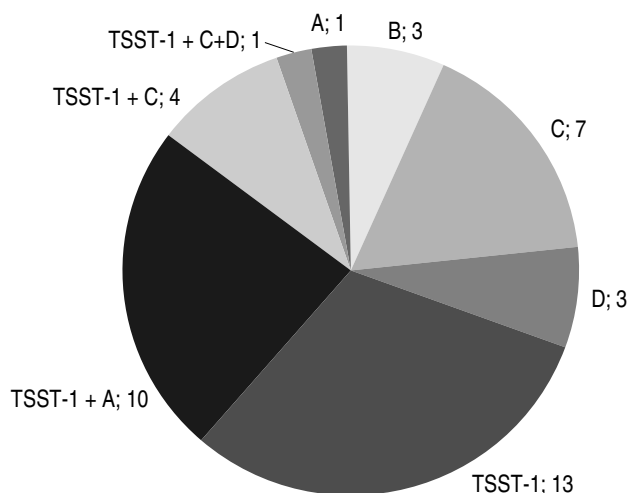
**Citlivost kmenů *S. aureus* k oxacilinu a cefoxitinu** byla zjišťována diskovým difuzním testem podle metodiky NRL pro antibiotika [13]. Byly použity disky firmy Oxoid (OX 1 ug; FOX 30 ug). Geneticky byla metodou PCR zjišťována přítomnost *mecA* genu, kódujícího alterovanou peptidázu PBP-2' (penicilin-binding-protein-2'), zodpovědnou za rezistenci k oxacilinu [14].

## VÝSLEDKY

V **grafu 1** je prezentována distribuce lokalit, z kterých byly 42 kmeny *S. aureus* v souvislosti se STŠ zaslány v letech 2012–2015 do NRL/St. Celkem to bylo 11 krajů, nejčastěji Hl. m. Praha a kraj Plzeňský.

V **grafu 2** je znázorněno rozdělení etiologických agens STŠ, 42 kmenů *S. aureus*, podle produkce TSST-1, a/nebo stafylokokového enterotoxinu. Dvě třetiny kmenů produkovaly TSST-1, z toho asi polovina výlučně, a zbytek v kombinaci s některým enterotoxinem – nejčastěji s ty-

**Graf 2: ROZDĚLENÍ 42 KMENŮ *S. AUREUS*, PŮVODCŮ SYNDROMU TOXICKÉHO ŠOKU (ČR: 2012–2015) PODLE PRODUKCE TSST-1 A ENTEROTOXINŮ A, B, C, D**



pem A. Zbýlá třetina produkovala pouze jeden ze čtyř typů enterotoxinu A, B, C a D.

Produkce exfoliatinů A a B nebyla zjištěna u žádného kmene ze souboru.

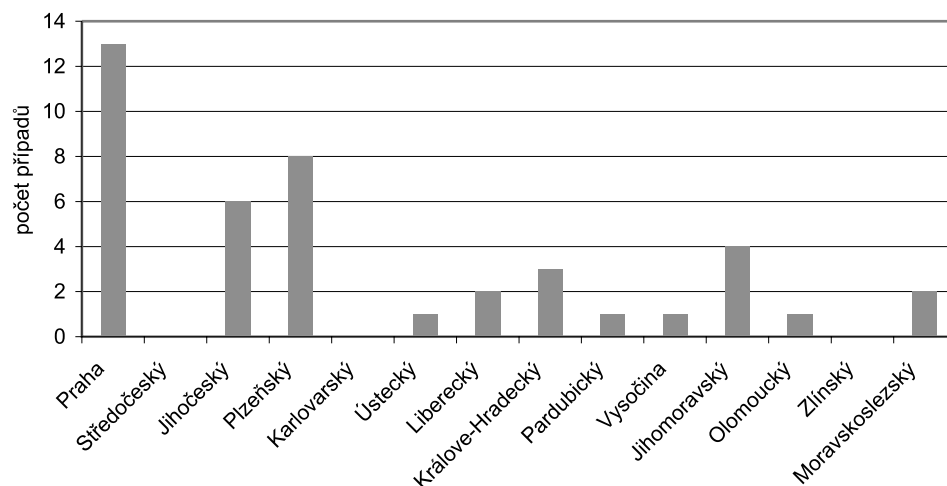
Většina kmenů byla methicilin-citlivých, pouze u dvou kmenů byl zjištěn *mecA* gen. Jeden z těchto dvou MRSA kmenů byl jako jediný z celého souboru 42 kmenů pozitivní na Pantonův-Valentinův leukocidin.

Polovina, 21 případů byla menstruační formy, podle formy stafylokokové infekce byla na dalším místě pyodermie (8 případů) a různé ranné infekce, včetně pooperačních (7 případů) – viz **Graf 3**.

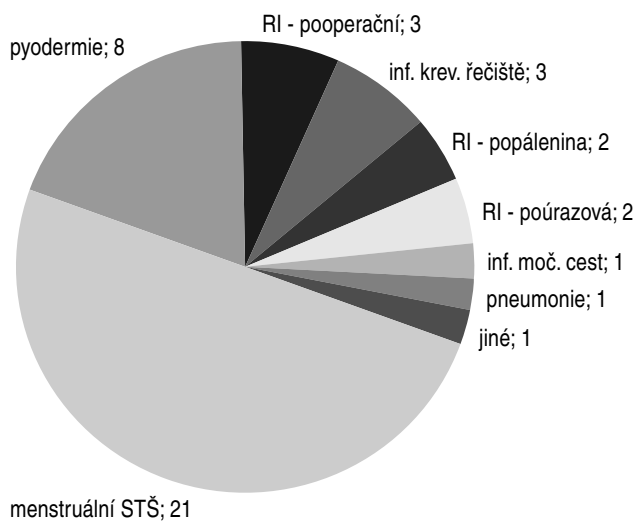
Mezi pacienty bylo 30 žen a 12 mužů. Nejmladší byla novorozená holčička s omfalitidou a dvě roční dívky (u obou se jednalo o zhnisanou popáleninu), nejstarším byl 79letý muž. Medián činí 22 roku, průměr 28,6 roku.

Pro porovnání jsou v **grafu 4** prezentovány formy stafylokokového onemocnění za celou dobu sledování této infekce v NRL/St od roku 1983 do 2015, tj. za 33 let. Celkem bylo zaznamenáno 202 případů STŠ, z toho 68 menstruační formy. Ve 30 případech se jednalo o poúrazovou

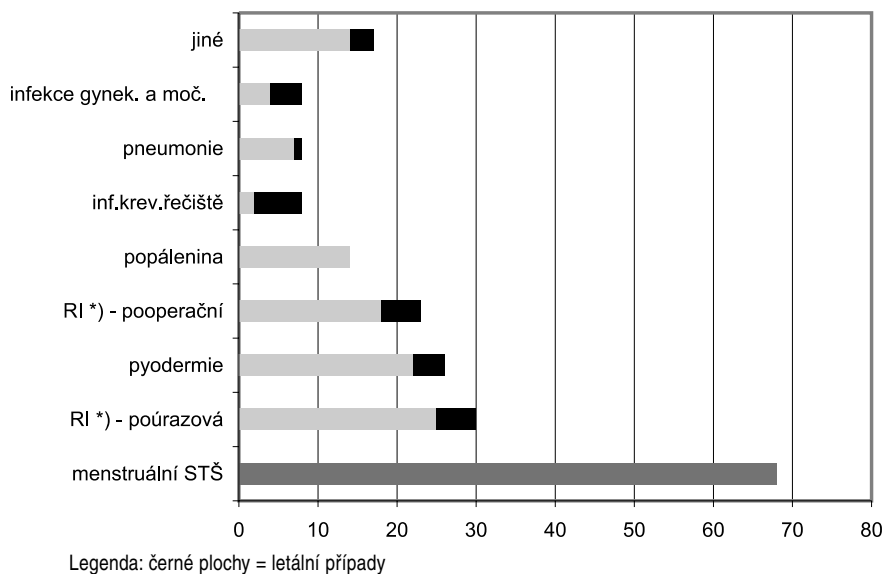
**Graf 1: REGISTROVANÉ PŘÍPADY SYNDROMU TOXICKÉHO ŠOKU V ČR. Distribuce podle lokality, celkem 42 případů z let 2012–2015.**



**Graf 3: ROZDĚLENÍ 42 PŘÍPADŮ SYNDROMU TOXICKÉHO ŠOKU (ČR: 2012–2015) PODLE FORMY PŮVODNÍHO STAFYLOKOKOVÉHO ONEMOCNĚNÍ**



**Graf 4: FORMA INFEKCE U 202 ZAREGISTROVANÝCH PŘÍPADŮ STŠ V ČR v letech 1983–2015**



rannou infekci (5 pacientů zemřelo), ve 26 případech to byla stafylokokové pyodermie, kdy zemřeli 4 nemocní. Celkem 23 případů byla pooperační infekce spojená s nemocniční péčí, kdy zemřelo 5 pacientů. 14 případů STŠ, který se rozvinul po zhnisání popálenin skončilo uzdravením, nejvyšší smrtnost byla vykázána, kdy STŠ byl následkem infekce krevního řečiště, sedm z devíti. V našem souboru je STŠ i v osmi případech komplikací pneumonie a stejném počtu i infekce gynekologické a močových cest.

## DISKUSE

Syndrom toxického šoku je závažné onemocnění. Z propouštěcích zpráv jsme si mohli ověřit, že se skutečně jednalo o diagnózu A48.3. Často byl popisován velice vážný

průběh, včetně pobytu na jednotce intenzivní péče. Dva z případů skončily letálně, jednalo se o 72letou ženu s infekcí krevního řečiště a 20letou dívku, IVD, s tonzilitidou. U obou došlo k sepsi a multiorgánovému postižení. Všechny ostatní, včetně 21 případů menstruační formy, skončily úzdravou.

Původcem u menstruačních STŠ byl v 19 případech kmen *S.aureus* s produkcí TSST-1, buď výlučnou, nebo v kombinaci s enterotoxinem. Pouze ve dvou případech produkovaly kmeny enterotoxin A, resp. enterotoxin C. U 21 případů nemenstruační formy STŠ byla asi polovina (10) infekcí vyvolána producentem TSST-1 a 11 kmenů produkovalo pouze některý ze tří typů enterotoxinů B, C a D. To je v souladu s literaturou, kdy se udává, že u menstruační formy STŠ bývá v 90 % etiologickým agens kmen s produkcí TSST-1, zatímco u nemenstruační formy je uváděno větší procento kmenů toxinogenních na některý typ enterotoxinu, např. [15].

Zajímavý byl případ v létě 2014, kdy v Praze onemocněl 16letý jinoch, kterému byla operována nosní přepážka a nos byl tamponován. Chirurgická rána zhnisala kmenem *S.aureus* produkujícím TSST-1 a enterotoxin A a rozvinul se velice rychle syndrom toxického šoku s úplně stejnými příznaky jako u menstruační formy. Ve světové literatuře je řada těchto případů popsána, právě ORL operace patří v incidenci STŠ k nejrizikovějším [16].

Velice pěkné souhrnné sdělení bylo v české literatuře publikováno v časopise *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie* v roce 2015 [17]. Fundovaně popisuje epidemiologii, patogenezi, klinický obraz, klinickou diagnostiku a terapii tohoto onemocnění. Jako ilustrace jsou prezentovány 3 kazuistiky. Ve dvou z těchto případů se STŠ rozvinul po operaci nosu.

V posledním grafu velice stručně prezentujeme formy stafylokokového onemocnění u STŠ, které byly v NRL/St registrovány od roku

1983 do konce roku 2015. V celku 202 případů bylo zaznamenáno 28 letálních, což činí smrtnost 13,9 %. I kdybychom odečetli velice těžká onemocnění, která by zřejmě vedla k exitu i bez komplikace STŠ (infekční endokarditidy, meningitidy, sepse po amputaci nohy, komorbidita u starých osob), zbývá stále 18 úmrtí, tj. smrtnost 9,3 %, což v soulase s literaturou.

Naštěstí všech zaznamenaných 68 případů menstruačního STŠ skončilo uzdravením (viz graf 4). U pacientek byl však často popisován vážný průběh, včetně pobytu na jednotce intenzivní péče. U všech bylo v anamnéze zaznamenáno používání vaginálních tamponů, které jsou v mikrobiologické literatuře uváděny jako jasný rizikový faktor. V literatuře jsou popsány i smrtelné případy menstruačního STŠ, např. [18].

## STRUČNÁ KAZUISTIKA MENSTRUÁLNÍHO PŘÍPADU STŠ

Velice zajímavý a edukativní je popis onemocnění u 14leté dívky, která byla přivezena do jedné jihočeské nemocnice s podezřením na náhlou příhodu břišní. Chirurgem byla indikována a hned ten den provedena laparoskopická revize malé pánve, včetně appendektomie. Makroskopicky byl appendix shledán bez známek zánětu. Při předoperačním vyšetření sestra zjistila a odstranila vaginální tampon a dívka teprve uvedla, že má 5. den menzes.

Další den přetrvávala bolest v podbříšku, **teplota stoupla na 39 °C**, zvýšily se zánětlivé markery (CRP 114,2 mg/l, leukocyty 15,5 giga/l) a na břicho, horních, později i dolních končetinách se objevil **makulózní svědivý exantém**. Vzhledem k zaznamenané alergii v anamnéze pacientky byl tento exantém v prvním momentu považován za alergický. Po celkovém zhodnocení stavu bylo následně vysloveno podezření na stafylokokovou toxinovou etiologii, mikrobiologem byl doporučen a proveden odběr na bakteriologickou kultivaci z pochvy. Poté byla nasazena intenzivní protistafylokoková antibiotická terapie.

Příští den byl kultivačně v pochvě potvrzen masivně *S. aureus* a kmen odeslán do NRL/St. Následující den odpoledne bylo možné nahlásit výsledek positivity kmene na hyperprodukcii TSST-1 a hyperprodukcii enterotoxinu A. Kultivačně negativní byla hemokultura a moč, ve výtěru z krku byla pouze běžná orofaryngeální flora, ve výtěru z rekta běžná střevní flora.

Pacientka byla od dalšího dne afebrilní, poklesly zánětlivé markery a po 9 dnech byla propuštěna v dobrém stavu do domácí rekonvalescence. V této době (14 dnů od prvních příznaků) se u pacientky objevilo **výrazné olupování kůže** na rukou a ploskách nohou [19].

## ZÁVĚR

Stafylokokový syndrom toxického šoku je závažné multiorgánové onemocnění, které díky různorodosti klinických příznaků může v začáteční fázi imitovat jinou nozologickou jednotku a stěžovat tak zjištění správné klinické diagnózy. K tomu může přispět izolace etiologického agens, tedy kmene *S. aureus* a potvrzení jeho toxigenity. V NRL pro stafylokoky jsme schopni zjistit tuto charakteristiku původce v řádu několika hodin a tak pomoci stanovit správnou diagnózu a tedy i adekvátní terapii.

## PODĚKOVÁNÍ

Autoři děkují všem kolegům, kteří nám v průběhu 33 let posílali kmeny *S. aureus* v souvislosti se syndromem toxického šoku a závěrečné zprávy k těmto případům. Velký dík patří i všem bývalým kolegyním z NRL pro stafylokoky.

## LITERATURA

1. McCormick JK, Yarwood JM, Schlievert PM. Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update. *Annu Rev Microbiol.* 2001; 55: 77–104.
2. Centers for disease control and prevention: case definition for public health surveillance. *Morb Mortal Wkly Rep.* 1990; 39: 38–39.

3. MedicalCRITERIA.com 2010 : Case definition of staphylococcal toxic-shock syndrome (TSS); dostupné: [http://www.medicalcriteria.com/criteria/inf\\_tss.htm](http://www.medicalcriteria.com/criteria/inf_tss.htm)
4. Todd J, Fishaut M, Kapral F, Welch T. Toxic-shock syndrome associated with phage-group-I staphylococci. *Lancet.* 1978; 2: 1116–1118.
5. Mašata J, Jedličková A, et al. Infekce v gynekologii a porodnictví, Maxdorf 2004, ISBN 80-7345-038-0.
6. Bonventre PF, Linnemann C, Weckbach LS, et al. Antibody responses to toxic-shock syndrome toxin by patients with TSS and by healthy staphylococcal patients. *J Infect Dis.* 1984; 15(5): 662–666.
7. Petráš P, Machová I, Ryšková L, Prášil P. Případy menstruační formy syndromu toxického šoku v České republice 1997–2011. *Epidemiol microbiol imunol.* 2011; 60(4): 161–166.
8. Andrysík T, Machová I, Petráš P, Votava M. Průkaz hyaluronidázy u kmenů rodu *Staphylococcus*. *Zprávy CEM (SZÚ, Praha)* 2004; 13(5): 210–212.
9. Martineau F, Picard F, Roy P. Species-specific and ubiquitous-DNA-based assay for rapid identification of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol.* 1998; 36: 618–623.
10. Lovseth A, Loncarevic S, Bergal K. Modified multiplex PCR method for detection of pyrogenic exotoxin genes in staphylococcal isolates. *J Clin Microbiol.* 2004; 42: 3689–3872.
11. Fischer A, Francois P, Holtfreter S. Development and evaluation of a rapid strategy to determine enterotoxin gene content in *Staphylococcus aureus*. *J Microbiol Methods.* 2009; 77: 184–190.
12. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, Bes M, et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis.* 1999; 29: 1128–1132.
13. Urbášková P, Macková B, Melter O. Disk s cefoxitinem – spolehlivá metoda pro vyhledávání kmenů stafylokoků rezistentních k oxacilinu. *Zprávy CEM (SZÚ, Praha)* 2004; 13(7): 296–297.
14. Martineau F, Picard F, Roy P. Species-specific and ubiquitous-DNA-based assay for rapid identification of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol.* 1998; 36: 618–623.
15. Crass BA, Bergdoll MS. Involvement of staphylococcal enterotoxins in nonmenstrual toxic shock syndrome. *J Clin Microbiol.* 1986; 23(6): 1138–1139.
16. Jacobson JA, Kasworm EM. Toxic shock syndrome after nasal surgery: Case reports and analysis of risk factors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1986; 112(3): 329–332.
17. Tyll T, Bílková M, Revinová A, et al. Syndrom toxického šoku. *Epidemiol microbiol imunol* 2015; 64(4): 210–220.
18. Tang YW, Himmelfarb E, Wills M, Stratton CW. Characterization of three *Staphylococcus aureus* isolates from a 17-year-old female who died of tampon-related toxic shock syndrome. *J Clin Microbiol.* 2010, 48(5): 1974–1977.
19. Petráš P. Dva případy stafylokokového syndromu toxického šoku II. Původní diagnóza appendicitida. *Zprávy CEM (SZÚ, Praha)* 2004; 13(3): 76.

Jana Sokolová  
Ivana Varbanovová  
Emilie Blažková  
Petr Petráš  
NRL pro stafylokoky, CEM-SZÚ, Praha