

Syndrom toxického šoku

MUDr. Jana Tábořská, Ph.D.

Infekční klinika, Fakultní nemocnice a LF UK, Plzeň

V práci je prezentován přehled současných znalostí o syndromu toxického šoku. Jedná se o multisystémové onemocnění vyvolané toxiny, které charakterizuje rychlý rozvoj šokového stavu a poměrně značná smrtnost. V etiologii onemocnění se u stafylokokového syndromu toxického šoku uplatňuje *Staphylococcus aureus* produkující TSST-1 toxin a/nebo enterotoxiny. V etiologii streptokokového syndromu toxického šoku se účastní některé M sérotypy *Streptococcus pyogenes* produkující pyrogenní exotoxiny. Práce se stručně zmiňuje o patogenezi obou typů onemocnění, klinickém obraze, diagnostice a diferenciální diagnostice, léčbě a možné prevenci.

Klíčová slova: syndrom toxického šoku, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, toxiny.

Toxic shock syndrome

The overview of current knowledges of toxic shock syndrome. Toxic shock syndrome is a multiorgan disease caused by toxins that is characterized by rapid onset of shock and significant lethality. Two microbes are included in the etiology of the disease. *Staphylococcus aureus* producing TSST-1 and enterotoxins cause staphylococcal toxic shock syndrome. Strains of *Streptococcus pyogenes* that involve some M proteins and produce pyrogen exotoxins cause streptococcal toxic shock syndrome. The pathogenesis of both types of infection, clinical picture, diagnosis and differential diagnosis, treatment and possible prophylactic measures are described.

Key words: toxic shock syndrome, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, toxins.

Interní Med. 2009; 11(9): 405–409

Úvod

Syndrom toxického šoku je velice závažné, horečnaté onemocnění, které je výsledkem systémové imunitní odpovědi na pyrogenní exotoxiny (superantigeny) produkované kmeny *Staphylococcus aureus* a nebo *Streptococcus pyogenes*.

Současně užívaná označení těchto infekcí jsou STŠ, TSS (syndrom toxického šoku, toxic shock syndrome) pro onemocnění vyvolané toxiny stafylokoků, SSTŠ, STSS (streptokokový syndrom toxického šoku, streptococcal toxic shock syndrome) pro onemocnění způsobené toxiny streptokoků (1–5).

První popis STŠ jako samostatné klinické jednotky pochází od amerického pediatra Jamese Todda, který v roce 1978 popsal sedm případů onemocnění u dětí ve věku 8–17 let. Jednalo se o příznakový soubor zahrnující vysokou horečku, erytrodermii, zmatenost, profuzní průjem, šok, multiorgánové selhání. V rekonvalescenci se u přeživších dětí objevilo olupování kůže dlaní, chodidel a trupu. U šesti nemocných byl z biologického materiálu kultivován *Staphylococcus aureus* produkující dosud neznámý exotoxin, který vyvolával epidermolýzu, ale lišil se od již známých stafylokokových exfoliatinů A a B (1, 3, 6). Toxin byl termolabilní a působil v bazální vrstvě epidermis. V roce 1984 byl definitivně označen jako TSST-1 (toxic shock syndrome toxin 1).

V roce 1980 došlo v USA k nárůstu onemocnění provázeného popsánými příznaky

u mladých menstruuujících žen, které užívaly vysokoabsorpční vaginální tampony (1, 3, 5, 7). U většiny z nich byl z poševních výtěrů izolován *Staphylococcus aureus* produkující TSST-1.

Z osmdesátých let pocházejí i první popisy uvedených symptomů toxického šoku u velkého spektra nemocných bez souvislosti s menstruací, kde ložisko infekce bylo nalezeno kdekoli v organismu (3, 5, 7, 8). Byly rozpoznány dvě formy STŠ, které jsou dosud označovány jako menstruační a nemenstruační. V ČR byla první onemocnění STŠ popsána v r. 1983 (3).

Streptokokový syndrom toxického šoku popsal poprvé Cone v roce 1987 u dvou pacientů. Časným rozvojem hypotenze se odlišuje od jiných invazivních onemocnění vyvolaných streptokoky skupiny A, jak bylo publikováno v roce 1993. V dalších letech byla prezentována četná sdělení týkající se SSTŠ u pacientů obou pohlaví kteréhokoliv věku a rasy (4, 5, 9, 10).

Centra pro kontrolu a prevenci nemocí v Atlantě (CDC-Centers for Disease Control and Prevention) vydala v roce 1996 poslední verzi klinické definice případu SSTŠ, v níž jsou klinická a laboratorní kritéria doplněna o požadavek kultivačního průkazu *Streptococcus pyogenes* (4, 5). V roce 1997 byla naposledy revidována také kritéria pro STŠ (2, 3, 5, 8).

Epidemiologie

Výskyt menstruační formy STŠ v USA byl nejvyšší v roce 1980, kdy bylo evidováno 3–14

případů/100 000 žen ve fertilním věku, nejvíce byly postiženy bělošky do 30 let, smrtnost se pohybovala mezi 5–6 %. Po stažení vysokoabsorpčních vaginálních tamponů z trhu poklesla incidence menstruačního STŠ na 1 případ/100 000 žen ve fertilním věku/rok se smrtností 3,3 % v současnosti (3, 5). Během let tak došlo ke snížení celkového počtu případů STŠ, ale k relativnímu zvýšení počtu případů nemenstruační formy STŠ.

V ČR se STŠ vyskytuje pravděpodobně mnohem častěji, než je diagnostikován. Příčinou je nejen to, že na STŠ se pomýšlí málokdy a pacienti bývají léčeni pro jinou diagnózu, ale i to, že některé případy nemusí mít plně rozvinutou symptomatologii (3, 8, 11–14). V letech 1983–2001 bylo v Čechách registrováno 70 případů STŠ, tedy 2,4 případu za rok se smrtností 11,4 % (3). Dle epidemiologické databáze EPIDAT SZÚ CEM (Epidemiologická databáze, Státní zdravotní ústav, Centrum epidemiologie a mikrobiologie) v Praze bylo v roce 2007 evidováno celkem 12 případů STŠ, v roce 2008 (I.–IX. měsíc) celkem 4 onemocnění (tabulka 1).

Streptokokový syndrom toxického šoku je nejčastěji pozorován v souvislosti s infekcemi měkkých tkání a postihuje všechny věkové skupiny. Není evidován samostatně, ale většinou jako jeden z možných klinických obrazů invazivních infekcí vyvolaných streptokoky skupiny A (GAS-group A streptococcus), a to jak v USA, tak i v Evropě a ČR již od roku 1994 (10, 15, 16). Od

Tabulka 1. Výskyt STŠ (dg. A48.3) v České republice – EPIDAT (1998–2008)

1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008 I.–IX.
1	3	3	2	1	6	4	5	0	12	4

roku 2002 je NRL (Národní referenční laboratoř) pro streptokoky SZÚ CEM v Praze začleněna do celoevropského projektu Strep-EURO, v němž jsou v rámci aktivní surveillance sledována všechna invazivní streptokoková onemocnění (16).

Z dostupných údajů vyplývá, že incidence invazivních GAS infekcí v USA v letech 2000–2004 byla 3,5 případu/100 000 obyvatel se smrtností 13,7 %. Zvlášť je uvedena smrtnost SSTŠ, která v tomto období činila 36 % (15). Některé prameny uvádějí až 70% smrtnost SSTŠ (5). V Evropě i v ČR byla v roce 2003 incidence invazivních GAS onemocnění 1,3/100 000 obyvatel se smrtností 13,5 %, smrtnost pro SSTŠ činila 30 % (10, 16).

Patogeneze

Syndrom toxického šoku je výsledkem systémové imunitní odpovědi organismu na vyplavení toxinů produkovaných některými stafylokoky a streptokoky, které se chovají jako superantigeny (1, 5, 8, 10).

Superantigeny aktivují imunitní systém přímou vazbou na receptory lymfocytů, nikoliv obvyklou cestou, tedy prostřednictvím antigen-prezentujících buněk. Tato nekontrolovaná aktivace lymfocytů je provázena vyplavením velkého množství cytokinů, zejména tumor-necrosis faktoru alfa (TNF-α), interleukinu-1 (IL-1) a interleukinu-6 (IL-6). Spuštěním cytokinové kaskády dochází ke generalizované poruše mikrocirkulace, která se klinicky projeví šokovým stavem a multiorgánovým poškozením, ev. selháním (1, 3, 5).

Za rozvoj STŠ jsou odpovědné kmeny *Staphylococcus aureus* produkující toxiny TSST-1, enterotoxiny A, B a C, výjimečně D a E s tím, že TSST-1 se uplatňuje zejména u menstruačních případů STŠ až v 90 %, zatímco u nemenstruačních případů STŠ je 40–60 % onemocnění způsobeno kmeny *Staphylococcus aureus*, které tvoří enterotoxiny. V řadě případů STŠ jsou identifikovány kmeny *Staphylococcus aureus* produkující jak TSST-1, tak i některé z enterotoxinů (8, 12, 14, 17). Vlastní klinické projevy jsou dány přímo interakcí mezi hostitelem a patogenem a závisí na místních faktorech (pH, hladina glukózy a hořčíku), věku i stavu humorální imunity organismu (1, 3, 5). V literatuře je udáváno, že u zdravých dospělých jsou v séru přítomny protilátky proti TSST-1 až v 90 %. Nepřítomnost protilátek proti

TSST-1 a stafylokokovým enterotoxinům je pokládána za jeden z rizikových faktorů pro rozvoj STŠ. Absence protilátek je vysvětlována tím, že superantigenem zprostředkovaná produkce interferonu gama inhibuje produkci imunoglobulinů (3, 5). Při sledování tvorby protilátek po prodělaném onemocnění část pacientů vůbec postinfekční protilátky nevytvoří a jsou vystaveni riziku opakovaného onemocnění.

Také u SSTŠ jsou za rozvoj příznaků odpovědné různé faktory virulence *Streptococcus pyogenes*. Na vyvolání systémové zánětlivé odpovědi provázené stimulací produkce prozánětlivých cytokinů se podílí faktory vázané na povrch mikroba a základní složky buněčné stěny (zejména M protein, peptidoglykan, kyselina lipoteichoová). Nejdůležitější roli v indukci zánětlivé odpovědi však hrají superantigeny – streptokokové pyrogenní exotoxiny A, B, C a streptokokový mitogenní exotoxin (4, 10, 16). Tyto superantigeny jsou produkovány různými sérotypy streptokoků. Sérotypizace kmenů byla dříve prováděna sérologickými metodami užívajícími specifické protilátky proti M-proteinům, jako významným faktorům virulence. Tyto kmeny byly pak označeny jako M typy. V současné době jsou užívány genetické metody, sekvenční typizace. Kmeny jsou pak zařazovány pod označením emm.

Tabulka 2. Syndrom toxického šoku (STŠ) – definice případu (CDC, 1997)

Klinická kritéria	
horečka	≥ 38,9 °C
exantém (raš)	difuzní makulární erythrodermie
hypotenze	dospělí: systol. TK ≤ 90 mmHg nebo ortostatický kolaps děti: systol. TK ≤ 5. percentil dle věku u mladších 16 let
olupování kůže	1–2 týdny po začátku, zejména na rukou a nohou
multisystémové poškození	(3 nebo více systémů) ■ gastrointestinální (zvracení nebo průjem na začátku nemoci) ■ svalové (závažné myalgie nebo zvýšení kreatinínázy na ≥ dvojnásobek horního limitu normy) ■ slizniční (hyperémie sliznice vaginální, orofaryngeální nebo konjunktivální) ■ ledvinné (zvýšení urey nebo kreatininu na ≥ dvojnásobek horního limitu normy) ■ jaterní (zvýšení bilirubinu, ALT nebo AST na ≥ dvojnásobek horního limitu normy) ■ hematologické (trombocyty < 100 000/mm³) ■ CNS (dezorientace nebo alterace vědomí bez ložiskových neurologických příznaků, které nelze vysvětlit horečkou nebo hypotenzí)
Laboratorní kritéria	
Negativní výsledky kultivace likvoru, krve, výtěrů z krku (hemokultura může být pozitivní – <i>Staphylococcus aureus</i>), sérologie leptospirózy, horečky Skalistých hor a spalniček.	
Klasifikace případu	
■ Pravděpodobný případ: splňuje laboratorní kritéria a jsou přítomny 4 klinické příznaky z 5 uvedených. ■ Konfirmovaný případ: splňuje laboratorní kritéria a je přítomno všech 5 klinických příznaků včetně olupování kůže.	

Nejčastějším typem zjišťovaným u invazivních streptokokových onemocnění je nyní v ČR typ emm1 (M1), emm typy 1, 3, 12, 28 převažují v USA, emm 28 má největší zastoupení v zemích severní Evropy (4, 16).

Klinický obraz

Klinické příznaky obou typů onemocnění (STŠ, SSTŠ) se mohou překrývat, mohou mít různou intenzitu projevů, mohou si být velmi podobné (tabulka 4). Možné vysvětlení dokládají také sekvenční analýzy, které odhalily až 50% podobnost sekvencí aminokyselin stafylokokových enterotoxinů B a C a streptokokového pyrogenního exotoxinu A (5).

Podezření na syndrom toxického šoku lze z klinického hlediska vyjádřit, avšak etiologicky odlišit STŠ a SSTŠ před kultivací agens je obtížné až nemožné.

Syndrom toxického šoku nemusí mít plně rozvinutou symptomatologii, může probíhat i mírněji, ale na druhé straně může rychle vést k multiorgánovému selhání se smrtelným ukončením.

V klinické diagnostice jsou užívána kritéria vytvořená CDC v Atlantě pro STŠ a SSTŠ (tabulky 2, 3). V posledních letech je vyžadováno doplnění těchto kritérií pro STŠ o kultivační průkaz *Staphylococcus aureus* a průkaz tvorby toxinů izolovaným kmenem spolu se sérologickou odpovědí pacienta (1, 3).

Nejčastěji uváděnými rizikovými faktory pro rozvoj STŠ jsou: přítomnost toxigenních

Tabulka 3. Streptokokový syndrom toxického šoku (SSTŠ) – definice případu (CDC, 1996)

Klinický popis
SSTŠ je velmi závažné onemocnění spojené s invazivní nebo neinvazivní infekcí streptokoky skupiny A (<i>Streptococcus pyogenes</i>). SSTŠ se může rozvinout při infekci streptokoky skupiny A na jakémkoliv místě organismu, ale nejčastěji ve spojení s infekcí kůže. Klinický průběh onemocnění je charakterizován toxickým a rychle progredujícím rozvojem příznaků s až 50% smrtností.
Klinická kritéria
Klinicky se onemocnění manifestuje v prvních 48 hodinách hospitalizace (nozokomiální případy – v prvních 48 hodinách nemoci).
■ hypotenze dospělí: systol. TK ≤ 90 mmHg děti: systol. TK ≤ 5. percentil dle věku u mladších 16 let ■ multiorgánové postižení (2 nebo více orgánů): a) ledvinné (zvýšení kreatininu ≥ 177 μmol/l, nebo na ≥ dvojnásobek horního limitu normy pro daný věk, u nemocných s preexistujícím renálním postižením zvýšení kreatininu na ≥ dvojnásobek dolního limitu normy) b) koagulace (trombocyty ≤ 100000/mm³, nebo diseminovaná intravaskulární koagulace definovaná prodlouženou srážlivostí, nízkou hladinou fibrinogenu a přítomností fibrin degradačních produktů) c) jaterní (zvýšení bilirubinu, ALT nebo AST na ≥ dvojnásobek horního limitu normy pro daný věk, u nemocných s preexistujícím jaterním postižením na ≥ dvojnásobek dolního limitu normy) d) ARDS (acute respiratory distress syndrome) definovaný akutním rozvojem difúzních plicních infiltrátů a hypoxémií při absenci kardiálního selhávání, nebo difúzní propustností kapilár manifestující se akutním rozvojem generalizovaného edému nebo pleurálním či peritoneálním výpotkem s hypalbuminémií e) kožní (generalizovaný erytematózní makulární exantém, který se může olupovat), nekróza měkkých tkání zahrnující nekrotizující fasciitidu nebo myositidu nebo gangrénu

Tabulka 4. Charakteristika STŠ a SSTŠ

Znaky	Stafylokokový syndrom toxického šoku	Streptokokový syndrom toxického šoku
Věk	15–19 let	20–50 let, senioři
Pohlaví	3 x častější u žen	ženy i muži
Lokalizované invazivní onemocnění	ne menstruační a nemenstruační forma	ano nekrotizující fasciitida, myositida
Generalizovaná erytrodermie	ano, olupování kůže	spíše ne
Nauzea, zvracení nebo průjem	> 90 % pacientů	spíše výjimečně
Porucha vědomí (zmatenost)	často	spíše výjimečně
Bolest v místě infekce	ne	nejčastější příznak
Bakteriémie	spíše výjimečně	60 % pacientů
Toxin	TSST-1, enterotoxin A, B, C (D, E)	streptokokový pyrogenní exotoxin A, B, C, mitogenní exotoxin
Mortalita	3–5 %	30–70 %

stafylokoků, užívání vaginálních tamponů, nosní tamponády, tamponády ran, nepřítomnost protilátke proti TSST-1 a stafylokokovým enterotoxinům v séru pacientů (3, 5).

Nemenstruační forma bývá poměrně často spojena s chirurgickým výkonem, jako pooperační raná infekce. STŠ je charakterizován náhlým začátkem, horečkou, bolestmi svalů a kloubů a rychle nastupující hypotenzí. Současně se objevuje zvracení a průjem a velmi časně i kožní

projevy (tabulka 2). Exantém může mít různý charakter, nejčastěji scarlatiniformní, petechiální nebo makulopapulózní se splýváním eflorescencí (obrázky 1, 2). Přítomná konjunktivitida a prosáknutí měkkých tkání spolu s již uvedenými příznaky by měly vést k podezření ze STŠ a zahájení léčby. Důležitým poznatkem u pooperačních STŠ, které se objevují většinou druhý den po výkonu, je benigní vzhled operační rány až u 40 % nemocných (3). Téměř u všech nemoc-

ných se STŠ dochází pátý až desátý den nemoci, někdy později k šupení až olupování kůže, zejména na končetinách (obrázek 3). Laboratorní nálezy odpovídají závažné bakteriální infekci (leukocytóza, posun doleva v diferenciálním rozpočtu leukocytů, vysoký C-reaktivní protein, vysoká sedimentace) s orgánovým postižením, ev. poruchou hemokoagulace. Před zahájením antibiotické léčby platí zásada odběru biologického materiálu ke kultivačnímu vyšetření (krev, likvor, vaginální výtěr, výtěry z krku, nosu, stěr z operační rány, popáleniny, opařeniny, kožní oděrky, puchýře, furunklus).

Obrázek 1. STŠ – menstruační forma. Splývající scarlatiniformní exantém na trupu, erytém



Obrázek 2. STŠ – nemenstruační forma. Erytém na zadní ploše dolních končetin, splývající scarlatiniformní exantém



Obrázek 3. STŠ – nemenstruační forma. Šupení kůže



Obrázek 4. SSTŠ – CT obraz stehen obou dolních končetin. Výrazná asymetrie stehien. Vlevo edém svalů a mezisvalové tkáně i podkožního tuku



Nejzávažnější komplikací STŠ je multiorgánové selhání. Nejčastěji je uváděno akutní selhání ledvin, šoková plíce, diseminovaná intravaskulární koagulace. Z dalších komplikací se jedná o kardiomyopatie, encefalopatie, poruchy vnitřního prostředí. U 40–50 % postižených může dojít k relapsu onemocnění, většinou do 2 měsíců po první epizodě. Tyto ataky však nebývají tak závažné. Po odeznění nemoci může dlouho přetrvávat nápadná únava, svalová slabost, poruchy koncentrace, paměti apod. (1, 5).

Diferenciálně diagnosticky přichází v úvahu především spála a další streptokokové infekce, respirační infekce provázené horečkou a vyrážkou (respirační viry, mykoplasmata), erytdermie způsobené stafylokokovými exfoliatiny (Ritterův syndrom), ale i Kawasakiho syndrom, Stevens-Johnsonův syndrom, sepse, septický šok, ale i běžná gastroenteritida (1, 3, 5, 14).

U invazivních streptokokových infekcí zahrnujících **SSTŠ** (podle současné platné mezinárodní dohody) patří k rizikovým faktorům porušení kůže a snížení obranyschopnosti organismu. Dominujícím rizikovým faktorem je poranění, a to i mírného stupně, ale i tupé trauma s tvorbou hematomu či pohmožděním svalů, různé chirurgické výkony jako hysterektomie, vaginální porod i porod císařským řezem,

operace kostí se zavedením hřebů, plastické operace prsů, liposukce a další (4, 9). Mezi rizikovými faktory jsou uváděny i virové infekce, které narušují integritu sliznic a kůže, zejména chřipka a varicella. Dále sem patří alkoholismus, intravenózní narkomanie, popáleniny, diabetes mellitus, nádorová onemocnění, kortikoterapie a imunosupresivní léčba. Ve většině případů se však jedná o dosud zdravé jedince, bez předchozí imunosuprese (4, 10, 16).

SSTŠ obvykle souvisí s myositidou nebo fasciitidou. Má velice rychlý rozvoj příznaků. Nejčastějším prvním symptomem je lokalizovaná nebo difúzní bolest s horečkou a šokem, kterým předchází precitlivělost nebo objektivní známky infekce měkkých tkání. Bolest je výrazná a její intenzita není adekvátní vzhledem k minimálnímu objektivnímu nálezu. Až 80 % nemocných má lokalizovaný edém či erytém s rychle progredující epidermolýzou přecházející do nekrotizující fasciitidy nebo myositidy (obrázek 4). Velmi rychle se rozvíjí šokový stav, do 4–8 hodin po přijetí. Více než polovina nemocných má současně poruchu vědomí, jsou dezorientováni, může se rozvinout kóma. Difúzní exantém scarlatiniformního charakteru je popisován pouze u 10 % postižených. U 20 % případů se může SSTŠ rozvinout i v nepřítomnosti infekce měkkých tkání, např. při endoftalmitidě, peritonitidě, puerperální sepsi, myokarditidě, ale i jako komplikace streptokokové faryngitidy (3–5). Laboratorní nálezy odpovídají těžké bakteriální infekci (leukocytóza s výrazným posunem doleva v diferenciálním rozpočtu leukocytů, vysoká hodnota C-reaktivního proteinu, pokud je onemocnění zachyceno po více než 24 hodinách trvání, rovněž sedimentace může být jen mírně zvýšená při krátce trvajícím onemocnění). Současně jsou zjišťovány zvýšené hodnoty zejména renálních a jaterních testů, poruchy hemokoagulace. K průkazu původce je nutné před podáním antibiotik odebrat odpovídající biologický materiál ke kulturnímu ev. mikroskopickému vyšetření (krev, výtěry z krku a nosu, vaginy, z kožních lézí, z chirurgicky odstraněné postižené tkáně atd.). Důležitým přínosem v diagnostice jsou moderní zobrazovací metody, především magnetická rezonance s charakteristickým obrazem postižení měkkých tkání (10).

Na SSTŠ je nutné myslet u každého pacienta přijatého v šoku, který má horečku a v anamnéze recentní trauma s výraznou bolestí v místě poranění.

Nejobávanější komplikací, která je popisována až u 55 % nemocných, je ARDS (acute

respiratory distress syndrome) bezprostředně navazující na hypotenzi. Renální selhání, které se rozvíjí u všech pacientů do dvou až tří dnů od začátku nemoci, vyžaduje u části nemocných hemodialýzu. Častá je i diseminovaná intravaskulární koagulace, výjimečně Waterhouse-Friderichsenův syndrom (4).

Diferenciálně diagnosticky je zvažován stafylokokový syndrom toxického šoku, sepse jiné etiologie včetně sepse meningokokové a pneumokokové, event. i leptospiróza. Uvádí se i horečka Skalistých hor a u cestovatelů do rozvojových zemí také břišní tyfus (4). Tato onemocnění v našich podmínkách prakticky nepřichází v úvahu.

Diagnostika

Na základě klinického obrazu je nutné na STŠ i SSTŠ myslet, odebrat biologický materiál a zahájit léčbu. Klinická diagnóza je pak potvrzena kulturním průkazem *Staphylococcus aureus* nebo *Streptococcus pyogenes*. Postiženou tkáň lze vyšetřit i mikroskopicky, nález grampozitivních koků pomáhá k časné diagnóze.

Produkcí TSST-1 a enterotoxinů kmeny *Staphylococcus aureus* izolovanými z biologického materiálu stanovuje v ČR NRL pro stafylokoky SZÚ v Praze (3, 18). Při klinickém podezření z onemocnění STŠ a kultivaci *Staphylococcus aureus* z biologického materiálu odesílá příslušná mikrobiologická laboratoř kmen mikroba k průkazu produkce toxinů do této NRL. Diagnóza STŠ je tak potvrzena nejen souborem vyžadovaných klinických příznaků, ale navíc ověřena i průkazem toxigenního kmene *Staphylococcus aureus*. Již několik let je vyžadováno doplnění „Definice případu STŠ podle CDC“ z roku 1996, zmíněné v úvodní části, o průkaz produkce toxinů izolovanými kmeny *Staphylococcus aureus*. Dosud nebyla revize diagnostických kritérií obecně přijata (1, 3, 7).

Sekvenční typizaci streptokokových kmenů izolovaných z biologického materiálu u invazivních streptokokových infekcí provádí v rámci celoevropského projektu Strep-EURO pracovníci NRL pro streptokoky v SZÚ CEM v Praze. Při klinickém podezření ze SSTŠ nebo jiné invazivní streptokokové infekce je izolovaný kmen *Streptococcus pyogenes* odeslán příslušnou mikrobiologickou laboratoří do NRL pro streptokoky k emm typizaci (16).

Léčba

Obě popsaná onemocnění vyžadují bezodkladné zahájení léčby šoku a okamžité podání antibiotik. V případě STŠ dále likvidaci ložiska, v němž dochází k produkci toxinu (odstranění

vaginálních tamponů, tamponád, revize chirurgických ran, i když nejvíe známky lokální infekce, vyčištění a drenáž abscesů).

U SSTŠ je indikována agresivní chirurgická intervence se snesením tkáňových nekroz, fasciotomií (3, 4, 5, 7, 10, 13).

Zahájení antibiotické léčby vyžaduje důkladnou, ale rychlou klinickou rozvahu. Vzhledem k tomu, že klinický obraz není vždy jednoznačný a příznaky STŠ i SSTŠ si mohou být velmi podobné, je vhodné zahájit terapii trojkombinací protistafylokokového antibiotika (v našich podmínkách oxacilin) s krystalickým penicilinem a klindamycinem. Po získání kultivačních výsledků s průkazem etiologického agens je možné ponechat pouze dvojkombinaci antibiotik (oxacilin a klindamycin u STŠ, penicilin a klindamycin u SSTŠ). Antibiotika jsou podávána vždy intravenózně ve vysokých dávkách v trvání 10–14 dnů, při komplikacích déle.

V léčbě STŠ je doporučena kombinace oxacilinu s klindamycinem, který *in vitro* snižuje množství toxinu TSST-1 (zřejmě zásahem do proteosyntézy) produkovaného *Staphylococcus aureus* až o 90 % (3). U osob alergických k penicilinovým antibiotikům lze užít pouze klindamycin nebo cefalosporiny I. generace, u STŠ vyvolaného meticilin rezistentním stafylokokem vankomycin.

U invazivních streptokokových infekcí včetně SSTŠ je indikována kombinace krystalického penicilinu s klindamycinem. Podle literárních zdrojů nemusí být léčba samotným penicilinem či cefalosporiny zcela účinná. Klindamycin inhibuje produkci prozánětlivých cytokinů, inhibuje syntézu exotoxinů a superantigenů i syntézu penicilin vázajících proteinů. Podání obou antibiotik současně je zdůvodňováno také rostoucí rezistencí streptokoků k linkosamidovým (16 %) a makrolidovým (20 %) antibiotikům na rozdíl od trvale stoprocentní citlivosti streptokoků k penicilinu (4, 10). U alergických nemocných lze užít vankomycin nebo cefalosporiny I. generace.

K dalším léčebným možnostem patří podání intravenózních imunoglobulinů (IVIG) v časně fázi STŠ i SSTŠ. Tato léčba však není obecně rutinně doporučována (1, 4, 7, 10, 19). Podání IVIG je u STŠ odůvodněno tím, že pacienti s tímto onemocněním nemají v séru protilátky proti TSST-1 a podání imunoglobulinů může průběh nemoci příznivě ovlivnit (1, 3, 19). Léčebné použití u SSTŠ vychází ze zjištění, že pacienti s těžkým průběhem nemoci mají nízké hladiny protilátek proti M-proteinu i exotoxinům. Přínos léčby imu-

noglobuliny je dán jednak tím, že IVIG vážou toxiny, a dále i tím, že suprimují vystupňovanou prozánětlivou imunitní odpověď organismu. Jednorázová vysoká dávka (2 g/kg) by měla být podána na začátku nemoci, při pozdějším podání není efekt IVIG jednoznačný (4, 10, 19).

Kortikoidy nepřinášejí prokazatelný efekt v léčbě a stejně nejednoznačný je dopad eliminčních metod, které by měly snížit hladiny cirkulujících toxinů (1, 3, 4, 10).

V případech SSTŠ je zmiňována i léčba hyperbarickou oxygenoterapií, jejíž přínos je však sporný a v klinické praxi není používána (4, 10).

Prevence

Specifická preventivní opatření u STŠ nejsou známa. Po odeznění onemocnění se ženám nedoporučuje užívání vaginálních tamponů – k zabránění relapsů menstruační formy STŠ (3).

Při výskytu SSTŠ je rodinným kontaktům některými autory doporučována antibiotická profylaxe na základě zjištění, že mají až dvěstěkrát vyšší riziko onemocnění (10).

Závažnost streptokokových invazivních infekcí vede k vývoji účinné vakcíny zaměřené na M-protein, jako důležitou součást patogenity streptokoků. Cílem je vyrobit vakcínu s dostatečně širokým zastoupením jednotlivých typů. V preklinických studiích je 26valentní vakcína, která by měla zabránit více než polovině invazivních streptokokových infekcí (10, 15). Dalšími kandidáty jsou vakcíny cílené na ostatní složky streptokoků, které jsou ve stadiu experimentálních studií (15).

Závěr

Onemocnění STŠ a zejména SSTŠ jsou velice závažná, rychle progredující a ohrožující život. Protože se vyskytují poměrně vzácně a mohou imitovat různá jiná, častěji se vyskytující onemocnění, nejsou zvažována v diferenciálně diagnostických rozvahách. Pro záchranu pacienta je přitom zásadní včasné rozpoznání projevu nemoci a okamžité zahájení léčby. K tomuto cíli by mělo přispět i předkládané sdělení.

Tato práce byla podpořena výzkumným záměrem LF UK v Plzni – MSM 0021620819

Literatura

1. Beneš J, Petráš P, Kabelková M. Syndrom toxického šoku: souborná práce a kasuistika. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 1998; 4: 120–125.
2. Herzer CHM. Toxic shock syndrome: Broadening and differential diagnosis. *J Am Board Fam Pract* 2001; 14 (2): 131–136.

3. Issa N C, Thompson R L. Staphylococcal toxic shock syndrome. Suspicion and prevention are keys to control.

4. Petráš P. Dva případy stafylokokového syndromu toxického šoku II. Původní diagnóza apendicitida. *Zprávy CEM (SZÚ Praha)* 2003; 12 (2): 76.

5. Todd J, Fishaut M, Kapral F, Welch T. Toxic-shock syndrome associated with phage-group-I staphylococci. *Lancet* 1978; 2: 1116.

6. Táborská J, Petráš P. Další případ syndromu toxického šoku III. Původní diagnóza salmonelóza. *Zprávy CEM (SZÚ Praha)* 2004; 13 (3): 119–120.

7. Kosina P, Plíšek S, Dostál V, et al. Invazivní streptokokové infekce. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 2007; 13 (6): 220–224.

8. Andrews MM, Parent Barry M, Parsonnet J. Recurrent non-menstrual toxic shock syndrome: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1470.

9. Golden S. Group A streptococcus and streptococcal toxic shock syndrome: A postpartum case report. *J Midwifery Womens Health* 2003; 48 (5): 357–359.

10. Petráš P, Džupová O. Stafylokokový syndrom toxického šoku. Včas vyslovené podezření a prevence jsou předpokladem zvládnutí akutního syndromu. *Medicína po promoci* 2002; 3 (3): 29–37.

11. Petráš P. Syndrom toxického šoku v České republice – 41 zaznamenaných případů z let 1983–1997. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 1998; 4: 126–130.

12. Petráš P, Džupová O, Beneš J. Dva případy stafylokokového syndromu toxického šoku I. Původní diagnóza meningitida. *Zprávy CEM (SZÚ Praha)* 2003; 12 (1): 24–25.

13. Straková L, pracovní skupina Strep-EURO, Motlová J, Urbánková P, Křížová P. Surveillance závažných onemocnění působených streptokoky skupiny A v České republice v roce 2003 – projekt Strep-EURO. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* 2004; 53 (3): 106–111.

14. Špidlenová A, Táborská J, Koubová A, et al. Syndrom toxického šoku u hospitalizovaných nemocných (1985–1997). *Prak Lék* 1998; 78 (4): 166–169.

15. Norrby-Teglund A, Muller MP, McGeer A, et al. Successful management of severe group A streptococcal soft tissue infections using an aggressive medical regimen including intravenous polyspecific immunoglobulin together with a conservative surgical approach. *Scand J Infect Dis.* 2005; 37 (3): 166–172.

16. Stevens DL. Streptococcal toxic shock syndrome. *Clin Microbiol Infect.* 2002; 8 (3): 133–136.

17. Beneš J, Kabelková M, Kořínková M, Petráš P. Syndrom toxického šoku jako následek vulvovaginitidy. *Zprávy CEM (SZÚ Praha)* 2004; 13 (12): 509–510.

18. O'Loughlin RE, Roberson A, Cieslak PR, et al. The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2000–2004. *Clin Infect Dis* 2007; 45 (7): 853–862.

19. Darenberg J, Soderquist B, Normark BH, Norrby-Teglund A. Differences in potency of intravenous polyspecific immunoglobulin G against streptococcal and staphylococcal superantigens: implications for therapy of toxic shock syndrome. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 836.

MUDr. Jana Táborská, Ph.D.

Infekční klinika FN
Dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
taborska@fnplzen.cz

