

Menstruační forma syndromu toxického šoku

MUDr. Jiří Bureš
Klinika anesteziologie a resuscitace UK, 2. LF a FN Motol, Praha

Syndrom toxického šoku (STŠ) je akutní, život ohrožující onemocnění vyvolané nejčastěji stafylokokovým toxinem toxického šoku. Rozlišují se dvě formy: menstruační a nemenstruační při stafylokokové infekci v jiné lokalizaci. Předmětem článku je etiopatogeneze, klinický obraz a terapie STŠ a dále kazuistika jeho menstruační formy.

Klíčová slova: syndrom toxického šoku, *Staphylococcus aureus*, žena.

Menstrual toxic shock syndrome

Toxic shock syndrome (TSS) is an acute life-threatening illness most commonly precipitated by staphylococcal toxic shock toxin. Two forms are recognized: menstrual and non menstrual TSS. The paper deals with ethiology, pathogenesis, clinical presentation and therapy of TSS followed by a case report of the menstrual form.

Key words: toxic shock syndrome, *Staphylococcus aureus*, female.

Interní Med. 2011; 13(2): 85–87

Úvod

Syndrom toxického šoku (STŠ) je akutní horečnaté onemocnění postihující více orgánových systémů. Je vyvolán nejčastěji toxiny *Staphylococcus aureus*, které se významně uplatňují v patogenezi. Je charakterizován rychlým rozvojem vysokých teplot, hypotenze, charakteristickými vyrážkami, bolestí ve svalch, zvracením a průjemem a je zatížen významnou letalitou.

Onemocnění bylo popsáno Toddem a spolupracovníky v r. 1978 u dětí (1), v roce 1980 pak jinými autory u menstruuících žen v souvislosti s užíváním vysokoabsorpčních vaginálních tamponů (2).

Incidence se v USA odhaduje na 1,2–6,2:100 000. Méně než pětinou se na ní podílí nemenstruační forma (3).

Etiologie a patogeneze

Předpokladem rozvoje STŠ je infekce nebo kolonizace kmenem *Staphylococcus aureus* produkujícím toxin syndromu toxického šoku (TSST-1) nebo některý z enterotoxinů. Toxiny prostupují z primárního zdroje infekce sliznicemi nebo tkáněmi do krevního oběhu a v organismu fungují jako tzv. superantigeny schopné masivně stimulovat T lymfocyty. Zatímco běžné antigeny jsou prostřednictvím antigen prezentujících buněk schopny aktivovat 1 ze 100 000 až 1 000 000 T lymfocytů, superantigeny vstupují do interakce přímo s T lymfocyty a dokáží aktivovat 5–30% z nich (4). To vede k masivnímu uvolnění zánětlivých mediátorů (např. TNF- α , IL-2, IL-6), které jsou zodpovědné za rozvoj šoku a multiorgánové dysfunkce (5).

Podle lokalizace infekčního ložiska se rozlišuje menstruační forma spojená s používáním vysokoabsorpčních vaginálních tamponů a forma nemenstruační, při které dojde k rozvoji STŠ v souvislosti se stafylokokovou infekcí v jiné lokalizaci (operační rána, ložiskové kožní a podkožní léze, hluboké abscesy, empyém, pneumonie, osteomyelitida, paratonzilární absces, sinusitida nebo i při přítomnosti nosní tamponády) (6).

K rozvoji toxického šoku může dojít i při invazivních infekcích vyvolaných *Streptococcus pyogenes*, který rovněž může produkovat exotoxiny (pyrogenní toxin A, B, C nebo streptokokový su-

perantigen). Pak hovoříme o tzv. „toxic shock – like syndromu“, nebo SSTS (streptokokovém STŠ).

Letalita se u menstruační formy snížila z původních 5,5% na dnešních 1,8%. Letalita nemenstruační formy je vyšší, kolem 10–20% (3, 6).

Klinický obraz

Charakteristický je náhlý začátek s horečkou doprovázenou skarlatiniformním až splyvavým, nesvědčivým exantémem, zarudnutím dlaní a plosek nohou, zvracením a průjemem. Časně se rozvíjí šok a multiorgánová dysfunkce. Diagnostická kritéria shrnuje tabulka 1.

Tabulka 1. Kritéria STŠ dle Centers for Disease Control (www.cdc.gov) – poslední verze z počátku r. 2011

Klinický obraz
■ horečka: $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$ ■ exantém: difúzní makulární ■ olupování kůže: zejména na dlaních a ploskách nohou 1–2 týdny po nástupu exantému ■ hypotenze: systolický tlak ≤ 90 torr, u dětí do 16 let systolický tlak pod 5. percentilem ■ multisystémové postižení (3 nebo více z následujících orgánových systémů): ■ GIT: zvracení nebo průjem při začátku onemocnění ■ svalstvo: těžká myalgie nebo zvýšená hladina kreatinkinázy v séru (alespoň na dvojnásobek normy) ■ sliznice: hyperemie vaginální nebo orofaryngeální sliznice nebo spojivek ■ ledviny: zvýšení hladiny urey nebo kreatininu v séru alespoň na dvojnásobek normy nebo močový sediment s nálezem pyurie (≥ 5 leukocytů na 1 μl moči) ■ játra: zvýšení hladiny celkového bilirubinu nebo ALT či AST v séru nad dvojnásobek normy ■ hematologie: počet trombocytů pod 100 000/ml krve ■ CNS: kvalitativní nebo kvantitativní porucha vědomí bez ložiskového nálezu při absenci horečky a hypotenze
Laboratorní diagnostická kritéria
Negativní výsledky následujících vyšetření (pokud byla provedena): ■ hemokultury a kultivace z mozkomíšního moku (hemokultury mohou být pozitivní na <i>Staphylococcus aureus</i>) ■ negativní sérologické vyšetření na horečku Skalístých hor, leptospirózu nebo spalničky
Klasifikace případu
■ diagnóza pravděpodobná: pacient splňuje laboratorní kritéria a má 4 z 5 výše uvedených příznaků ■ diagnóza potvrzená: pacient splňuje laboratorní kritéria a má všech pět příznaků

Na STŠ by mělo být pomýšleno při každé těžké systémové zánětlivé reakci nejasné etiologie, ale zejména v situaci bouřlivé systémové odpovědi na relativně nevýznamný grampozitivní infekci.

Kromě anamnézy, klinického obrazu a laboratorních známek sepsy a jednotlivých orgánových dysfunkcí se na stanovení diagnózy podílí přímý průkaz *Staphylococcus aureus* v ložisku infekce (bakteriemie se vyskytuje pouze u cca 3 % pacientů). Produkci toxinů pak vyšetřuje Národní referenční laboratoř pro stafylokoky ve Státním zdravotním ústavu v Praze.

Diferenciální diagnostika

Příznaky STŠ jsou značně nespecifické. Je proto nutné odlišit mnohá onemocnění, se kterými sdílí některé symptomy. Například:

- Streptokokový „toxic shock-like syndrome“ s odlišnou etiologií. Obvykle provází fasciitidu či myositidu, ložisko bývá značně bolestivé, je mnohem častěji pozitivní hemokultura, terapie vyžaduje často rozsáhlé chirurgické výkony.
- Některé stafylokokové kožní infekce. Mohou být provázeny generalizovaným exantémem a horečkou. V patogenезi se uplatňují jiné toxiny – exfoliatiny.
- Spála. Je často spojená s infekcí v horních cestách dýchacích.
- Další onemocnění spojená s náhlým rozvojem febrilií: leptospiróza, invazivní meningokoková infekce, Kawasakiho nemoc apod.

Terapie

Kauzální terapie spočívá v ošetření místa infekce (odstranění tamponu, chirurgické ošetření rány, drenáž abscesu apod.) spolu s podáváním protistafylokokových antibiotik (neprodleně po nezbytném odběru materiálu na mikrobiologické vyšetření). Zde se s výhodou uplatní klindamycin, který je in vitro schopen omezit produkci TSST-1, není ale vhodný v monoterapii pro vysokou schopnost indukovat rezistenci. Vhodná je jeho kombinace s oxacilinem. U precitlivělosti na betalaktamová antibiotika se užívá klindamycin s gentamicinem nebo klaritromycinem.

V případě MRSA je vhodná kombinace klindamycinu s vankomycinem nebo teikoplaninem. Pro případ rezistence na glykopeptidy je v záloze linezolid nebo tigecyklin, u kterých je rovněž prokázán inhibiční vliv na produkci toxinu (7).

Současné je ale nutná terapie šoku a podpora selhávajících orgánových systémů.

Principy terapie STŠ se neliší od postupů prováděných při septickém šoku. Shrnují je na-

příklad doporučení „Surviving Sepsis Campaign“ (8). Zahrnují zejména korekci hypovolemie, při přetrvávající hypotenzii pak oběhovou podporu vazopresory a při neadekvátní tkáňové perfuzi korekci anemie nebo nasazení inotropik. Mnoho pacientů vyžaduje umělou plicní ventilaci zejména při rozvoji ARDS (acute respiratory distress syndrome – akutní syndrom dechové tísně). Další podpůrná opatření zahrnují kortikoterapii při šoku rezistentním na katecholaminy, kontrolu glykemie, enterální a parenterální výživu, profylaxi žilní trombózy a peptických vředů a náhradu funkce ledvin.

Pacient se STŠ vyžaduje hospitalizaci na JIP nebo resuscitačním oddělení, zahájení oběhové resuscitace však není možné odkládat do definitivního umístění.

Prodělaný STŠ predisponuje pacienta/pacientku se zvýšeným rizikem k nové epizodě toxického šoku. Vhodné je doporučení vyvarovat se používání vysokoabsorpčních vaginálních tamponů.

Kazuistika

Devatenáctiletá pacientka byla ošetřena na centrálním příjmu naší nemocnice s anamnézou 3 dny trvajících febrilií (při přijetí 39 °C). Zpočátku zvracela, následoval intenzivní průjem, v posledním den měla stolici á 20 minut. Vstupní TK 83/45 mm Hg, dechová frekvence (df) 18/min., SpO₂ na vzduchu 95 %. Z laboratoře: leukocytóza (13,0×10⁹/l); trombocytopenie 111×10⁹/l; aPTT 2,01; INR 2,82; CRP 203,5 mg/l; urea 11,4 mmol/l; kreatinin 267 μmol/l. S tímto nálezem byla hospitalizována na infekčním oddělení, kde byla doplněna anamnéza. Čtyři dny před přijetím měla zaveden poslední den superabsorpční tampón, který pak byl odstraněn. Bylo vysloveno podezření na STŠ, odebrány hemokultury, moč, stolice a proveden výtěr z krku a vaginy na kulturační vyšetření. Byla zahájena antibiotická terapie klindamycinem a ciprofloxacinem, současně byla prováděna parenterální rehydratace, oběhová podpora noradrenalinem a byla léčena koagulační porucha převodem mražených plazem. Po 16 hodinách byla pacientka převzata na resuscitační oddělení pro rychle progredující multiorgánovou dysfunkci. Tehdy již schvácená, s petechiemi na předloktích, oběhově nestabilní se sinusovou tachykardií 156/min., MAP 60 při podpoře noradrenalinem ve významné dávce (0,55 μg/kg/min.). Současně tachypnoická, s hraniční oxygenací (SpO₂ 92 %) při oxygenoterapii polomaskou 6 l/min. Stav si vyžádal umělou plicní ventilaci a analgosedaci, masivní doplnění i.v. objemu, korekci koagulační

poruchy převodem mražené plazmy, trombo-cytů, miniheparinizací a podáním antitrombinu III. ATB terapie byla doplněna o oxacilin a dále klindamycin vaginálně při nálezů mírného zarudnutí vaginální sliznice. Na rtg hrudníku byl patrný obraz ARDS, kterému odpovídal poměr paO₂/FiO₂ 154. Na echokardiografii byla nalezena hraniční systolická funkce levé komory (EF 50 %). V laboratoři byla patrná vysoká hodnota prokalcitoninu (PCT) 31,3, dále pak trvající koagulační porucha a progredující hyperazotemie. Markantní byla vysoká hladina troponinu I (TRPI) 11,8 μg/l. Hemodynamický profil odpovídal hyperdynamické cirkulaci při SIRS s CI 7,74 l/min. Oběhová podpora noradrenalinem dosahovala až 0,78 μg/kg/min., hladina laktátu 7,6 mmol/l. Klinický obraz odpovídal septickému šoku s fulminantně progredující multiorgánovou dysfunkcí. Zvažováno nasazení aktivovaného proteinu C, který byl ale kontraindikován při těžké koagulační poruše. Alternativně v prvních 24 hodinách využita CPFA (plazmafiltrace spojená s adsorpcí) – metoda mimotělní eliminace, která využívá nespecifickou adsorpci solubilních mediátorů sepsy (cytokinů) na speciální sorbent. To může vést prostřednictvím imunomodulace ke zlepšení oběhové stability a snížení incidence akutní renální insuficience.

Druhý den hospitalizace se změnila oběhová situace, významně klesl srdeční výdej, přetrvávala sinusová tachykardie a výrazná laktátová acidóza. Kontrolní echokardiografie prokázala tentokrát těžkou systolickou dysfunkci LK s EF 30 %, což bylo hodnoceno jako myokarditida při sepsi (TRPI 12). Terapie byla doplněna o inotropikum (milrinon) s dobrým efektem.

Ve vagíně a ve stolici byl kulturačně prokázán *Staphylococcus aureus*, v NRL pak byla potvrzena produkce TSST-1 a enterotoxinu A. Ve stolici byla dále prokázána masivní kolonizace *Candida albicans*, pro kterou byl 9. den nasazen flukonazol enterálně. Ostatní kulturační vyšetření včetně hemokultur byla negativní.

V dalších dnech pomalu ustupovaly orgánové dysfunkce. Po ukončení CPFA bylo pro trvající oligurické renální selhání pokračováno v CVVHD, kterou bylo možno ukončit 4. den. Osmý den byla vysazena oběhová podpora, pacientka byla vigilizována a 11. den extubována. Dvanáctý den recidivovala sepsy s akutní respirační insuficiencí. Provedena výměna vaskulárních invazí, CT hrudníku a břicha a punkce volné tekutiny v malé pánvi – bez nálezů zdroje. ATB empiricky změněna na tazobaktam s piperacilinem, amikacin a flukonazol. V hemokulturách byla zachycena *Candida albicans*, zdrojem v.s. střeva

(translokace při masivní kolonizaci). Odstraněné katétrů byly bez kolonizace. Šestnáctý den extubována, 20. den schopna chůze s dopomocí, kontrolní TTE s normálním nálezem, přeložena na JIP gynekologické kliniky a 29. den propuštěna do domácího ošetření.

Závěr

Pacientka naplnila téměř všechna kritéria toxického šoku, pouze olupování kůže dlaní a plosek nohou nebylo zjevné. Anamnéza použití vysokoabsorpčních tamponů a průkaz toxického kmene *Staphylococcus aureus* ve vagině spolu s absencí jiného zdroje sepse diagnózu s vysokou pravděpodobností potvrdily.

Uvedená kazuistika demonstruje, jak závažný průběh může STŠ mít a jak rychle se může rozvinout multiorgánová dysfunkce.

Literatura

1. Todd J, Fishaut M, Kapral F, Welch T. Toxic shock syndrome associated with phage-group-I staphylococci. *Lancet* 1978; 2: 1116–1118.
2. Shands KN, Schmid GP, Dan BB. Toxic-shock syndrome in menstruating women: association with tampon use and *Staphylococcus aureus* and clinical features in 52 cases. *N Engl J Med*. 1980; 303(25): 1436–1442.
3. Gaventa S, Reingold AL, Hightower AW, et al. Active surveillance for toxic shock syndrome in the United States. *Rev Infect Dis* 1986; 11(Suppl. 1): 28–34.
4. Krejssek J, Kopecký O. *Klinická imunologie* 2004; 141–142.
5. Stevens D, Bryant AE, Hackett SP. Sepsis syndromes and toxic shock syndromes: Concepts in pathogenesis and a perspective of future treatment strategies. *Curr Opin Infect Dis* 1993; 6: 374–383.
6. Reingold AL, Hargrett NT, Dan BB, et al. Nonmenstrual toxic shock syndrome: a review of 130 cases. *Ann Intern Med* 1982; 96: 871–874.
7. Silversides JA, Lappin E, Ferguson AJ. Staphylococcal Toxic Shock Syndrome: Mechanisms and Management. *Curr Infect Dis Rep* 2010; 12: 392–400.

8. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Int Care Med* 2008; 34: 17–60.

Článek přijat redakcí: 3. 12. 2010

Článek přijat k publikaci: 12. 1. 2011

MUDr. Jiří Bureš

Klinika anesteziologie a resuscitace UK
2. LF a FN Motol, Praha
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
jibur.cz@gmail.com

