

Stafylokokový syndrom toxického šoku v České republice za 36 let sledování v NRL pro stafylokoky CEM SZÚ

Staphylococcal toxic shock syndrome in the Czech Republic: 36 years of monitoring by the National Reference Laboratory for Staphylococci, Centre for Epidemiology and Microbiology, National Institute of Public Health

Petr Petráš, Jana Kekláková, Radoslava Hutníková

Souhrn • Summary

Stafylokokový syndrom toxického šoku (STŠ) je závažné multisystémové onemocnění, vyvolané kmeny *Staphylococcus aureus* s produkcí specifického toxinu TSST-1 nebo enterotoxinu. V NRL pro stafylokoky (NRL/St) CEM–SZÚ se této problematice věnujeme od roku 1983. Do konce října 2019 jsme v NRL/St konfirmovali 239 onemocnění STŠ, v jejichž souvislosti nám bylo zasláno etiologické agens, kmen *S. aureus*, u kterého jsme toxigenitu prokázali. V souboru bylo 90 případů zachycených v souvislosti s menstruací. V článku prezentujeme rozdělení těchto případů podle klinické formy stafylokokového onemocnění a základní charakteristiku kmenů, které onemocnění vyvolaly.

Staphylococcal toxic shock syndrome (TSS) is a severe multisystem condition caused by strains of Staphylococcus aureus producing a specific toxin called TSST-1 or enterotoxin. The National Reference Laboratory for Staphylococci (NRL/St), Centre for Epidemiology and Microbiology, National Institute of Public Health has been focusing on this issue since 1983. By 31 October 2019, 239 cases of TSS were recorded where the Staphylococcus aureus isolates referred to the NRL/St were found to be toxinogenic. Ninety cases of TSS were menstrual. The cases were classified based on the form of TSS and characteristics of the causative strains.

Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 28(10): 404–408

Klíčová slova: syndrom toxického šoku, menstruální forma STŠ, *Staphylococcus aureus*, toxigenní kmeny

Key words: toxic shock syndrome, menstrual TSS, *Staphylococcus aureus*, toxigenic strains

ÚVOD

Stafylokokový syndrom toxického šoku (STŠ) je závažné multisystémové onemocnění, jehož příčinou jsou kmeny *Staphylococcus aureus* nejčastěji s produkcí toxinu TSST-1 (Toxic shock syndrome toxin – 1) nebo kmeny produkující některý z typů enterotoxinu. Tyto toxiny jsou řazeny do kategorie superantigenů, tj. antigenů, které nevyžadují pro svou interakci s imunitním systémem zpracování antigen-prezentujícími buňkami, ale přímo se váží na receptory T lymfocytů a aktivují imunitní systém v podstatě nekontrolovanou reakcí [1].

Onemocnění vyvolávají vzácněji i kmeny *Streptococcus pyogenes* (Toxic shock like syndrome) s produkcí pyrogenních toxinů, které rovněž patří do skupiny superantigenů. Klinický průběh těchto streptokokových infekcí bývá ještě horší, než u infekcí stafylokokových [2].

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

- vysokou teplotou (≥ 38.9 °C),
- nějakou formou kožní vyrážky (od petechií až po skarlatiniformní exantém),

- rapidním snížením krevního tlaku (≤ 90 mm syst.),
- odlupováním vrchních vrstev epidermis (objevuje se 1–2 týdny po prvních příznacích).

U letálních případů nemusí k deskvamaci dojít.

Kromě těchto hlavních příznaků bývají přítomny minimálně 3 z následujících orgánových postižení:

- zvracení nebo průjem
- silná bolest svalů
- hyperémie sliznic
- renální problémy
- zvýšené jaterní testy
- snížení počtu krevních destiček
- poruchy CNS

Vzhledem k této různorodosti je někdy obtížné stanovení klinické diagnózy a příznaky onemocnění mohou imitovat úplně jinou infekci.

STŠ poprvé popsal 1978 v časopise Lancet pediatr James Todd z dětské kliniky v Denveru (Colorado, USA) [4]. Jednalo se o 8 dětí v rozmezí 8–17 let. Jeden z pacientů zemřel. U všech byl izolován kmen *S. aureus* z různých sliznic nebo kožních infekcí. Autoři uvádějí, že kmeny produkovaly nějaký exotoxin, který dával pozitivní Nikolského efekt, ale byl biochemicky i imunologicky odlišný od stafylokokových exfoliatinů.

Prakticky současně zjistily vlastní příčinu onemocnění dvě vědecké skupiny. V dubnu 1981 vyšla práce P. Schlieverta a spolupracovníků z kalifornské univerzity v Los Angeles [5], která inkriminovaný toxin identifikovala, charakterizovala a nazvala jej stafylokokový pyrogenní toxin

C. Nezávisle na nich, 9. května 1981, vyšel v Lancetu článek kolektivu autorů vedený prof. M. S. Bergdollem z Madisonu (Wisconsin, USA) [6]. Ten se zabýval celý profesní život stafylokokovými enterotoxiny a nazval jej enterotoxin F (u některých pacientů byly emetické, nebo průjemové příznaky pozorovány). Velice brzo se oba vědecké kolektivy domluvily, že se jedná o týž toxin a společně ho přejmenovaly na Toxic shock syndrome toxin (TSST) [7].

TSST-1 je relativně stabilní protein s biochemicky poměrně jednoduchou molekulou. Relativní molekulová hmotnost je asi 22 kD, což je méně než u stafylokokových enterotoxinů, kde se rel. mol. hmotnost pohybuje okolo 27 kD. Podle sekvenčních analýz obsahuje 194 aminokyselin. Gen *tst*, kódující jeho produkci, je umístěn na genomovém ostrovu patogenity.

Rozlišují se dvě formy STŠ: menstruaální, spojená s menzes a nemenstruaální, kdy toto onemocnění může být komplikací jiné stafylokokové infekce. Nejčastěji to bývají různé pyodermie, zhnisané rány po úrazech i operačních výkonech a zhnisané popáleniny. Rizikovým faktorem pro vznik STŠ je nějaká forma imunitní nedostatečnosti (u pacientů byla prokázána nízká, nebo nulová hodnota protilátek proti TSST-1), u menstruaální formy pak používání vaginálních tampónů.

MATERIÁL A METODY

Kmeny *S. aureus*, které byly do NRL pro stafylokoky (NRL/St) zaslány ke zjištění produkce TSST-1 pocházely z oddělení klinické mikrobiologie nemocnic ze všech krajů ČR i ze soukromých laboratoří. Od začátku sledování v roce 1983 bylo do konce 2018 vyšetřeno téměř 20 000 kmenů.

V prvních letech jsme zjišťovali produkci TSST-1 imunodifusním testem podle Ouchterlonyho prováděným v mikroměřítku na podložních sklech (MSGDT = microslide-gel-difussion-test). K detekci jsme používali antisérum, které jsme v roce 1983 získali od prof. M.S. Bergdolla z Food Research Institutu v Madisonu – původně ještě jako anti-sérum proti enterotoxinu F. Jako pozitivní kontrola sloužil purifikovaný toxin, rovněž od prof. M.S. Bergdolla. Citlivost tohoto testu byla 0,3 ug toxinu v ml supernatantu. Za 15 let do r. 1997 bylo vyšetřeno 7 125 kmenů *S. aureus*.

Druhou metodou, která byla ke zjištění pozitivitu na TSST-1 v NRL/St zavedena, byla reverzní pasivní latexová aglutinace (RPLA). Pracovali jsme se setem TST- RPLA “Seiken” (Denka Seiken, Japonsko), který používá latexové partikule senzibilizované monoklonálními protilátkami proti TSST-1. Citlivost tohoto testu je 1–2 ng/ml. V letech 1998 – 2016 jsme vyšetřili 9 548 kmenů *S. aureus*.

Od roku 2016 používáme metodu PCR, která detekuje přítomnost genu *tst* kódujícího produkci TSST-1. Do konce roku 2018 jsme vyšetřili 2 878 kmenů *S. aureus*.

Stejnými metodami byla zjišťována produkce enterotoxinů A – D, ev. přítomnost odpovídajících kódujících

genů. U omezeného počtu kmenů jsme sledovali i přítomnost genů pro enterotoxiny E, G, H, I a K.

VÝSLEDKY

Případy STŠ

Za 36 let jsme v NRL/St do konce října 2019 zaregistrovali 239 případů STŠ (přibližně 6 za rok). U těchto onemocnění jsme mohli prokázat u zasláního kmene *S. aureus* pozitivitu na TSST-1, případně na některý z typů stafylokokového enterotoxinu a následně jsme díky spolupráci s lékaři mohli v dokumentaci ověřit, že podle příznaků se o STŠ jednalo. U hodně případů byl popisován těžký klinický průběh, včetně pobytu na jednotkách intenzivní péče. U 29 pacientů skončilo onemocnění letálně.

Z celku bylo 90 STŠ menstruaální formy (tj. více jak třetina), ostatní byly komplikace jiných stafylokokových infekcí. Byly to pyodermie, zhnisané rány po úrazech i operačních výkonech, zhnisané popáleniny, infekce močové či gynekologické, krevního řečiště, pneumonie a jiné – viz graf 1.

Velice nerovnoměrně lze rozdělit případy STŠ podle lokalit. Nejvíce jich bylo zasláno z kraje Západočeského, dále z Jihočeského a z Prahy – graf 2.

Produkce TSST-1

Ze souboru 90 menstruaálních případů bylo 93 % kmenů pozitivních na TSST-1. Z toho většina v kombinaci s nějakým enterotoxinem, pouze asi třetina produkovala TSST-1 samostatně. Zbýlých 5 kmenů (7 %) bylo pozitivních pouze na enterotoxin (1× A, B, H a 2× C) – graf 3.

V souboru 149 nemenstruaálních STŠ bylo původců se samotnou produkcí enterotoxinu mnohem více: 39 %. Nejčastěji kmeny *S. aureus* s produkcí enterotoxinu C (24×), B (18×) a D (7×) a A (6×). Po jednom kmenu jsme potvrdili kombinaci typů A+C, B+C a C+D. Stejně jako v souboru menstruaálních jsme našli jeden kmen s genem pro enterotoxin H. TSST-1 produkovalo 61 %, z toho 13 % výlučně, ostatní opět v kombinaci s enterotoxinem – graf 4. Podle pohlaví bylo 79 mužů a 70 žen.

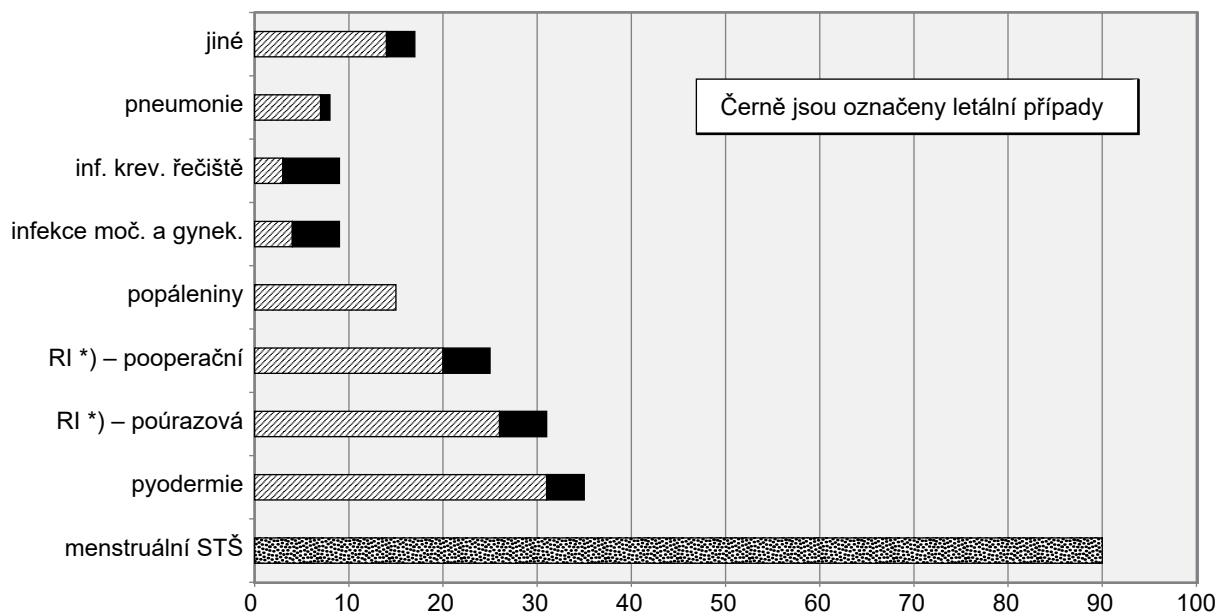
V prvním období 1983 – 1997 bylo ze 7 125 metodou MSDGT vyšetřených kmenů celkem 967 producentů TSST-1 (13,6 %). Z toho 398 (41,2 % z pozitivních) produkovalo výlučně TSST-1, ostatní v kombinaci s jedním, nebo i se dvěma enterotoxiny. Viz tabulka 1.

V druhém období 1998 – 2016 bylo metodou RPLA vyšetřeno 8 573 kmenů, z těch produkovalo 846 TSST-1 (9,9 %). Asi třetina pozitivních kmenů produkovala TSST-1 samostatně, ostatní v kombinaci jednoho, dvou dokonce i tří typů enterotoxinů.

V posledním období od roku 2016 do konce roku 2018 bylo sledováno 2 587 kmenů *S. aureus*. Metodou PCR byla přítomnost genu *tst* prokázána u 192 kmenů (7,4 %).

Viz tabulka 1.

Graf 1: Forma stafylokokové infekce u 239 zaregistrovaných případů syndromu toxického šoku v ČR v letech 1983–říjen 2019



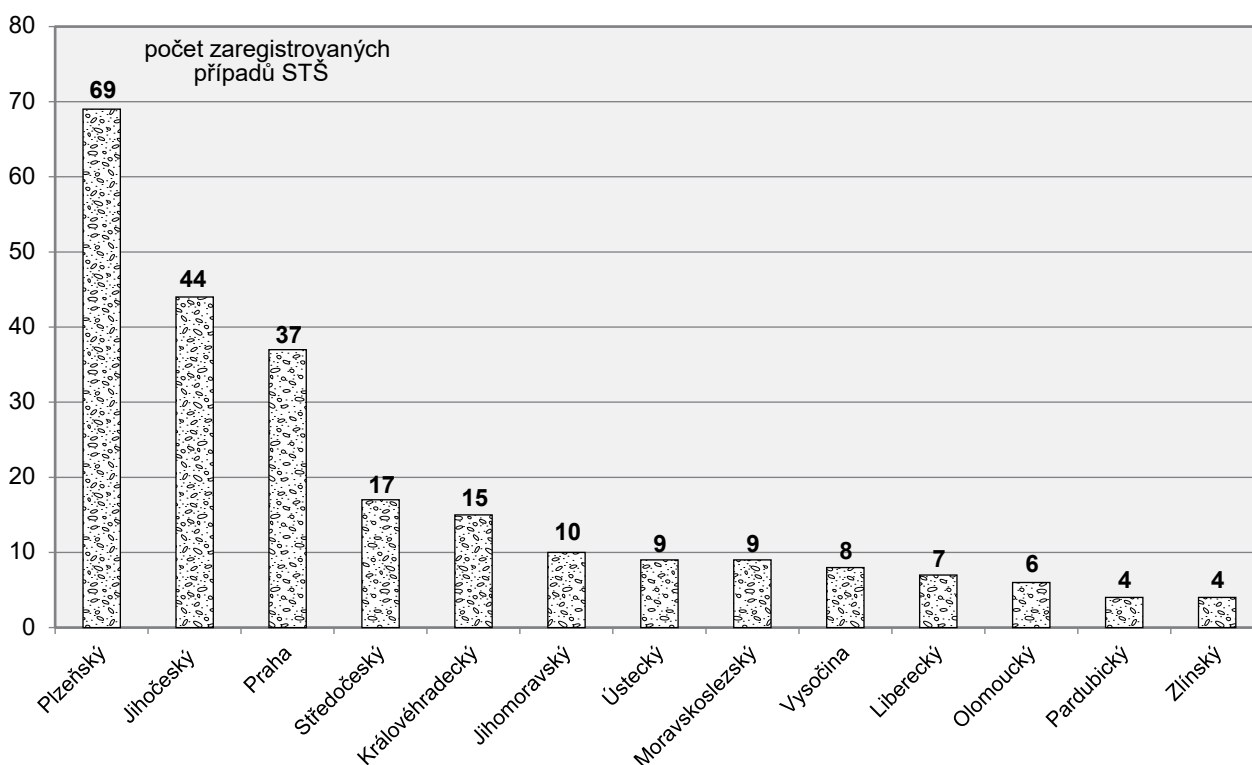
DISKUSE

STŠ není časté onemocnění, ale dojde-li k němu, probíhá dramaticky a je život ohrožující. Etiologické agens, toxinogenní kmen *S. aureus*, není nijak vzácný nález. Podle našich dlouhodobých sledování produkuje v našich souborech TSST-1 asi 10 % kmenů, a přibližně polovina kmenů *S. aureus* produkuje některý z typů enterotoxinů. Je nutné ale vzít v úvahu, že do NRL jsou cíleně zasílány

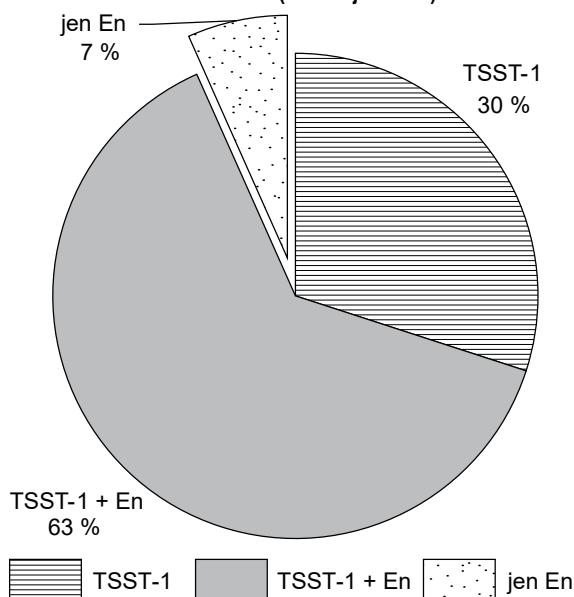
kmeny, u nichž je – díky souvislosti s klinickým projevem – větší pravděpodobnost zachycení toxigenity, a že v běžné populaci kmenů *S. aureus* bude podíl toxigenity nižší.

Původcem u menstruačních STŠ byl ve většině případů kmen *S. aureus* s produkcí TSST-1, buď výlučnou, nebo v kombinaci s enterotoxinem. Pouze v 6 případech produkoval *S. aureus* samotný enterotoxin. U případů nemenstruačních

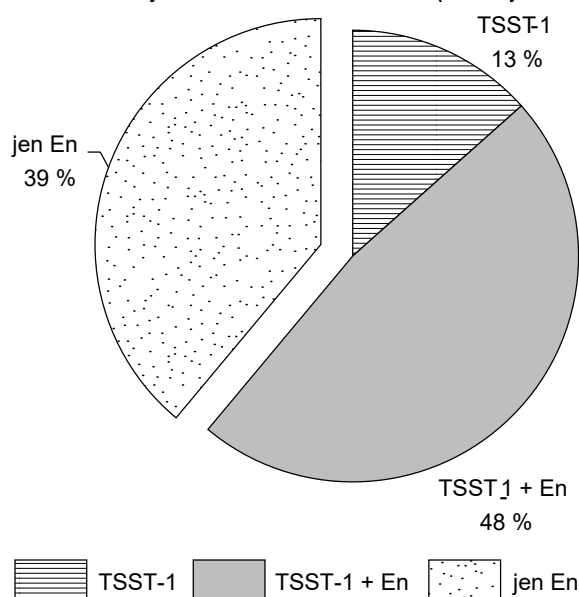
Graf 2: Případy syndromu toxického šoku v ČR v letech 1983–říjen 2019 podle lokalit



Graf 3: Toxigenita u kmenů *S. aureus* z 90 případů menstruačního syndromu toxického šoku v ČR (1983–říjen 2019)



Graf 4: Toxigenita u kmenů *S. aureus* z 149 případů nemenstruačního syndromu toxického šoku v ČR (1983–říjen 2019)



Legenda: En: nějaký typ enterotoxinu

formy STŠ bylo asi 60 % infekcí vyvoláno producentem TSST-1, samotně nebo v kombinaci s enterotoxinem. Naproti tomu téměř 40 % kmenů produkovalo pouze některý z typů enterotoxinů B, C, D a H, případně kombinaci dvou. 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 díky některému typu enterotoxinu (např.: [8]).

Z celého souboru 29 pacientů nemoci podlehl. I když odečteme polymorbidní případy (endokarditida, meningitida, velmi staré osoby), zbývá stále 20 fatálních případů STŠ, což znamená 8,4% smrtelnost v souboru kmenů zaslaných do NRL.

Použití tampónů není uváděno pouze u menstruační formy STŠ. V létě 2014, onemocněl v Praze 16letý mladík, kterému byla operována nosní přepážka a nos byl tampónován. 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 podobných

případů popsána, právě ORL operace patří v incidenci STŠ k nejrizikovějším [9]. V české literatuře bylo publikováno v časopise Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie v roce 2015 [10] souhrnné sdělení popisující epidemiologii, patogenезi, klinický obraz, diagnostiku a terapii tohoto onemocnění. V článku jsou prezentovány 3 kazuistiky. Ve dvou z těchto případů se STŠ rozvinul po operaci nosu.

Navzdory tvrzení některých sexuologů o bezpečnosti vaginálních tampónů je jejich používání jasně rizikovým faktorem. Ve všech námi zaznamenaných 90 případech bylo v propouštěcí zprávě jejich užití uvedeno. U pacientek byl často popisován vážný průběh, včetně pobytu na jednotce intenzivní péče. Všechny tyto případy skončily úzdravou, ale v literatuře jsou popsány i smrtelné případy menstruačního STŠ (např.: [11]).

Stručná kazuistika menstruačního případu STŠ

Díky různorodosti klinických příznaků může být někdy určení klinické diagnózy obtížné. Jako ilustraci uvádíme onemocnění dívky, u které byla původně diagnostikována apendicitida, a posléze se rozvinul menstruační STŠ.

Tabulka 1: Produkce TSST-1 a přítomnost genu *tst* u kmenů *S. aureus*, původců syndromu toxického šoku v ČR v letech 1983–říjen 2019

Období	metoda	TSST-1	TSST-1 + 1 typ enterotoxinu	TSST-1 + 2 typy enterotoxinu	TSST-1 + 3 typy enterotoxinu	produkce TSST-1 celkem (%)	negativní	celek všech sledovaných
1983–1997	MSGDT	398	547	22	0	967 (13,6 %)	6 158	7 125
1998–2016	RPLA	327	549	45	4	925 (9,7 %)	8 623	9 548
2016–2018	PCR	97	92	3	0	192 (6,7 %)	2 686	2 878
Celkem 1983–2018		822	1 188	70	4	2 084 (10,6 %)	17 467	19 551

Legenda: MSGDT: micro-slide-gel-difussion-test : imunodifusní test podle Ouchterlonyho prováděný v mikroměřítku na podložních sklech; RPLA: reverzní pasivní latexová aglutinace; PCR: polymerázová řetězová reakce

Mladá, 14letá dívka, byla přivezena do nemocnice s podezřením na náhlou příhodu břišní. Chirurgem byla indikována a hned ten den provedena laparoskopická revize malé pánve, včetně apendektomie. Makroskopicky byl apendix 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 enterotoxinu A. Kultivačně negativní byla hemokultura a moč, ve výtěru z krku byla pouze běžná orofaryngeální flora, ze stolice byla izolována 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 [12].

ZÁVĚR

Stafylokokový syndrom toxického šoku je závažné život ohrožující onemocnění, které díky různorodosti klinických příznaků může v začáteční fázi imitovat jinou nozologickou jednotku a znesnadňovat 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 klinikovi stanovit správnou diagnózu a tedy i adekvátní terapii.

Poděkování

Autoři děkují všem kolegům, kteří nám v průběhu 36 let posílali a posílají kmeny *S. aureus* v souvislosti se syndromem toxického šoku a závěrečné zprávy k těmto případům. Velký dík patří i všem bývalým kolegyním, které za tu dobu v NRL pro stafylokoky pracovaly.

Práce byla finančně podpořena interním grantem Státního zdravotního ústavu („Státní zdravotní ústav – SZU, 75010330“).

LITERATURA

1. McCormic JK, Yarwood JM, Schlievert PM. Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update. *Annu Rev Microbiol.* 2001; 55: 77–104.
2. Schmitz M, Roux X, Huttner B, Pugin J. Streptococcal toxic shock syndrome in the intensive care unit. *Ann Intensive Care.* 2018; 8:88 doi: 10.1186/s13613-018-0438-y
3. MedicalCRITERIA.com 2010: Case definition of staphylococcal toxic-shock syndrome (TSS); dostupné: 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. Schlievert PM, Shands KN, Dan BB, et al. Identification and characterization of exotoxin from *Staphylococcus aureus* associated with toxic shock syndrome. *J Infect Dis.* 1981; 143(4): 509–516.
6. Bergdoll MS, Crass BA, Reiser RF, et al. A new staphylococcal enterotoxin, enterotoxin F, associated with toxic-shock syndrome *S. aureus* isolates. *Lancet.* 1981; 1(8228): 1017–1021.
7. Bergdoll MS, Schlievert PM. Toxic-shock syndrome toxin. *Lancet.* 1984; ii: 691.
8. Crass BA, Bergdoll MS. Involvement of staphylococcal enterotoxins in nonmenstrual toxic shock syndrome. *J Clin Microbiol.* 1986; 23(6): 1138–1139.
9. 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.
10. Tyll T, Bílková M, Revinová A, et al. Syndrom toxického šoku. *Epidemiol microbiol imunol* 2015; 64(4): 210–220.
11. 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.
12. Petráš P. Dva případy stafylokokového syndromu toxického šoku II. Původní diagnóza appendicitida. *Zprávy CEM (SZÚ, Praha).* 2004; 13(3): 76.

Petr Petráš, Jana Kekláková, Radoslava Hutníková
NRL pro stafylokoky, CEM – SZÚ