

КАЗУИСТИКА

Стрептококни токсички шок синдром

Потпук. асист. др Драган Микић, пук. проф. др sc. med. Иванко Бојић,
доц. др sc. med. Миломир Ђокић, асист. mg sc. med. Миломир
Милановић

Војномедицинска академија, Клиника за инфективне и тропске болести,
Београд

Стрептококни токсички шок синдром је клинички ентитет који настаје услед неконтролисане системске зашлењене реакције домаћина на инвазију појединих типова стрептокока групе А и/или њихових токсина. Овај синдром се карактерише брзим развојем хипотензије и мултиорганске дисфункције, дисрукцијом сукоштаних меких ткива и високим морталитетом. У раду смо приказали случај болесника старог 65 година са стрептококним фарингитисом, миозитисом, брзим развојем токсичког шока и синдрома мултиорганске дисфункције. Болесник је умро 26 сати након пријема.

Кључне речи: шок, septički; инфекција, streptococcus; streptococcus pyogenes; insuficijencija više organa; faringitis; miozitis.

Увод

Tood и сарадници су 1978. године описали синдром удружен са колонизацијом или инфекцијом *Staphylococcus aureus*-ом, који се карактерише раним и наглим развојем хипотензије, брзом прогресијом, дисфункцијом више органа и високим морталитетом. Овај мултисистемски клинички ентитет изазван стафилококним ентеротоксином F (токсички шок синдром токсин-1) назвали су токсички шок синдром (ТШС) (1). Пет година касније Willoughby и Greenberg су указали да и пиогени стрептокок може продуковати токсине сличних биолошких особина са токсином који изазива ТШС и претпоставили да они могу изазвати синдром сличан ТШС (2). Сопе и сарадници су 1987. године дали приказ прва два болесника са клиничком сликом инфекције меких ткива и ТШС, који су били изазвани стрептококом групе А (СГА) (3). Убрзо после њих први случајеви ТШС изазвани СГА су описани и у другим земљама Европе и света (4–9). Сви наведени и бројни други радови објављени у последњих десет година су потенцирали значајан пораст инциденце веома тешких обољења изазваних инвазивним типом СГА у чијој клиничкој слици доминира стрептококни ТШС (стреп.ТШС) (10–17). У раду приказујемо болесника са стреп.ТШС, миозитисом, синдромом мултиорганске дисфункције (МОДС) и брзим смртним исходом.

Приказ болесника

Болесник у животној доби од 65 година примљен је у Клинику за инфективне болести ВМА у вечерњим сатима дана 23. августа 1998. године због фебрилности, болова у врату и дифузних болова у мишићима руке и ногу. Његове тегобе су почеле седам дана раније наглом појавом јаких болова у вратном делу кичме, који се шире у потиљак, рамена и обе руке са трњењем прстију. Трећег дана болести је добио дрхтавицу, температуру 39,6°C и јаке болове у ногама, посебно у мишићима листова. До пријема је лечен диклофенак-натријумом, примењеним интрамускуларно, трамаолом и диазепамом. На дан пријема болови у мишићима и зглобовима читавог тела се појачавају, тако да се једва креће. Више година уназад се лечи од шећерне болести, коју добро регулише пероралним антидијабетицима. Неколико дана пре разбољевања је био на пецању. У лабораторијским налазима узетим непосредно пред пријем еритроцити су $3,95 \times 10^{12}/l$, леукоцити $7,9 \times 10^9/l$, гранулоцити 96,5%, тромбоцити $57 \times 10^9/l$, гликемија 15,7 mmol/l, Na^+ 132 mmol/l, K^+ 4,3 mmol/l, уреа 11,1 mmol/l, креатинин 98 μ mol/l. На вратном делу кичме радиографски су уз остеопорозу виђене дегенеративне промене, најизразитије у висини С-6/7, где је интервертебрални простор нешто ужи.

На пријему болесник је афебрилан, сомнолентан, повремено веома узнемирен и логороичан, има хиперимију ждрела, ригидност врата и јако изражену палпаторну осетљивост мишића трбуха и екстремитета. Налаз на плућима и срцу је у границама нормале, крвни притисак је 105/60 mmHg, пулс 84/min, менингеални знаци су негативни. У терапију су укључени цефтриаксон у дози од два грама и раствори кристалоида. Наредног дана стање болесника се нагло погоршава, постаје дезоријентисан, конфузан, сопорозан, тахипноичан, диспноичан и цијанотичан, има тахиаритмију до 200/min, хипотензију од 70/40 mmHg и анурију. По кожи подлактица, сакралне регије и доњих екстремитета уочавају се овалне промене црвеномрке боје. Бодовни скор тежине болести према APACHE II систему је 31. И поред примењених мера кардиопулмоналне реанимације долази до развоја брадикардије, асистолије и смртног исхода 26 сати након пријема.

толизински титар је био 400 iј, а серолошке анализе на респираторне и неуротропне вирусе, haantan вирусе, трихинелозу и лептоспирозу негативне.

Пост мортем је нађен акутни бактеријски менингоенцефалитис, едем плућа са коагулопатијом и септичким емболусима крвних судова плућа, панкреатитис, нефритис, субмасивна некроза јетре, спленитис, хеморагија и масивна некроза надбубрежних жлезда, миозитис са хеморагијама у мишићима и сретем, буле и пустуле на кожи у регији сакрума и екстремитета.

Дискусија

Клиничка слика приказаног болесника се испољила са свим симптомима, које је радна група за тешке стрептококне инфекције прописала као дијагностичке критеријуме за стреп.ТШС (Табела 1) (14). Инфекција меких ткива са улазним вратима на кожи је карактери-

Табела 1

Дијагностички критеријуми* за стрептококни токсички шок синдром

I	Изолација β хемолитичког стрептокока групе А
A.	Са нормално стерилног места (крв, ликвор, плеурална или перитонеална течност, биопат ткива, хируршка рана и др.)
B.	Са нестерилног места (ждрело, вагина, површина кожна лезија и др.)
II	Клинички знаци тежине болести
A.	Хипотензија: систолни крвни притисак ≤ 90 mmHg
B.	Два или више од следећих знакова болести:
	1. бубрежна инсуфицијенција: креатинин ≥ 177 $\mu\text{mol/L}$. Код ХББ креатинин \geq два пута изнад базичних вредности;
	2. коагулопатија: тромбоцити $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$ или ДИК (продужено ВК, снижен ниво фибриногена и налаз ФДП);
	3. дисфункција јетре: s GOT/ s GPT/ билирубин \geq два пута од горње границе нормале. Код ХБЈ \geq два пута изнад базичних вредности;
	4. ARDS (акутни почетак дифузних плућних инфилтрата и хипоксемија) или акутни почетак генерализованих едема или плеурални, или перитонеални излив са хипоалбуминемијом;
	5. генерализована еритематозна, макуларна оспа, десквамација коже;
	6. некроза меких ткива: НФ или миозитис или гангрена.

* критеријуми 1А + 2(А и Б)-сигуран случај стреп ТШС, критеријуми 1Б + 2(А и Б)-вероватан случај стреп.ТШС (није доказана друга етиологија болести); ХББ-хронична бубрежна болест; ДИК-дисеминирана интраваскуларна коагулација; ВК-време крварења; ФДП-фибрин деградациони производи; ХБЈ-хронична болест јетре; ARDS-адултни респираторни дистрес синдром; НФ-некротизујући фасциитис.

Лабораторијски налази урађени током хоспитализације: SE 63 у првом сату, еритроцити $3,91 \times 10^{12}/\text{L}$, леукоцити $11,2 \times 10^9/\text{L}$, гранулоцити 95,7%, тромбоцити $44 \times 10^9/\text{L}$, Na^+ 130 mmol/L, K^+ 3,5 mmol/L, Ca^{++} 2,13 гликемија 18,7 mmol/L, уреа 24,2 mmol/L, креатинин 252 $\mu\text{mol/L}$, протеини 53 g/L, албумини 31 g/L, билирубин 63 $\mu\text{mol/L}$, AST 225 μL , ALT 82 μL , креатин киназа 6006 μL , С реактивни протеин 83,4 mg/L, фибриноген 4,1 g/L, протромбинско време 0,65, фибрин деградациони производи > 40 g/L, антитромбин III 0,30 j, фактор V 0,56 j, фактор VII 0,44 j. Брисом гуше је изолован β хемолитички СГА, хемокултуре су биле стерилне. Антистреп-

стика стреп.ТШС у многим случајевима (7, 9, 11, 15, 16). Међутим, описи болесника са стреп.ТШС, код којих је исходиште инфекције у ждрелу су веома ретки у литератури (18). Наш болесник није дао податак о гушобољи, али је имао хиперимију ждрела, а брисом гуше је изолован β хемолитички СГА, што је у складу са податком да многи болесници са стреп.ТШС немају симптоматски фарингитис или тонзилитис (12). Дисеминација узročника до мишића је вероватно настала хематогеним путем, с обзиром на то да нисмо регистровани пенетрантну трауму коже. Миозитис узрокован СГА је до пре десетак година био екстремно ре-

дак. Adams и сарадници су документовали само 21 случај објављен од 1900. до 1985. године (19). Међутим, последњих десетак година стрептококни миозитис се све чешће описује у студијама о стреп.ТШС (5–7, 11, 15, 16). У великом броју случајева је захваћена само једна мишићна група, али пошто су бактеријемije честе могу настати мултипла места миозитиса и апсцеса, што је био случај и код овог болесника (12, 19). Јак бол може бити једини симптом миозитиса, а оток и еритем су једини рани физикални налаз (6, 19). Тегобе код нашег болесника су почеле јаким болом у пределу врата и ригидношћу вратних мишића. Овакво испољавање болести је главни разлог честе примене антиинфламаторне и аналгетске терапије код болесника који развијају стреп.ТШС. Међутим, примена нестероидних антиреуматика и кортикостероида код болесника са инфекцијом има утицај како на маскирање симптома, тако и на стварање предиспозиције болесника за много теже обољење (6–8, 12, 15, 20). Brun-Vuisson сугерише да нестероидне антиинфламаторне лекове треба користити опрезно код болесника са неспецифичним бенигним лезијама коже са суспектном инфекцијом (20).

После Сопе-а објављен је велики број случајева стреп.ТШС. Мада се најчешће радило о младим и здравим особама (20–50 година) код којих је примењен савремени, агресивни терапијски третман, морталитет је ипак прелазео 30% (6, 13, 15–17). Међутим, смртност код стреп.ТШС удруженог са миозитисом је много већа, 80–100% (12, 19). Наш болесник је претходно био у одличној физичкој кондицији, али је имао преко 60 година и шећерну болест. Kaul и сарадници сматрају да су године старости и SPE А генотип фактори ризика за развој стреп.ТШС (16). Велики број болесника, слично нашем, развија шок и МОДС неколико сати по пријему, што је карактеристика болести. Хипотензија испод 90 mmHg се јавља код 55% оболелих. Акутна бубрежна инсуфицијенција код око 80% болесника (код 10% ирверзибилна), док се дисфункција других органа и ДИК налазе у преко 50% оболелих. Бактеријемija се региструје код 60% болесника са стреп.ТШС, а више од 10% болесника има дубоку хипотермију (6–8, 12, 15–17). Најчешћи иницијални симптом је бол, у преко 85% случајева, који је веома јак и често имигрира друге болове. Инфекције меких ткива у виду некротизујућег фасциитиса или миозитиса јављају се у 70% случајева и код њих је неопходан агресивни хируршки третман. Веома озбиљан знак прогресије болести је појава везикула и була на кожи (6, 11, 12, 16).

Лечење стреп.ТШС се састоји у интензивној надокнади течности, континуираном мониторингу, честим хируршким дебридманима, примени антибиотика и супортивне терапије. Са успехом се користите антибиотици који врше супресију синтезе егзотоксина и имуноглобулини (12, 32–34). Клиндамицин показује способност да повећава фагоцитозу СГА и може имати имуномодулаторски ефекат смањењем продукције

TNF-alfa (33). Наш болесник је касно добио антибиотску терапију, али се тежина и ток болести дефинитивно не могу повезати са недавањем терапије. Неповољан исход је чест и у случају правовремене примене високих доза антибиотика (6–8).

Прецизни патогенетски механизми одговорни за овај фулминантни синдром нису до сада дефинисани, али нема сумње о улози фактора вируленције неких врста СГА. Изузетни су случајеви ТШС изазвани стрептококом који није групе А (21). Најмање два различита патогенетска фактора су одговорна за овај синдром – недостатак специфичних антитела према протеину М инвазивног СГА у серуму оболелог и продукција стрептококних пирогених егзотоксина (СПЕ) (12). Више од две трећине случајева стреп.ТШС је изазвано серотипом М-1 и М-3 СГА, али и други серотипови као М-18 у Америци могу изазвати ово обољење (6–11). У највећем броју случајева овај синдром је удружен са продукцијом СПЕ А, али више аутора описује стреп.ТШС изазван СГА који продукује само СПЕ В или В и С (8, 22–24). Према томе, највероватније да је неколико фактора вируленције СГА, уз могући синергистички ефекат, одговорно за развој стреп.ТШС (12).

СПЕ могу стимулирати Т хелијску реакцију директним везивањем за класу II главног комплекса хистокompatибилности и за V β регион на Т хелијским рецепторима (25, 26). У току стреп.ТШС постоји повећана експресија маркера Т хелијске активности CD25 и хуманог леукоцитног антигена-DR, као и значајан пораст броја Т хелија, претежно субпопулације која носи V δ 1 молекулу (18, 26). Из Т хелија стимулираних СПЕ А у току стреп.ТШС се продукује лимфотоксин- α (27). СПЕ могу индуковати масивну продукцију цитокина из хуманих мононуклеусних хелија (28, 29). Своје системске ефекте они остварују преко стимулације синтезе и ослобађања TNF-алфа, IL-1-бета, IL-6 и других цитокина, затим преко директног токсичног ефекта на ендотел крвних судова и активацијом Т хелијског одговора. Долази до скока температуре, деградације меких ткива, развоја стреп.ТШС, МОДС-а и често смрти (30, 31). Концентрације TNF-алфа и IL-6 у серуму код болесника са стреп.ТШС су у корелацији са тежином болести (30).

Закључак

Чињеница је да је инцидент токсичког шок синдрома удруженог са инвазивним стрептококним болестима и веома високим морталитетом у сталном порасту. Његова појава и у нашој средини захтева од лекара већу пажњу ради правовременог препознавања овог опасног синдрома. Рана дијагноза, адекватна антибиотска, супортивна и друга савремена, агресивна мултидисциплинарна терапија су постулати у лечењу овог смртоносног обољења.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Tood J, Fishaut M, Kapral F, Welch T.* Toxic-shock syndrome associated with phage-group-I Staphylococci. *Lancet* 1978; 2: 1116–8.
2. *Willoughby R, Greenberg RN.* The toxic shock syndrome and streptococcal pyrogenic exotoxins. *Ann Intern Med* 1983; 98: 559.
3. *Cone LA, Woodard DR, Schlievert PM, Tomory GS.* Clinical and bacteriologic observations of toxic shock-like syndrome due to *Streptococcus pyogenes*. *N Engl J Med* 1987; 317: 146–149.
4. *Hribalova V.* *Streptococcus pyogenes* and the toxic shock syndrome. *Ann Intern Med* 1988; 108: 772.
5. Group A streptococcal infections and a toxic shock-like syndrome. *N Engl J Med* 1989; 321: 1545–7.
6. *Stevens DL, Tanner MH, Winship J, Swartz R, Ries KM, Schlievert PM, et al.* Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N Engl J Med* 1989; 321: 1–7.
7. *Martin PR, Hoiby EA.* Streptococcal serogroup A epidemic in Norway 1987–1988. *Scand Infect Dis* 1990; 22: 421–9.
8. *Cherchi GB, Kaplan EL, Schlievert PM, Bitti A, Orefici G.* First reported case of *Streptococcus pyogenes* infection with toxic shock-like syndrome in Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 836–8.
9. *Begovac J, Gmajnicki B, Schlievert PM, Johnson DR, Kaplan EL.* Production of pyrogenic exotoxins in group A streptococci isolated from patients in Zagreb, Croatia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 540–3.
10. *Shwartz B, Facklam RR, Breiman RF.* Changing epidemiology of group A streptococcal infection in the USA. *Lancet* 1990; 336: 1167–71.
11. *Bucher A, Martin PR, Hoibz EA, Halstensen A, Odegaard A, Hellum KB, et al.* Spectrum of disease in bacteraemic patients during a *Streptococcus pyogenes* serotype M-1 epidemic in Norway in 1988. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 416–26.
12. *Stevens DL.* Invasive group A streptococcus infections. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 2–11.
13. *Hoge CW, Shwartz B, Talkington DF, Breiman RF, MacNeill EM, Englender SJ.* The changing epidemiology of invasive group A streptococcal infections and emergence of streptococcal toxic shock-like syndrome. A retrospective population-based study. *JAMA* 1993; 269: 384–9.
14. Defining the group a streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and consensus definition. The Working Group on Severe Streptococcal Infections. *JAMA* 1993; 269: 390–1.
15. *Sellers BJ, Woods ML, Morris SE, Saffle JR.* Necrotizing group A streptococcal infectious associated with streptococcal toxic shock syndrome. *Am J Surg* 1996; 172: 523–8.
16. *Kaul R, McGeer A, Low DE, Green K, Schwartz B.* Population-based surveillance for group A streptococcal necrotizing fasciitis: Clinical features, prognostic indicators and microbiologic analysis of seventy-seven cases. Ontario Group A Streptococcal Study. *Am J Med* 1997; 103: 18–24.
17. *Cockerill FR 3rd, Thompson RL, Musser JM, Schlievert PM, Talbot J, Holley KE, et al.* Molecular, serological, and clinical features of 16 consecutive cases of invasive streptococcal disease. Southeastern Minnesota Streptococcal Working Group. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1448–58.
18. *Arvand M, Schneider T, Jahn HU, Hahn H.* Streptococcal toxic shock syndrome associated with marked gamma delta T cell expansion: case report. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 362–5.
19. *Adams EM, Gudmundsson S, Yocum DE, Haselby RC, Craig WA, Sundstrom WR.* Streptococcal myositis. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1020–1023.
20. *Brun-Buisson CL, Saada M, Trunet P, Rapin M, Ronjeau JC, Revuz J.* Haemolytic streptococcal gangrene and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 1985; 290: 1786.
21. *Gardam MA, Low DE, Saginur R, Miller MA.* Group B streptococcal necrotizing fasciitis and streptococcal toxic shock-like syndrome in adults. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1704–8.
22. *Musser JM, Hauser AR, Kim MH, Schlievert PM, Nelson K, Selander RK.* *Streptococcus pyogenes* causing toxic-shock-like syndrome and other invasive diseases: clonal diversity and pyrogenic exotoxin expression. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88: 2668–72.
23. *Chaussee MS, Liu J, Stevens DL, Ferretti JJ.* Genetic and phenotypic diversity among isolates of *Streptococcus pyogenes* from invasive infections. *J Infect Dis* 1996; 173: 901–8.
24. *Hauser AR, Stevens DL, Kaplan EL, Schlievert PM.* Molecular analysis of pyrogenic exotoxins from *Streptococcus pyogenes* isolates associated with toxic shock-like syndrome. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 1562–7.
25. *Schlievert PM.* Role of superantigens in human disease. *J Infect Dis* 1993; 167: 997–1002.
26. *Watanabe-Ohnishi R, Low DE, McGeer A, Stevens DL, Schlievert PM, Newton D, et al.* Selective depletion of Vbeta-bearing T cells in patients with severe invasive group A streptococcal infection and streptococcal

- toxic shock syndrome. Ontario Streptococcal Study Project. *J Infect Dis* 1995; 171: 74–84.
27. *Sriskandan S, Moyes D, Cohen J.* Detection of circulation bacterial superantigen and lymphotoxin- alpha in patients with streptococcal toxic-shock syndrome. *Lancet* 1996; 348: 1315–6.
28. *Fast DJ, Schlievert PM, Nelson RD.* Toxic shock syndrome associated staphylococcal and streptococcal pyrogenic toxins are potent inducers of tumor necrosis factor production. *Infect Immun* 1989; 57: 291–4.
29. *Hackett SP, Stevens DL.* Superantigens associated with staphylococcal and streptococcal toxic shock syndrome are potent inducers of tumor necrosis faktor-beta synthesis. *J Infect Dis* 1993; 168: 232–5.
30. *Norrby-Teglund A, Pauksens K, Norgren M, Holm SE.* Correlation between serum TNF alfa and IL6 levels and severity of group A streptococcal infectious. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 125–30.
31. *Stevens DL, Bryant AE, Hackett SP, Chang A, Peer G, Kosanke S, et al.* Group A streptococcal bacteremia: the role of tumor necrosis factor in shock and organ failure. *J Infect Dis* 1996; 173: 619–26.
32. *Stevens DL, Bryant AE, Hackett SP.* Antibiotic effects on bacterial viability, toxin production, and host response. *Clin Infect Dis* 1995; 20 Suppl 2: S154–7.
33. *Stevens DL, Gibbons AE, Bergstrom R, Winn V.* The Eagle effect revisited: efficacy of clindamycin, erythromycin and penicillin in the threatment of streptococcal myositis. *J Infect Dis* 1988; 158: 23–8.
34. *Barry W, Hudgins I, Donta ST, Pesanti EL.* Intravenous immunoglobulin therapy for toxic shock syndrome. *JAMA* 1992; 267: 3315–6.

Рад је примљен 19. VII 1999. год.

Abstract

Mikić D, Bojić I, Đokić M, Milanović M. *Vojnosanit Pregl* 2000; 57(5): 585–589.

STREPTOCOCCAL TOXIC SHOCK SYNDROME

Streptococcal toxic shock syndrome is a clinical entity, which is developed – due to systemic inflammatory response of host to invasion of some strains of group A streptococcus and/or their toxins. This syndrome is characterized by a fast development of hypotension and multiorgan dysfunction, destruction of subcutaneous soft tissues and high mortality. In this paper we have reported a case of a patient, aged 65, with streptococcal pharyngitis, myositis, fast development of toxic shock and multiorgan dysfunction syndrome. Patient died 26 hours after admission.

Key words: shock, septic; streptococcal infections; streptococcus pyogenes; multiple organ failure; pharyngitis; myositis.