



1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE



Streptokokový syndrom toxického šoku



XX. DIM Kroměříž 16.6.2016

Markéta Kopecká

Tomáš Řezáč

ARK 1.LF UK a TN Praha





PH, ♀ 1972

anamnéza

- OA: Leidská mutace
- FA: pravidelně neužívá
- SA: 2 děti, žije s přítelem

nynější onemocnění

- streptokoková angina v rodině – děti
- pacientka se spalovým exantémem přeléčena před 10 dny PNC
- den trvající **otok měkkých tkání v okolí oka**, průjmy, z oteklého levého víčka si vymačkávala hnis, doma **kolaps**, přivolaná RZP pacientku pro otok tváře a hypoventilaci intubuje, přijata na ARK 1.LF UK a TN Praha



příjem 19.1.2017



CT mozku

- infiltrát a edém měkkých částí obličeje vlevo
- v orbitách retrobulbárně přiměřený nález
- trombóza žilních splavů neprokázána



stav při přijetí

- oběh nestabilní
 - podpora oběhu Noradrenalinem v dávce 2 mcg/kg/min
 - šedý kolorit kůže, mramoráž, nehmatný puls na periferii
- UPV, nekomplikovaně
- otok horního a dolního víčka a celé levé tváře
- plošný scarlantiformní exantém na břiše a horních končetinách
- febrilní, TT 38,2°C





laboratorní nálezy

- astrup V: pH 7,20, pCO₂ 5,15, pO₂ 6,37, BE -12, sO₂ 72%, Ca⁺⁺ 1,1, Na 128, K 4,9, Cl 104, lac 6,1
- KO: Leuko 10,9, Neutro 91,5%, Trombo 251
- biochemie: kreatinin 382, urea 13,2, AST 5,32, ALT 0,75, bil.5, **PCT 497, CRP 184,8**
- koagulace: APTT 51,4, INR 2,03, QT 39%
- imunologie – IgG 4,84



úvodní terapie

- odběr biologického materiálu – PCR, kultivace
- **ATB**
 - meropenem 4x1 g, vankomycin 4x1 g, metronidazol 3x0,5 g
 - za 7 hod klindamycin 4x1,2 g
 - za 12 hod linezolid 2x600 mg (vanko ex)
- volumosubstituce
 - 18 l během 36 hod

Bilance tekutin a 1 2 3 4 6 12 hod

Plánovaná krystaloidní užití

KRYSTALOIDNÍ										BILANCE		KOLOIDNÍ			
		přijem				výdej				bilance		přijem		výdej	
HBAZ	TPV	100	150	200	250	300	350	400	450	500	550	600	650	700	750
7	500	30	30												
8	500	30	30												
9	500	30	30												
10	500	30	30												
11	1000	30	30												
12	1000	30	30												
13	500	30	30												
14	500	30	30												
15	500	30	30												
16	500	30	30												
17	500	30	30												
18	500	30	30												
19	300	30	30												
20	500	30	30												
21	300	30	30												
22	300	30	30												
23	300	30	30												
24	300	30	30												
1	300	30	30												
2	300	30	30												
3	300	30	30												
4	300	30	30												
5	300	30	30												
6	300	30	30												



úvodní terapie

- vasopresory
 - Noradrenalin
 - Vasopresin - 0,05 j/min
 - Dobutamin – 8 mcg/kg/min
- **TTE-** kardiomyopatie
LK má ztrátu ušlechtilého tvaru, je patrna akinesa až dyskinesa septa a těžká hypokinesa zadní stěny, se středně těžkou dysfunkcí, středně významná Mi regurgitace, PH cca 51 mmHg)
- **IVIG** Flebogamma 1g/kg i.v. 1x denně

Hodnoty krevních plynů

pH	7,087	
pCO ₂	6,28	kPa
pO ₂	11,4	kPa

Hodnoty korigované na teplotu

pH(T).c	7,089	
pCO ₂ (T).c	6,25	kPa
pO ₂ (T).e	11,4	kPa

Acido-bazický status

cBase(B).c	-15,6	mmol/L
cHCO ₃ -(P).c	13,6	mmol/L
cHCO ₃ -(P.st).c	12,6	mmol/L

Hodnoty oximetrie

sO ₂	92,9	%
ctHb	105	g/L
Hct.c	0,325	

Status kyslíku

ctCO ₂ (B).c	30,4	Vol%
p50.e	4,79	kPa

Hodnoty elektrolytů

cNa ⁺	128	mmol/L
cK ⁺	4,2	mmol/L
cCl ⁻	101	mmol/L
cCa ²⁺	1,03	mmol/L

Hodnoty metabolitů

cGlu	10,1	mmol/L
cLac	9,4	mmol/L

Pozn.:

.c	Počítaná hodnota(y)
.e	Odhad hodnot

ŠOFRAKON Denis

Vytisťeno

17:38:08

19.1.2017

preseptální orbitální nekrosa

- **oftalmolog:** otok víčka s hemoragiemi, na horním víčku kůže již nekrotická, spojivky klidné, rohovka jasná
- zpočátku poměrně konzervativní chirurgický přístup – drenáž po 58 hodinách od příjmu





streptokokový sy. toxického šoku

- PCR krev, sputum negativní, hemokultury negativní
- oko **Streptokok spp.** masivně, pneumoniae mírně
- **ATB:** +G PNC 6x5 mil.iU, IVIG pokračují á 50 g 3 dny
- později kultivačně z okolí L oka Streptococcus pyogenes

Datum odběru : 19.1.2017 IČZ: 04005468
Datum příjmu materiálu : 19.1.2017
Datum vydání výsledku : 20.1.2017 12:24:00
Vyšetřovaný materiál : Výtěr levé oko

Výsledek vyšetření molekulární detekce patogenů v biologickém materiálu - BactoPlexX

Závěr:

Ve vyšetřovaném vzorku byly identifikovány následující mikroorganismy z níže uvedeného seznamu:

Streptococcus spp. - masivně, s náloží **88 560 264** kopií/ml vzorku

Streptococcus pneumoniae - mírně, s náloží **3 151** kopií/ml vzorku

Označení zkoušky	Výsledek
Identifikace species a typizace kmene S.pyogenes	
SOP-NRL/STR-04- Identifikace sérologické skupiny latexaglutinací	Á+++
SOP-NRL/STR-03- Ident. species bichem. a fyziol. testy, Ident. species od k. antipateral. laktám- PYR test	pozitivní
SOP-NRL/STR-09- Typizace kmenů S.pyogenes metodou sekvenace emm genu pro M. protein	emm 1
Streptococcus pyogenes typ emm 1	



komplikace 2.den

- **ischemie PDK**, uzávěr a. poplitea
- cévní chirurg: *septická embolizace v kombinaci vysokou NOR podporou ?*
- *dopor. antikoagulace heparinem, při progresi ischémie amputace ve stehně*
- heparin, reologika
- vazopresin ex.,
dobutamin snižován





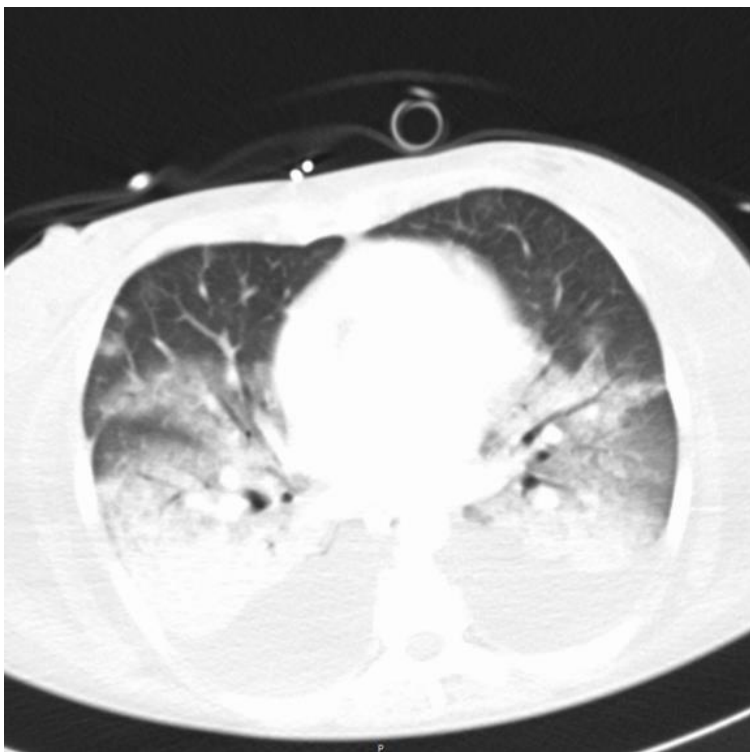
3.- 4.den

- prodrénování a nekrektomie víček L oka
- fasciotomie pravého lýtka pro **kompartment sy.** (myoglobin 30000)
- **AKI** s potřebou eliminace - CVVHD
- zhoršení oxygenace





zhoršení stavu 5.- 10.den

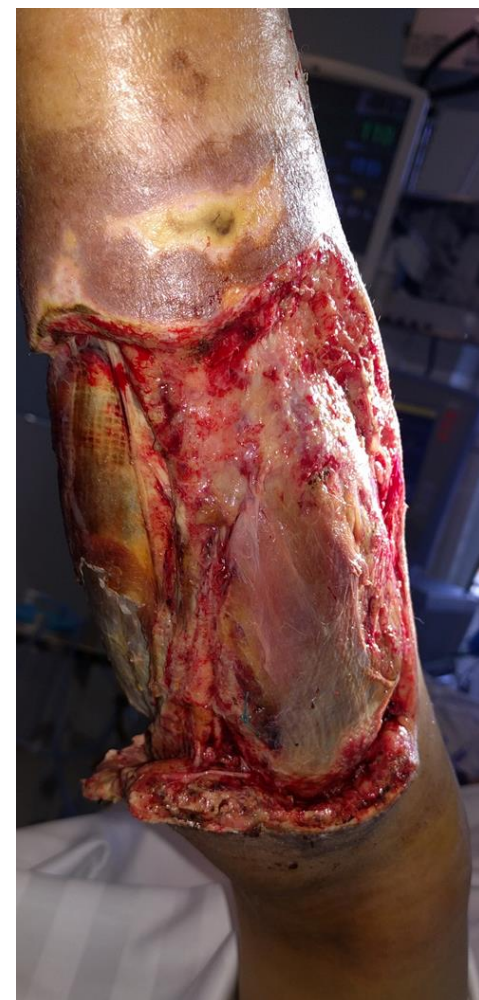


- progredující porucha oxygenace
- leukocytosa 39 tis.
- vazopresory (NA) ještě vysoké
- TTE středně těžká dysfunkce LKS s trvající poruchou kinetiky
- jaterní dysfunkce
- CT: infiltráty plic, fluidothorax, ascites
- ATB +meropenem
- poté klindamycin



úprava stavu 15- 20.den

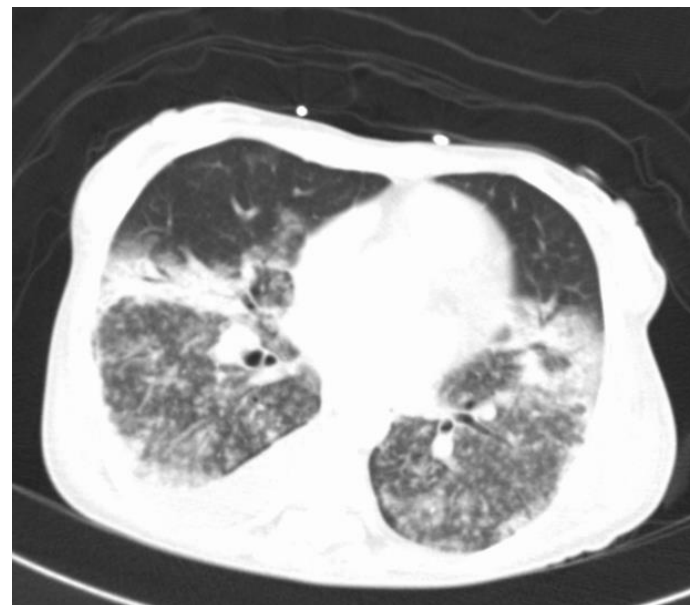
- zlepšení oxygenace
- vysazení vazopresorů
- obnova diuresy, ještě potřeba IHD
- nekrektomie svalů lýtka a VAC hojení
- ATB: CIP na nálezy z defektu DK
- plastika víček OL





ARDS 25.- 30.den

- plicní dysfunkce, ATB PPT + FLUCO
- kultivace negat., PCR ze sputa jen *C. albicans*
- pandetekce invazivní kandidémie –D glukan negativní
- antimykotika ukončena, steroidy





definitivní zlepšení 35.- 45 den

- odvyknutí od UPV, dekanylace TS 45.den
- reparace renálních funkcí, poslední IHD 35.den
- další nekrektomie PDK, VAC hojení, plastika zatím není možná
- ATB přeléčena uroinfekce
- realimentace
- aktivní rehabilitace, síle zlepšena, vertikalizace
- neurolog: *kompletní léze vpravo akrálně - jak n. tibialis tak n. peroneus, senzitivní funkce však částečně zachovány*



překlad 60.den

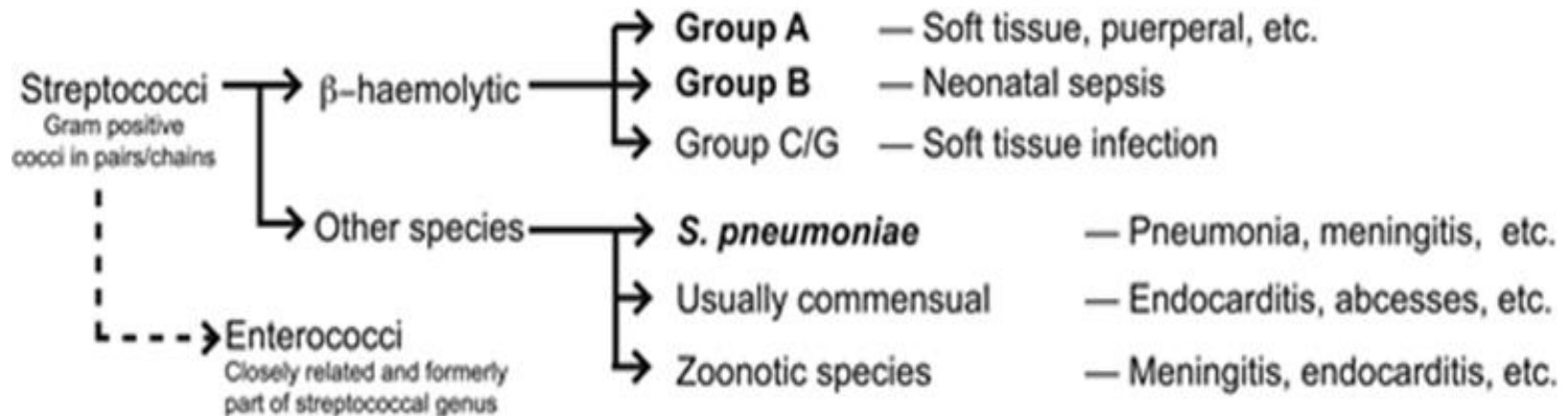
- k další péči na standardní odd. CHK TN, další nekrektomie PDK, amputaci odmítá
- hojení defektu PDK probíhá příznivě
- 80. den dimise do domácího ošetření, v plánu plastika defektu PDK





STREPTOKOKOVÝ SYNDROM TOXICKÉHO ŠOKU

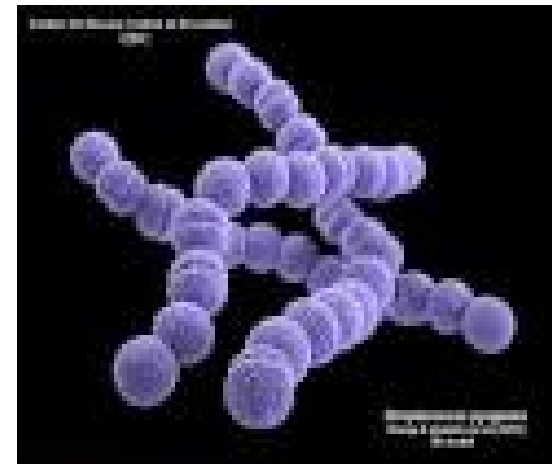
- život ohrožující onemocnění – úmrtnost 30-70%
- Streptokok skupiny A (GAS)





Streptokok skupiny A (GAS)

- exotoxiny A-C, F-M, Z, Ssa, SmeZ- superantigen – aktivace T-lymfocytů (5-30% populace) - vyplavení mediátorů zánětu –IL 1,6,TNF, gama interferon
- M protein – zvyšuje virulenci, aktivace neutrofilů, poškození endotelu





typizace izolátů

- izolát zaslán do NRL – sledovány toxigenní profily a emm typizace (gen pro M protein)
- zdá se, že stanovení emm typu a toxigenní profil izolátu nemá význam pro predikci invazivity

Toxigenní profily a emm typizace *Streptococcus pyogenes*
v České republice v letech 2011 a 2012

Toxigenic profiles and emm typing of Streptococcus pyogenes in the Czech Republic in 2011 and 2012

Jana Alboková, Daniela Lžičarová, Jana Kozáková

Souhrn

Streptococcus pyogenes, celosvětově rozšířený patogen, způsobuje celou řadu neinvazivních a invazivních onemocnění od akutní faryngitidy a impetiga po nekrotizující fascitidu a streptokokový syndrom toxického šoku. Cílem práce bylo stanovení toxigenních profilů metodou polymerázové řetězové reakce v reálném čase (RT-PCR) a emm typizace *S. pyogenes* pro epidemiologické účely a statistické vyhodnocení vztahu emm typu a genů toxigenního profilu k invazivitě onemocnění.

V Národní referenční laboratoři pro streptokokové nákazy Státního zdravotního ústavu v Praze bylo v letech 2011–2012 vyšetřeno celkem 111 izolátů *S. pyogenes* pětadvaceti různých emm typů a 37 toxigenních profilů (streptokokové pyrogenní exotoxiny A-C, F-M, Z, streptokokový superantigen *ssa* a streptokokový mitogenní exotoxin *Z smeZ*). 55 izolátů bylo invazivních a 56 neinvazivních. V uvedeném období prevaloval typ *emm1* (31,5 %) následovaný typem *emm28* (11,7 %) a typem *emm12* (9,9 %).

U všech izolátů byl potvrzen streptokokový pyrogenní exotoxin B a F (*speB* a *speF*). *SpeG* a *smeZ* měla většina kmenů (97,3 % a 92,8 %), *ssa* byl zjištěn u 8,1 kmenů a *speL* u 3,6 % kmenů. Nebyla potvrzena statisticky významná souvislost mezi emm typem a invazivitou izolátů ani mezi toxigenním profilem a invazivitou izolátů.



Streptokový syndrom toxického šoku (STSS)

- 80% STSS v souvislosti s infekcí měkkých tkání
- 20% při endoftalmitidě, faryngitidě, myokarditidě, peritonitidě
- rizikové faktory
 - porušení kůže – drobná poranění, chirurgické procedury, tupé trauma, virové infekce – Varicela
 - snížení obranyschopnosti – DM, alkoholismus, imunosupresivní terapie



Klinický obraz

- lokalizovaná nebo difuzní bolest
- edém, erytém, nekróza měkkých tkání
- hypotenze
- MODS – AKI, hepatopatie, koagulopatie, ARDS
- 10% nemocných makulární exantém
- deskvamace kůže po 1-2 týdnech
- febrilie



klasifikace STSS

- A . izolace Streptokoka skupiny A (GAS) z normálně sterilních míst
- B. izolace Streptokoka A z běžně nesterilních míst



klasifikace STSS

1. hypotenze
2. klinické a laboratorní abnormality (2 a více)

- AKI
- hepatopatie
- koagulopatie
- ARDS
- nekróza měkkých tkání
- erytematózní exantém

A1+B(1+2) - jasný případ STSS

A2+B (1+2) - pravděpodobný případ STSS



Terapie ATB

- kombinace krystalického PNC a klindamycinu
- klindamycin
 - inhibuje produkci exotoxinů
 - inhibuje produkci cytokinů
 - inhibuje syntézu M proteinu
 - inhibuje produkci PNC binding proteinu



intravenózní imunoglobuliny

- chybí randomizovaná studie
- švédská observační studie 2002-2004
 - 67 pacientů se SSTŠ, 23 aplikovány IVIG, 44 bez IVIG
 - z 1. skupiny zemřeli 3 pacienti, ze druhé 22 pacientů (přežití 87% versus 50%)
 - výsledky této studie podporují i kombinaci PNC a Clinda
- doporučeno jako doplňková terapie snižující mortalitu pacientů se STSS

Clin Infect Dis. 2014 Sep 15;59(6):851-7. doi: 10.1093/cid/ciu449. Epub 2014 Jun 13.

Clinical efficacy of polyspecific intravenous immunoglobulin therapy in patients with streptococcal toxic shock syndrome: a comparative observational study.

Linnér A¹, Darenberg J², Siölin J³, Henriques-Normark B⁴, Norrby-Teclund A¹.

Author information

Abstract

BACKGROUND: Streptococcal toxic shock syndrome (STSS) and necrotizing fasciitis are the 2 most severe invasive manifestations caused by group A *Streptococcus* (GAS). Intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy has been suggested as adjunctive treatment with a beneficial effect on mortality. However the clinical evidence is limited. Here we aim to further document the clinical efficacy of administered IVIG therapy in a comparative observational study of well-defined patients with STSS.

METHODS: The effect of IVIG was evaluated in patients with STSS prospectively identified in a nationwide Swedish surveillance study conducted between April 2002 and December 2004. Detailed data on symptoms, severity of disease, treatment, and outcome were obtained from 67 patients. Crude and adjusted analyses with logistic regression were performed.

RESULTS: Twenty-three patients received IVIG therapy compared with 44 who did not. No significant difference in comorbidities, severity of disease, organ failures, or sex was seen, but the IVIG group was slightly younger and had a higher degree of necrotizing fasciitis (56% vs 14%). The primary endpoint was 28-day survival. Adjusted analysis revealed that factors influencing survival in STSS were Simplified Acute Physiology Score II (odds ratio [OR], 1.1; $P = .007$), clindamycin (OR, 8.6; $P = .007$), and IVIG (OR, 5.6; $P = .030$).

CONCLUSIONS: This comparative observational study of prospectively identified STSS patients demonstrates that both IVIG and clindamycin therapy contribute to a significantly improved survival in STSS.

© The Author 2014. Published by Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.



intravenózní imunoglobuliny

- způsob účinku:
 - opsonizace bakterií a usnadnění fagocytózy
 - neutralizace exotoxinů a M proteinu
 - protizánětlivý efekt
- dávkovací schemata:
 - 2 g/kg úvod a dále 400 mg/kg den, 5 dní
 - 1 g/kg 3 dny
- v úvodu nemoci, tam, kde se nedaří šokový stav stabilizovat
- k omezení invazivity chirurgické intervence



kombinace klindamycinu a IVIG

- terapie klindamycinem snižuje mortalitu při invazivních streptokokových infekcích
- pozitivní účinek je zesílen použitím IVIG

Clin Infect Dis. 2014 Aug 1;59(3):358-65. doi: 10.1093/cid/ciu304. Epub 2014 Apr 29.

Effectiveness of clindamycin and intravenous immunoglobulin, and risk of disease in contacts, in invasive group A streptococcal infections.

Carapetis JR¹, Jacoby P¹, Canville K², Anq SJ³, Curtis N⁴, Andrews R⁵.

Author information

Abstract

BACKGROUND: The use of clindamycin and intravenous immunoglobulin (IVIG) in treatment of invasive group A streptococcal (iGAS) infection, and the need for prophylactic antibiotics in close contacts, remains contentious. Controlled trials are unlikely to be conducted, so prospective, observational studies provide the best data to inform practice.

METHODS: We conducted population-based, prospective, active surveillance of iGAS infections throughout the state of Victoria, Australia (population 4.9 million), from March 2002 through August 2004.

RESULTS: Eighty-four cases of severe iGAS infection (streptococcal toxic shock syndrome, necrotizing fasciitis, septic shock, or GAS cellulitis with shock) were identified. Clindamycin-treated patients had more severe disease than clindamycin-untreated patients but lower mortality (15% vs 39%; odds ratio [OR], 0.28; 95% confidence interval [CI], .10-.80). Among those who received concurrent IVIG, the fatality rate was lower still (7%). The adjusted point estimate of the OR for mortality was lower in clindamycin-treated patients (0.31; 95% CI, .09-1.12) and clindamycin plus IVIG-treated patients (0.12; 95% CI, .01-1.29) compared with clindamycin-untreated patients. Three confirmed cases of iGAS infection occurred in household contacts of index cases. The incidence rate of iGAS disease in contacts was 2011 (95% CI, 413-5929) times higher than the population incidence in Victoria.

CONCLUSIONS: Our data suggest that clindamycin treatment of patients with severe iGAS infections substantially reduces mortality and that this effect may be enhanced by concurrent treatment with IVIG. The dramatically increased risk of iGAS disease among household contacts within 1 month of the index case highlights a potential role for antibiotic prophylaxis.

© The Author 2014. Published by Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.



Děkuji za pozornost

