

Tomáš Řezáč
Markéta Kopecká
Roman Zazula

ARK 1.LF UK a FTN Praha



**1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA**
Univerzita Karlova



STREPTOKOKOVÝ SYNDROM TOXICKÉHO ŠOKU

ZAS A ZNOVA

muž 52 let, prosinec 2022

anamnéza:

psoriatická artritida na imunosupresivní terapii

arteriální hypertenze

FA: methotrexat, Triplixam

SA: barman

nynější onemocnění:

16.12.2022 pokousán v baru na hrudníku pod axilou neznámou ženou

21.12. přijatý na **JIP CHK FTN pro flegmonu rány hrudníku a v.s. sepsi**

vysoké laboratorní zánětlivé parametry (PCT 38, CRP 342), laktát

empir. **ATB (amoxicilin-klavulanát)** vstupně, **volumosubstituce,**

vazopresory (NA)

CT hrudníku a břicha - prosáknutí podkožního tuku okolo rány a zvětšené

uzliny v levé axile, dystelektatické změny plíce dorsobazálně

eskalace **ATB (meropenem, metronidazol, klindamycin)**

22.12. **operační revize** - excize a drenáž ložiska, materiál ad kultivace

ARK 1. den - šok

po výkonu **těžký šokový stav, MODS** - oběh (NA, vazopresin), plíce (FiO₂ 0,70), ledviny (oligurie), hyperlaktatémie

febrilie přes 39°C

pokračuje razantní volumosubstituce (+7000 ml/24 hod)

kultivační nález **Streptococcus pyogenes +++ z rány**

ve všech stěrech (vzorek odeslán na SZÚ)

streptokokový syndrom toxického šoku v.s.

ATB: klindamycin v maximální dávce 4,8 g/d, **G-PNC** 30 mil j./d

hladina IgG 5,5 g/l, indikované podání **IVIG** (1 g/kg po tři dny)

převaz rány chirurgem

2.-4. den - MODS

trvá plicní selhání

oběh se stabilizuje (vazopresin
vysazen, NA se snižuje)

neoligur. AKI - CRRT (CVVHD)

kulminace zánětlivých parametrů

CRP 334 PCT 51

kultivačně nově i záchyt **Staph.
aureus**

úprava ATB dle citlivostí 3.den:

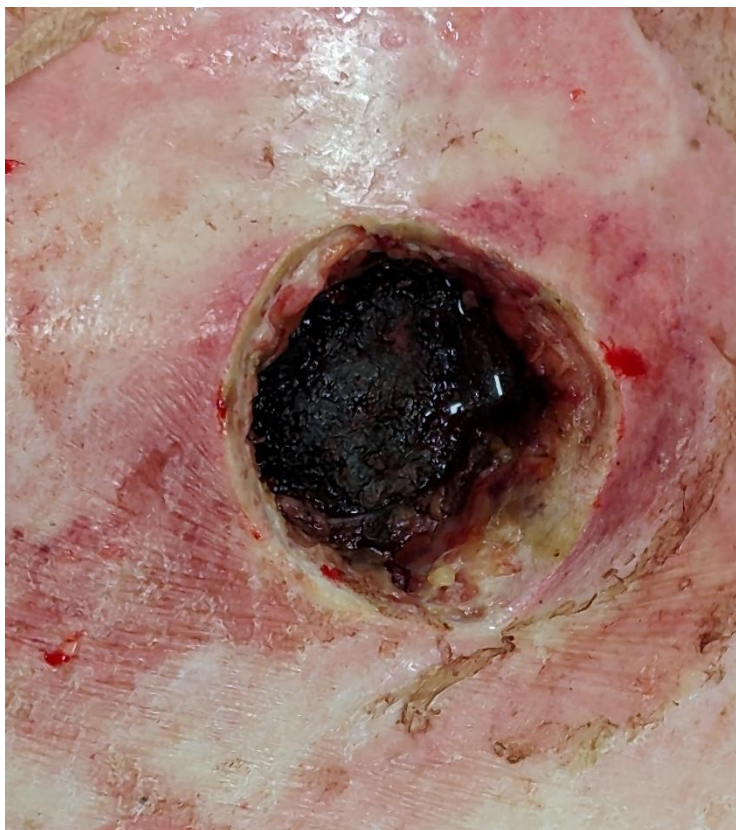
klindamycin nadále + **oxacilin** 12 g/d

třetí dávka IVIG 0,5 g/kg

nekrektomie a toaleta rány
chirurgem



5.-10. den - zlepšení



snižovaná analgosedace

stabilizace oběhu

negativní tekutinová bilance

zlepšení oxygenace - asistovaná UPV

enterální výživa do JS

přerušena CRRT

další **nekrektomie spodiny rány**

subfebrilie, výměna invazí

10.-20. den – stabilizace org. funkcí

adaptační sutura rány

po vysazení sedace **extubován**

opakovaně IHD při trvajícím AKI (nízká GF)

kardiopulmonálně stabilní

poslední IHD, nadále zlepšující se renální funkce

komplikací paralytický subileus - zvládnut konzervativně (pasáž KL)

slabost při neuromyopatii ustupuje, aktivní RHB

ATB ukončena

20. den překlad ve stabilizovaném stavu na JIP CHK FTN

po doléčení rány následně Klinika rehabilitace FTN

žena 45 let, duben 2023

anamnéza

atypický demyelinizační syndrom (RS ?) vyšetřovaný na Neurologii FNM

FA: 0

nynější onemocnění

11.4.2023 přijata na JIP Interní kliniky FTN pro febrilie, zn. sepse, ,
výrazný bolestivý otok PHK s kožním defektem na lokti

sono PHK bez abscesu, duplexní UZ bez známek žilní trombózy

lab. vysoké zánětlivé parametry (CRP 279, PCT 54,6), odebrány

hemokultury

nasazena **ATB (meropenem), volumosubstituce, vazopresory (NA)**

dif. dg. sepse při infekci měkkých tkání PHK, toxický šok při tamponu
(neprokázáno), pneumonie (RTG bez patol. nálezu) a urosepse

pro poruchu vědomí a progresi respirační insuficience intubovaná a
na UPV přijata týž den na ARK FTN

ARK 1. den – šok, cévní intervence

šokový stav s laktátovou acidózou (pH 7,14, lac. 14,7 mmol/l)
oběh při volumosubstituci s vazopresory (NA, vazopresin)
empiricky eskalovaná **ATB terapie (meropenem + vankomycin)**
rána na lokti PHK, otok lividní až bílé končetiny
po Doppler UZ tepen **urgentní embolectomia a. brachialis, a. radialis a a. ulnaris** (z arteriotomie a. brachialis s obnovením přítoku)
vzhledem k nálezu **neindikována další cévní intervence** (při progresi ischémie jen vysoká amputace), antikoagulace LMWH, ukončen vazopresin
šokový stav trvá, **MODS** – oběh, AKI vyžadující CRRT (CVVHD), játra objevuje **makulózní exantém na břicho - vyslovena supekce na toxický šok a ATB posílena (+ klindamycin)**

2.-3. den - diagnóza

lab: **zánětlivé parametry ještě narůstají** (CRP stac. 260, PCT>100), **trombocytopenie**, anémie
lokálně chladná bílá PHK s lividními prsty,
epidermolýzou na dorsu

pozitivní hemokultura z interny vstupně –
Streptococcus pyogenes (NRL typizace emm1)
kultivační nález Streptococcus pyogenes z rány na
lokti PHK

dg. **syndrom streptokokového toxického šoku při
infekci měkkých tkání PHK komplikované ischemií
při tromboze a. brachialis**

**ATB terapie upravena G-PNC 30 mil j./d a navýšen
klindamycin 3,6 g/d**
rozhodnuto o **podání IVIG** (1 g/kg tj. 70 g)



4.-6. den - amputace

UZ s nálezem hyperechogenního trombu v a. brachialis na paži
cévní chirurg indikuje pro ireverzibilní ischemii celé PHK se zdrojem
sepsy **amputaci – provedena vysoko na paži**, pahýl ponechán bez sutury
tkání, podány krevní deriváty vč. trombocytů
hlášeny **další pozitivní hemokultury s nálezem Str. pyogenes**
z předchozího dne
pooperačně zavedená orgánová podpora, snižuje se dávka vazopresorů
pooperačně **převazy, další**
nekrektomie s ošetřením krvácení
CRRT s negativní bilancí tekutin
živena plně do GIT cestou NGS



2.-3. týden – stabilizace, plastika

ATB klindamycin vysazen po 12 dnech a **PNC** pokračuje po vysazení sedace 12. den **extubovaná, oběh stabilní** informovaná o nálezech

komplikací krvácení do GIT z oblasti céka koloskopicky neošetřitelné, řešeno angiointervencí s coilingem terciální větve AMS

pahýl čistý - plastickým chirurgem provedena 17. den **nekrektomie**, zkrácení kosti a **překrytí defektu meshovaným kožním štěpem** ze stehna



na pahýl aplikován V.A.C.

PNC ex, nadále jen antimykotika

4.-6. týden - rehabilitace

kardiopulm. stabilní
úprava renální dysfunkce
realimentace NGS a následně p.o.
psychologická podpora,
rehabilitace

**převazy pahýlu PHK, hojí se
dobře**, V.A.C. odstraněn
přeléčena močová infekce
překlad na Kliniku rehabilitace
FTN 45. den



Streptokokový syndrom toxického šoku

Streptococcal toxic shock syndrome (StrTSS)

život ohrožující akutní onemocnění

- **incidence** cca 3,5/100.000 obyvatel, v ČR hlášené nízké desítky případů ročně (podhodnocení)

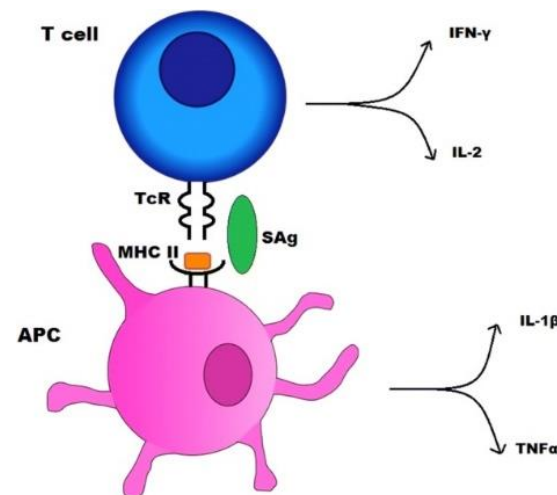
- **mortalita** v rozmezí 30-70%

- **etiologie Streptokoky skupiny A (GAS) – Streptococcus pyogenes**
méně často skupiny B (GBS) – Streptococcus agalactiae
vyjímečně skupiny C – Streptococcus anginosus (živočišného původu)

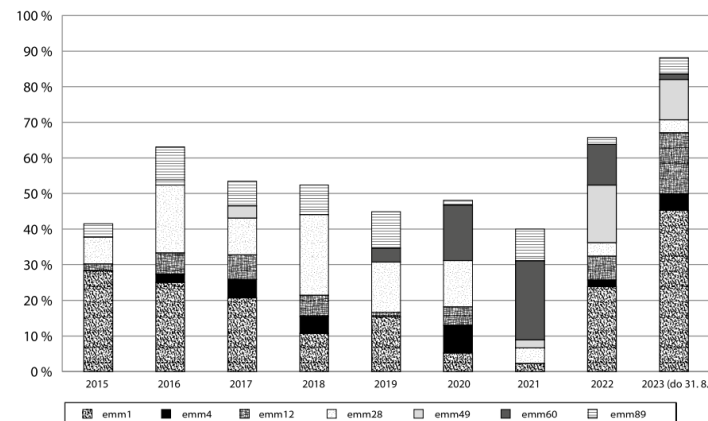
patogeneze

- přehnaná imunitní reakce na pyrogenní exotoxiny (A-C, F-M, Z)
- tento **superantigen** vede k **přímé aktivaci T-lymfocytů** (5-30% !) bez zpracování antigen prezentující buňkou
- **vyplavení prozánětlivých cytokinů** (IL 1, 2, 6, TNF alfa, gama interferon) – cytokinová bouře
- **generalizovaná porucha mikrocirkulace**

- M protein – zvyšuje virulenci, aktivace neutrofilů, poškození endotelu A (GAS)
- izolát invazivního *S. pyogenes* zaslán do **NRI** – toxigenní profily a emm typizace (gen pro M protein) - nemá ale význam pro predikci invazivity



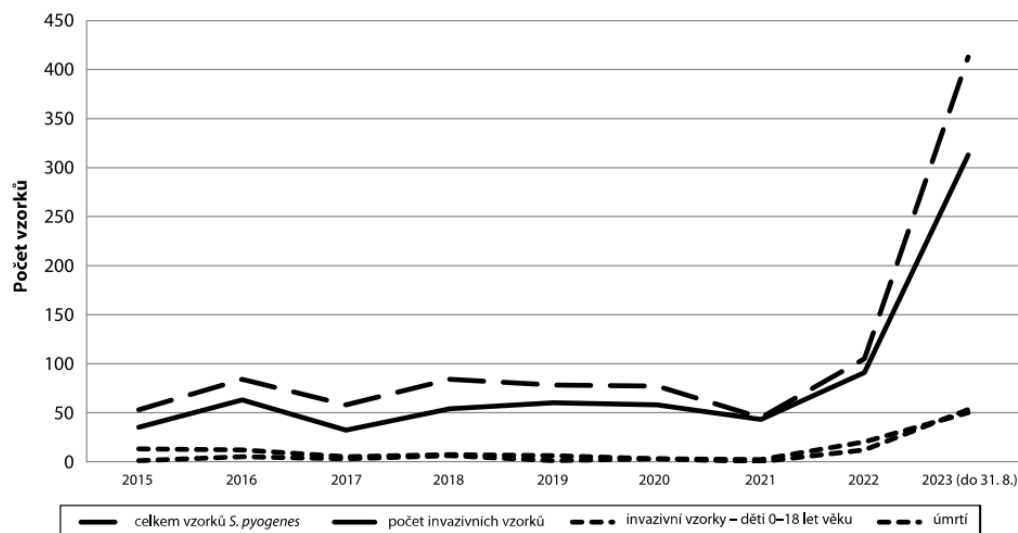
Graf 4: Nejčastější emm typy *S. pyogenes*; procentuální zastoupení, 2015–srpen 2023, data NRL/STR



zdroje infekce

- **80% StrTSS v souvislosti s infekcí měkkých tkání** (myonekróza, nekrotizující fasciitida)
- 20% při peritoniz. abscesu, pneumonii s empyémem, endoftalmitidě, peritonitidě
- **rizikové faktory** – poranění s porušením kůže, chirurgické procedury (ORL), tupé trauma, snížení obranyschopnosti, DM, alkoholismus, imunosupresivní terapie, léčba NSAID

Graf 1: Izoláty *S. pyogenes* – celkem, invazivní, invazivní u dětí 0–18 let věku, počty úmrtí; absolutní počty, 2015–srpen 2023, data NRL/STR



klinický obraz

dle základního onemocnění

- **febrilie**
- lokalizovaná nebo difuzní **bolest**
- **edém, erytém**, nekróza měkkých tkání
- **hypotenze**
- **alterace vědomí**
- **MODS** – AKI, respirační insuficience (ARDS), hepatopatie, konsumpční koagulopatie, trombocytopenie
- makulární exantém cca 10% nemocných
- deskvamace kůže dlaní a chodidel po 1-2 týdnech

- **laboratorně** leukocytóza s posunem doleva, elevace CRP, PCT, hypokalcémie, hypoalbuminémie, elevace JT

diagnóza

klinický obraz, **CDC kritéria** (2010)

1. hypotenze (TKs < 90 mmHg)

2. klinické a laboratorní abnormality (2 a více)

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

3. + izolace GAS z normálně sterilních míst - jistý případ
+ izolace GAS z běžně nesterilních míst - pravděpodobný
případ

záchyt GAS z hemokultur cca v 60% případů

diferenciální diagnóza

stafylokokový syndrom toxického šoku

sepsy jiné etiologie

pneumonie (pneumokoková)

akutní pyelonefritida

meningokoková meningitida

spála

akutní gastroenteritida

břišní tyfus

systémový lupus erythematoses

terapie

rychlá a razantní **terapie šoku**

- tekutiny, vazopresory, orgánová podpora

antibiotika

- **empiricky** **iniciálně širokospektrá ATB** (např.

piperacilin/tazobactam + klindamycin či linezolid)

- cíleně dle kult. **krystalický penicilin + klindamycin**

- při alergii na PNC vankomycin či linezolid nebo karbapenem + klindamycin

chirurgická intervence – debridement a sanace ložiska

klindamycin (2,4-4,8 g/d)

- inhibuje produkci exotoxinů

- inhibuje produkci cytokinů

- inhibuje syntézu M proteinu

> Clin Infect Dis. 2023 Jan 13;76(2):346-350. doi: 10.1093/cid/ciac720.

Should Linezolid Replace Clindamycin as the Adjunctive Antimicrobial of Choice in Group A Streptococcal Necrotizing Soft Tissue Infection and Toxic Shock Syndrome? A Focused Debate

Nicolás Cortés-Penfield ¹, Jonathan H Ryder ¹

Affiliations + expand

PMID: 36056891 DOI: 10.1093/cid/ciac720

Abstract

Group A Streptococcus (GAS) necrotizing soft tissue infections and toxic shock syndrome remain high-mortality conditions. In vitro and animal model data, as well as multiple observational studies, suggest adjunctive clindamycin (ie, given with a beta-lactam) reduces invasive GAS infection mortality by inhibiting exotoxin production. Unfortunately, clindamycin resistance in GAS has been rapidly increasing in the United States since the mid-2010s, although the clinical significance of this remains unclear. Linezolid is a promising alternative adjunctive agent to which US GAS isolates remain near-universally susceptible, with a similar mechanism of action and similar in vitro evidence of GAS virulence factor attenuation. However, the clinical data supporting linezolid's value in severe GAS infections are far more limited. Here the authors review the data and reasoning behind a general preference for clindamycin or linezolid in a focused, pro-con debate format.

IVIG

doplňková terapie snižující mortalitu dle observačních studií
způsob účinku:

- opsonizace bakterií a usnadnění fagocytózy
- neutralizace exotoxinů a M proteinu
- protizánětlivý efekt

v úvodu nemoci, **tam, kde se nedaří šokový stav stabilizovat**
k omezení invazivity chirurgické intervence

dávkovací schémata: 5 dní (2 g/kg úvod a dále 400 mg/kg/den)
3 dny (1 g/kg)

kombinace terapie klindamycinem snižuje mortalitu při
invazivních streptokokových infekcích a tento účinek je zesílen
použitím IVIG – observační studie (Stevens), klinická (Darenberg
2003)

Polyspecific Intravenous Immunoglobulin in Clindamycin-treated Patients With Streptococcal Toxic Shock Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis

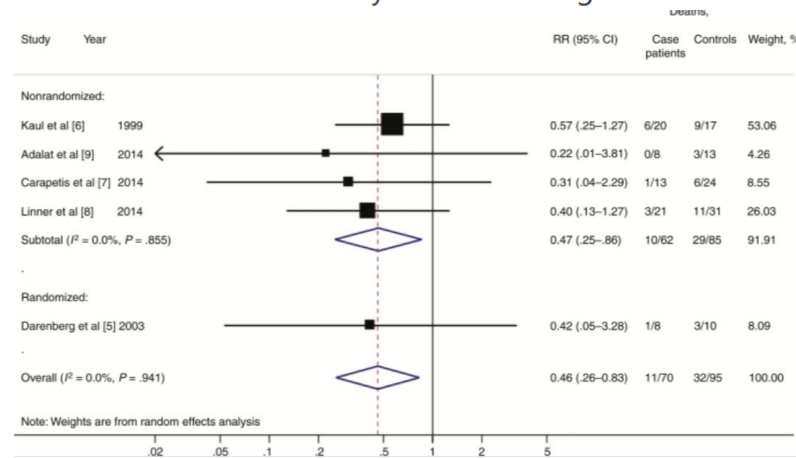
Tom Parks¹, Clare Wilson², Nigel Curtis³, Anna Norrby-Teglund⁴, Shiranee Sriskandan²

Affiliations + expand

PMID: 29788397 PMCID: PMC6186853 DOI: 10.1093/cid/ciy401

Abstract

We evaluated the effect of intravenous immunoglobulin (IVIG) on mortality in clindamycin-treated streptococcal toxic shock syndrome using a meta-analysis. In association with IVIG, mortality fell from 33.7% to 15.7% with remarkable consistency across the single randomized and four nonrandomized studies.



Prognostic factors for streptococcal toxic shock syndrome: systematic review and meta-analysis

Jessica J Bartoszko¹, Zeyad Elias², Paulina Rudziak³, Carson K L Lo⁴, Lehana Thabane^{1 5}, Dominik Mertz^{1 4}, Mark Loeb^{6 7}

Eligibility criteria: Pairs of reviewers independently screened potentially eligible studies of patients with Group A *Streptococcus*-induced STSS that quantified the association between at least one prognostic factor and outcome of interest.

Data extraction and synthesis: We performed random-effects meta-analysis after duplicate data extraction and risk of bias assessments. We rated the certainty of evidence using the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation approach.

Results: One randomised trial and 40 observational studies were eligible (n=1918 patients). We found a statistically significant association between clindamycin treatment and mortality (n=144; OR 0.14, 95% CI 0.06 to 0.37), but the certainty of evidence was low. Within clindamycin-treated STSS patients, we found a statistically significant association between intravenous Ig treatment and mortality (n=188; OR 0.34, 95% CI 0.15 to 0.75), but the certainty of evidence was also low. The odds of mortality may increase in patients ≥ 65 years when compared with patients 18-64 years (n=396; OR 2.37, 95% CI 1.47 to 3.84), but the certainty of evidence was low. We are uncertain whether non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the odds of mortality (n=50; OR 4.14, 95% CI 1.13 to 15.14; very low certainty). Results failed to show a significant association between any other prognostic factor and outcome combination (very low to low certainty evidence) and no studies quantified the association between a prognostic factor and morbidity post-infection in STSS survivors.

Conclusions: Treatment with clindamycin and within clindamycin-treated patients, IVIG, was each significantly associated with mortality, but the certainty of evidence was low. Future research should focus on morbidity post-infection in STSS survivors.

Prospero registration number: CRD42020166961.

závěr



diagnóza StrTSS podhodnocená
nespecifické příznaky v počátku
léčbu šoku zahájit rychle a razantně - zajištění orgánové perfuze
širokospektrou ATB terapii doplnit při podezření o klindamycin
kultivace a cílená ATB terapie
razance chirurgického řešení zdroje
četné komplikace

Děkuji za pozornost

