

Smrtelné případy pneumonie vyvolané kmenem *Staphylococcus aureus* s produkcí Pantonova - Valentinova leukocidinu

Fatal cases of pneumonia caused by Panton-Valentine leukocidin-producing strains of Staphylococcus aureus

Petr Petráš, Jana Kekláková, Emilie Blažková

Souhrn • Summary

Kmeny *Staphylococcus aureus* s produkcí Pantonova - Valentinova leukocidinu (PVL) mohou vyvolat, vedle kožních onemocnění, také život ohrožující abscedující pneumonie. Ve formě sekundární bakteriální infekce následují obvykle po respirační viróze. V článku referujeme o dvou případech velice rychle probíhajících pneumonií s letálním koncem, u nichž byl jako etiologické agens prokázán PVL-pozitivní kmen *S. aureus*.

Panton-Valentine leukocidin (PVL)-producing strains of S. aureus can cause, apart from skin diseases, life-threatening abscessing pneumonia. It often occurs as a secondary bacterial infection that follows a respiratory viral infection. Two case reports are presented of pneumonia with a fulminant course and fatal outcome where a PVL-positive strain of S. aureus was diagnosed as the causative agent.

Klíčová slova: Pantonův - Valentinův leukocidin, *S. aureus*, abscedující pneumonie

Keywords: Panton-Valentine leukocidin, *S. aureus*, abscessing pneumonia

Od začátku letošního roku byly do NRL pro stafylokoky (dále NRL/St) CEM, SZÚ zaslány již dva kmeny *Staphylococcus aureus* produkující Pantonův - Valentinův leukocidin (PVL), které byly příčinou úmrtí pacientů na fulminantně probíhající pneumonii. Tyto toxigenní bakteriální kmeny se pravidelně uplatňují při infekcích kůže nebo měkkých tkání, jako jsou furunkly, kožní abscesy, nekrotické kožní infekce a nehojící se píštěle. Život ohrožující jsou především abscedující pneumonie, které probíhají velice dramaticky a je u nich popisována vysoká smrtnost. Onemocnění jsou často uváděna u zdravých jedinců po prodělané chřipce, nebo jiném virovém respiračním infektu.

První případ byl 47letý, dosud zdravý muž, který „přechodil“ respirační virózu. Jako agens byl post mortem v NRL pro chřipku a nechřipkovou respirační virovou onemocnění diagnostikován virus chřipky B. Muž chodil do zaměstnání, ve čtvrtek 25.1. se u něj začala projevovat zimnice a 27.1. progredovala dušnost. V pondělí 29.1. měl zvýšenou teplotu a vykašlával krvavé sputum. Ve 12:30 byl hospitalizován a hned přijat na jednotku intenzivní péče pro oboustrannou sekundární pneumonii. V 15:21 byl přeložen na oddělení ARO pro akutní respirační selhání s nutností umělé plicní ventilace. Došlo k syndromu multiorganové dysfunkce a velice rychle progredoval šokový stav. Přes veškerou intenzivní terapii došlo v 16:50 k první zástavě oběhu. Pacient byl opakovaně resuscitován, třetí kardiopulmonální resuscitace byla neúspěšná a v 17:37 byl konstatován exitus letalis. Z krvavého sputa byl izolován

S. aureus, u kterého byla v NRL/St dodatečně prokázána schopnost produkovat PVL.

Druhý případ byl 59letý muž (kuřák, etylik, diabetik), hospitalizován pro febrilní a třídenní dušnost v noci 12.2. Dle RTG byla diagnostikována oboustranná pneumonie, podle laboratorních výsledků zaznamenán vzestup zánehtlivých parametrů (CRP = 93mg/l). Hodinu po přijetí došlo ke zhoršení dušnosti (hyposaturace cca 80 %), hypotenzi, pacient začal krvácet z úst. Byla zavedena neinvazivní plicní ventilace. Pacient byl předán na Anesteziologicko-resuscitační kliniku v šokovém stavu, s multiorganovým selháváním. Přes maximální snahu stav progredoval, pacient na terapii nereagoval a v 7:10 došlo k úmrtí. Z tracheálního aspirátu byl izolován *S. aureus*, u kterého byla v NRL/St post mortem prokázána pozitivita na PVL.

PVL-pozitivní kmeny patří k zástupcům rodu *Staphylococcus* způsobujícím nejzávažnější klinické stavy. Podle literárních zdrojů se geny kódující PVL vyskytují asi u 2 % kmenů *S. aureus*, především těch, které se volně šíří v komunitě [1, 2]. Podle amerických zdrojů jsou to hlavně komunitní kmeny meticilin-rezistentní *S. aureus* (CA-MRSA), podle našich zkušeností jsou to i kmeny citlivé (MSSA) [3]. PVL je vysoce účinný cytotoxin, který vytváří v buněčné membráně polymorfonukleáru a makrofágů otvory (v angl. literatuře se označuje „pore-forming“). Dochází k lýze těchto leukocytů a k neschopnosti pacienta účinně se bránit stafylokokové infekci leukocytózou [4].

Často jsou pacienti nějakým způsobem oslabeni, ale bylo prezentováno i několik kazuistik onemocnění mladých, imunokompetentních jedinců, které rychle skončily exitem [5]. V předchorobí bývá popisována respirační viróza. Toxigenní *S. aureus* nasedá na poškozený epitel dolních cest dýchacích, rozvíjí se sekundární pneumonie, dochází ke vzniku abscesů a vzniku empyému. Postupně dochází

Tabulka: Charakteristické klinické a laboratorní projevy infekce, které lze využít pro časnou diagnózu PVL pneumonie (ne všechny bývají současně přítomny)[J. Beneš a kol. *Anest Intenziv Med.* 2010; 21(6): 337–341]

1.	Onemocní spíše mladí a dosud zdraví lidé (včetně kojenců), bez zjevné predispozice.
2.	Choroba velmi rychle progreduje, je nezbytná intenzivní péče.
3.	V klinickém obraze dominuje hypotenze/septický šok anebo těžká pneumonie s narůstající dušností a často hemoptýzou.
4.	Navzdory závažnosti celkového stavu a vysokým hodnotám CRP a PCT zůstává počet leukocytů v krvi normální, nebo je dokonce snížen.
5.	Na RTG plic je patrné víceložiskové nebo oboustranné postižení plicního parenchymu, často s pleurálním výpotkem nebo s rozpady plicní tkáně (kavitace).
6.	V aspirátu odebraném z dolních dýchacích cest je překvapivě málo polymorfonukleárů.
7.	V relevantním materiálu (hemokultury, tracheální či bronchiální aspirát, pleurální punktát) se jako pravděpodobné etiologické agens prokáže <i>S. aureus</i> (nejspíše pomocí PCR nebo mikroskopického nálezu grampozitivních koků ve slulcích).
8.	Nález meticilin-rezistentních stafylokoků u pacientů, kteří přicházejí z komunity a nemají v anamnéze kontakt se zdravotnickým zařízením v poslední době (CA-MRSA).

k rozvoji sepse až k septickému šoku, což progreduje v multiorganové selhávání.

V NRL pro stafylokoky máme od roku 2007 zaznamenáno 18 těžkých případů abscedujících pneumonií (9 mužů, 9 žen), kdy jsme u původce – kmene *S. aureus* – prokázali přítomnost genů kódujících produkci PVL. Pouze 4 z těchto kmenů byly MRSA, ostatní byly k oxacilinu citlivé. U 10 pacientů skončilo onemocnění úmrtím. Věk se pohyboval od 4 měsíců do 69 let. Důležitým zjištěním je roční období, v kterém k začátku onemocnění došlo: ve 12 případech to bylo v zimě, mezi prosincem a březnem, což zřejmě souvisí s častějším výskytem virových respiračních onemocnění [3]. Je možné i další vysvětlení: *S. aureus* běžně kolonizuje nosní sliznici a při dýchání mrazivého vzduchu dochází k jejímu překrvení a následné ischemizaci, což může stafylokokům usnadnit přestup do podslizniční tkáně a dále do krevního řečiště.

Jako lék volby se v těchto případech doporučuje linezolid, který inhibuje syntézu PVL, má dobrý průnik do plicního parenchymu a je účinný i na kmeny MRSA [6]. U většiny přeživších pacientů z našeho souboru bylo toto antibiotikum k terapii použito.

Ve většině případů se jedná o komunitně získané infekce. Zásadním předpokladem k úspěšné léčbě je rychlé rozpoznání této závažné diagnózy prvním ošetřujícím, tj. obvykle praktickým lékařem. Připomínáme proto typické projevy nemoci, jejichž výskyt by měl vést klinika k vyslovení suspekce na toto onemocnění a neodkladnému zahájení účinné terapie – **tabulka** [7]. Důležitou informací je rozpoznání stafylokokové etiologie a zjištění, zda kmen *S. aureus* je pozitivní na PVL. V NRL pro stafylokoky CEM, SZÚ jsme při optimálních podmínkách schopni zjistit tuto vlastnost původce do 4 hodin po dodání kmene na plotně.

Poděkování

Autoři děkují všem kolegům z Nemocnice Tábor a.s., Nemocnice Rudolfa a Stefanie, a.s. v Benešově a brněnské Fakultní nemocnice u sv. Anny za zaslání informací k oběma případům.

LITERATURA

- Holmes A, Ganner M, McGuane S, et al. *S. aureus* isolates carrying Panton-Valentine leucocidin genes in England and Wales – frequency, characterization, and association with clinical disease. *J Clin Microbiol* 2005; 43(5): 2384–2390.
- Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Reviews* 2000; 13(1): 16–34.
- Rájová J, Pantůček R, Petráš P, et al. Necrotizing pneumonia due to clonally diverse *S. aureus* strains producing Panton – Valentine leukocidin: the Czech experience. *Epidemiol Infect* 2016; 144: 507–515.
- Alonzo F, Torres VJ. The bicomponent pore-forming leucocidins of *S. aureus*. *Microb Molecular Bio Rev* 2014; 78: 99–230.
- Gillet Z, et al. Association between *S. aureus* strains carrying gene for Panton – Valentine leucocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002; 359: 753–759.
- Morgan MS. Diagnosis nad treatment of Panton-Valentine (PVL) leucocidin – associated staphylococcal pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 289–296.
- Beneš J, Myslivec O, Laštíková J, et al. Septický šok při fatálně probíhající stafylokokové pneumonii: význam Pantonova – Valentinova leukocidinu – kazuistika. *Anest Intenziv Med* 2010; 21(6): 337–341.

Petr Petráš
Jana Kekláková
Emilie Blažková
NRL pro stafylokoky CEM, SZÚ