

# Menstruální syndrom toxického šoku vyvolaný kmenem *Staphylococcus aureus* s produkcí enterotoxinu H

*Menstrual toxic shock syndrome caused by an enterotoxin H producing strain of Staphylococcus aureus*

Petr Petráš, Lenka Ryšková, Ivana Machová, Petr Prášil

## Souhrn • Summary

Syndrom toxického šoku je závažné multisystémové onemocnění, které je způsobeno především kmeny *Staphylococcus aureus* s produkcí toxinu TSST-1 nebo stafylokokového enterotoxinu. Menstruální forma této infekce je spojena s používáním vaginálních tampónů. V příspěvku stručně prezentujeme průběh onemocnění u 36leté pacientky, u které byl jako původce prokázán kmen *S. aureus* s produkcí enterotoxinu typu H. Jedná se o první zaregistrovaný případ vyvolaný enterotoxinem H v České republice a pravděpodobně i na světě.

*Toxic shock syndrome (TSS) is a serious multisystem disease caused primarily by Staphylococcus aureus strains producing toxic shock syndrome toxin 1 (TSST-1) or staphylococcal enterotoxin. Menstrual TSS is associated with the use of vaginal tampons. A case is reported of a 36-year-old female with TSS caused by an enterotoxin H producing strain of Staphylococcus aureus. It was the first TSS case linked to enterotoxin H to be reported in the Czech Republic, and probably even in the world.*

Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2011; 20(4): 145–147.

**Klíčová slova:** syndrom toxického šoku, menstruální forma STŠ, *Staphylococcus aureus*, enterotoxin H.

**Keywords:** toxic shock syndrome (TSS), menstrual TSS, *Staphylococcus aureus*, enterotoxin H.

Syndrom toxického šoku (STŠ) je život ohrožující multisystémové onemocnění, vyvolané toxinogenními kmeny *Staphylococcus aureus*. Nejčastěji se jedná o producenty toxinu syndromu toxického šoku TSST-1, ale stejné onemocnění mohou vyvolat i kmeny s produkcí stafylokokových enterotoxinů. Dalším etiologickým agens STŠ jsou toxinogenní kmeny *Streptococcus pyogenes*.

Onemocnění je charakterizováno vysokou teplotou, rapidním snížením krevního tlaku, nějakou formou kožní vyrážky (nejčastěji skarlatiniformním exantémem) a odlupováním vrchních vrstev epidermis. Tento klinický marker se objevuje až v rekonvalescenci, asi 2 týdny po prvních příznacích. Má-li být splněna definice případu (Case definition) onemocnění STŠ [1, 2], měly by být přítomny, kromě 4 základních, ještě 3 další z těchto orgánových postižení:

- gastrointestinální trakt: zvracení nebo průjem na začátku nemoci,
- svalstvo: myalgie nebo vzestup kreatininkinázy alespoň na dvojnásobek normální hodnoty,
- sliznice: hyperémie v oblasti pochvy, orofaryngu, spojivek,
- ledviny: sérové hladiny urey nebo kreatininu dosahující alespoň dvojnásobku horní referenční úrovně, nebo pyurie bez příznaků infekce močových cest,
- játra: hladina bilirubinu a transamináz AST nebo ALT alespoň dvojnásobně zvýšená proti normálním hodnotám,

- krev: trombocytopenie  $100\,000/\text{mm}^3$  a nižší,
- CNS: dezorientace nebo porucha vědomí bez ložiskových příznaků, které nejsou vysvětlitelné hypertermií nebo hypotenzí.

V definici případu dle CDC je posledním kritériem negativní výsledek testů na onemocnění s podobnými příznaky (sérologie horečky Skalistých hor, leptospirózy, spalniček, negativní výsledek kultivace likvoru, výtěrů sliznic, hemokultivace – samozřejmě s výjimkou *S. aureus*).

U letálních případů nemusí dojít k deskvamaci.

STŠ má dvě formy: první je spojena s menzes, rizikovými faktory jsou vaginální nosičství toxinogenních kmenů, jistá forma imunitní nedostatečnosti a používání vaginálních tampónů. Druhá, nemenstruální forma může být komplikací jakéhokoliv stafylokokového onemocnění, kdy má kmen *S. aureus* možnost naprodukovat dostatečné množství toxinu. Infekce má pak stejné příznaky jako menstruální STŠ. Podle výsledků NRL pro stafylokoky se nejčastěji jedná o ranné infekce poúrazové, postoperační, pyodermie a popáleniny.

STŠ byl poprvé popsán v roce 1978 pediatrem Toddem [3] u 7 dětí. Následně se velice rychle ukázalo, že je to infekce spojená především s menzes a používáním vaginálních tampónů, zvláště typů s velkou schopností absorpce [4]. Incidence je naštěstí nízká, obvykle se udává 0,5 případu/100 000 osob za rok, resp. 6/100 000 menstruujiících žen za rok [5]. Nicméně se jedná o velmi závažné onemocnění (smrtnost bývá uváděna až 5 %), kdy se musí rychle rozpoznat stafylokoková etiologie a nasadit vhodná terapie. Vzhledem k pestrému spektru příznaků může být klinická diagnostika někdy obtížná. Nejčastěji může dojít k záměně se streptokokovou spálou, kdy je

nasazen penicilin, který je na stafylokoky samozřejmě neúčinný.

V NRL pro stafylokoky se této problematice dlouhodobě věnujeme. Od roku 1983 máme dosud zaznamenáno 155 případů STŠ, z nichž 25 onemocnění skončilo úmrtím.

V souboru je 48 případů menstruační formy STŠ. U všech pacientek bylo v anamnéze zaznamenáno používání vaginálních tampónů. Často se jednalo o vážný průběh, včetně pobytu na jednotce intenzivní péče. Všechny tyto případy dopadly dobře, ve světové literatuře jsou však zaznamenány i letální konce [6]. Jako etiologické agens byly většinou potvrzeny kmeny *S. aureus* s produkcí TSST-1, buď samostatně nebo v kombinaci s některým typem enterotoxinu (44 případů, tj. 92 %). U 4 případů byl původcem kmen *S. aureus* pouze s produkcí enterotoxinu.

V tomto článku prezentujeme krátkou informaci o posledním případě menstruačního STŠ, který jsme v NRL/ST zaznamenali. Jako agens byl potvrzen kmen *S. aureus* – producent enterotoxinu H.

### STRUČNÁ KAZUISTIKA

36letá pacientka, bez zásadní rodinné, osobní, alergologické anamnézy byla přijata na JIP infekční kliniky pro bolesti břicha, febrilie (do 37,5 °C), zvracení (celkem 2x) a pro četné vodnaté stolice (asi 10x). Tyto obtíže trvaly od ranních hodin v den přijetí. Podobné obtíže měl před týdnem syn (který byl vyšetřen se závěrem - virová gastroenteritida). Při přijetí nemocná při vědomí, orientovaná, klinicky hraniční hydratace, krevní tlak 105/60. Laboratorně byla zjištěna vyšší hodnota CRP (58 mmol/l), leukopenie ( $1,38 \times 10^9$ ) a trombocytopenie ( $59 \times 10^9$ ), ostatní základní biochemické parametry byly v normě.

Pacientka byla parenterálně rehydratována a po přijetí již průjmy nebyly zaznamenány, trvaly febrilie 38–39 °C se zimnicemi. Během několika hodin pobytu v nemocničním zařízení se rozvinul generalizovaný makulopapulózní exantém. Bylo vysloveno podezření na syndrom stafylokokového toxického šoku a následně od pacientky zjištěno, že používá menstruační tampóny při aktuálně probíhající menstruaci. Byl odebrán materiál na mikrobiologické vyšetření (hemokultury, stěr z krku a laryngu, rektální výtěr, stolice na virologické vyšetření), včetně stěru z pochvy a vaginálního tampónu. Z důvodu sezónního výskytu chřipky provedeno i PCR vyšetření na chřipku, kdy pro nejasný výsledek (šedá zóna) podán přechodně oseltamivir (Tamflu<sup>TM</sup>). Kontrolní vyšetření PCR na chřipku bylo již jasně negativní a antivirotikum druhý den vysazeno. Při empirické antibiotické terapii klindamycinem a gentamicinem dochází od druhého dne k celkovému klinickému zlepšení stavu a postupnému odeznění exantému. V dalších dnech dochází k poklesu CRP, ale v krevním obraze další výrazný pokles absolutního počtu neutrofilů, který si vyžádal aplikaci granulocyty-stimulujícího faktoru (Neupogen<sup>TM</sup>) s dobrou laboratorní odezvou. Kultivačně zachyt kmen *Staphylococcus aureus* z výtěru z pochvy a menstruačního tampónu s dobrou citlivostí na podávaná antibiotika. Při výše uvedené terapii dochází po 10 dnech

k úzdravě nemocné, která je propuštěna v dobrém stavu do domácí péče. Při ambulantní kontrole nález olupování epidermis na dlaních.

### MIKROBIOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ

Hemokultivační vyšetření (odebrány 3 sady hemokultur pro aerobní i anaerobní kultivaci) byla negativní. Z výtěru krku i laryngu byla zjištěna pouze běžná flóra. V rektálním výtěru také jen běžná flóra (viridující streptokoky, *Streptococcus agalactiae*, *E. coli*, koagulázanegativní stafylokoky), střevní patogeny nebyly prokázány. Negativní byla i virologická vyšetření na rotaviry a adenoviry.

Z moče byl zachycen *S. aureus* ( $10^3$  CFU/ml) a *Streptococcus agalactiae* ( $10^2$  CFU/ml) – hodnoceno jako kontaminace vaginální flórou.

**Ze stěru z pochvy a menstruačního tampónu byl izolován *S. aureus*, citlivý ke všem běžným antistafylokokovým antibiotikům. Kmen byl poslán na zjištění toxigenity do NRL pro stafylokoky, kde byl označen č.NRL 11/272.**

V NRL/ST bylo pomocí reverzní latexové aglutinace zjištěno, že kmen 11/272 neprodukuje TSST-1, ani žádný ze základních enterotoxinů A – D(E) (kity TST-RPLA „Seiken“ a SET-RPLA „Seiken“). **Metodou PCR byla prokázána přítomnost genu *seh*, kódujícího produkci enterotoxinu H.** Geny pro ostatní enterotoxiny (*sea – see, seg, sei – seu*) ani pro TSST-1 (gen *tst*) zjištěny nebyly. Stejně nebyly nalezeny geny *lukS-PV* a *lukF-PV*, kódující Pantonův–Valentinův leukocidin ani *mecA* gen zodpovědný za rezistenci k oxacilinu. V DNA kmene 11/272 byl potvrzen gen *nuc*, kódující produkci termonukleázy, což je jeden z genetických markerů pro kmeny *S. aureus*.

### DISKUSE

Stafylokokový enterotoxin H byl popsán v roce 1995 [7]. Patří do skupiny stafylokokových superantigenů. To jsou bakteriální antigeny, 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. Dochází tak k produkci velkého množství cytokinů (tumor-necrosis faktor, interleukin, gama-interferon ad.) Vedle STŠ a stafylokokových enterotoxikóz se podílejí i na vzniku autoimunitních chorob.

Stafylokokový enterotoxin H byl uveden jako příčina stafylokokové enterotoxikózy v několika publikacích [např.: 8, 9]. V roce 2004 byla zaznamenána menší epidemie v norské mateřské školce. Potravinou, z kterého byly kmeny *S. aureus* s produkcí enterotoxinu H zachyceny, byla bramborová kaše připravená z nepasterizovaného mléka [10]. Také ve Zprávách CEM byl v roce 2005 prezentován klasický průběh alimentární intoxikace po požití balkánského sýra. Ve vzorku potraviny byla zjištěna masivní přítomnost kmene *S. aureus*, u něhož byl prokázán gen kódující produkci enterotoxinu H [11].

Zajímavý článek o přítomnosti genu *seh* u stafylokoků izolovaných z potraviny publikovali brněnští kolegové [12].

**ZÁVĚR**

Syndrom toxického šoku je závažné stafylokokové onemocnění. U menstruační formy je jednoznačně rizikovým faktorem používání vaginálních tampónů. Jen za 4 měsíce letošního roku už máme v NRL/ST registrováno 5 případů, za loňský rok jich bylo 12. Všechny pacientky měly užívání vaginálních tampónů v anamnéze.

V naší literatuře nebyla dosud popsána infekce STŠ vyvolaná kmenem *S. aureus* s produkcí enterotoxinu H a ani pomocí řešeršní služby se nepodařilo najít ve světovém písemnictví případ, kdy by byl agens STŠ uveden *S. aureus* pozitivní na enterotoxin H. Je možné, že se jedná o premiéru světovou.

**LITERATURA**

- Centers for disease control and prevention: case definition for public health surveillance. *Morb Mortal Wkly Rep (MMWR)* 1990; 39: 38–39.
- MedicalCRITERIA.com 2001 : Case Definition of Staphylococcal Toxic Shock Syndrome (TSS); dostupné: [http://www.medicalcriteria.com/criteria/inf\\_tss.htm](http://www.medicalcriteria.com/criteria/inf_tss.htm)
- Todd J, Fishaut M, Kapral F, Welch T. Toxic-shocksyndrome associated with phage-group-I staphylococci. *Lancet* 1978; 2: 1116-1118
- Shands KN, Schmid GP, Dan BB, et al. Toxic-shock syndrome in menstruating women: association with tampon use and *Staphylococcal aureus* and clinical features. *N Engl J Med.* 1980; 303: 1429
- Mašata J, Jedličková A a kol. Infekce v gynekologii a porodnictví, Maxdorf 2004, ISBN 80-7345-038-0.
- 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.
- Su YC, Lee Wong AC. Identification and purification of a new staphylococcal enterotoxin, H. *Applied and Environmental Microbiology.* 1995; 61(4): 1438–1443.
- Chen TR, Chiou CS, Tsen HY. Use of Novel PCR Primers Specific to the Genes of Staphylococcal Enterotoxin G, H, I for the Survey of *Staphylococcus aureus* Strains Isolated From Food-Poisoning Cases and Food Samples in Taiwan. *Int. J. Food Microbiol.* 2004; 92: 189–197.
- Ikeda T, Tamate N, Yamaguchi K, Makino S. Mass Outbreak of Food Poisoning Disease Caused by Small Amounts of Staphylococcal Enterotoxins A and H. *Appl. Environ. Microbiol.* 2005; 71: 2793–2795.
- Loncarevic S, Mathisen T. Characterisation of *Staphylococcus aureus* enterotoxin type H from food outbreak. In: 5th World Congress Foodborne Infections and Intoxications. Berlin 2004; p. 118.
- Pospíšilová M, Karpíšková R. Případ stafylokokové enterotoxikózy vyvolané netradičním toxinem SEH. *Zprávy CEM (SZÚ, Praha)* 2005; 14(2): 84–85.
- Růžičková V, Karpíšková R, Pantůček R, Pospíšilová M, Černíková P, Doškař J. Genotype analysis of enterotoxin H-positive *Staphylococcus aureus* strains isolated from food samples in the Czech Republic. *Int J Food Microbiol.* 2008; 121(1): 60–65.

RNDr. Petr Petráš, CSc.  
Ing. Ivana Machová  
NRL pro stafylokoky SZÚ – CEM  
Praha

MUDr. Lenka Ryšková  
Ústav klinické mikrobiologie  
FN Hradec Králové

MUDr. Petr Prášil, Ph.D.  
Klinika infekčních nemocí  
FN Hradec Králové