

# „Tempus fugit, venit mors” – a streptococcalis toxikus sokk szindrómáról egy eset kapcsán

Szabó Bálint Gergely dr.<sup>1, 2, 3</sup> ■ Kiss Rebeka dr.<sup>3, 4</sup>  
Lénárt Katalin Szidónia dr.<sup>1, 3</sup> ■ Radka Nikolova dr.<sup>5</sup> ■ Kádár Béla dr.<sup>5, 6, 7</sup>

<sup>1</sup>Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Infektológiai Osztály, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola, Budapest

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Infektológus szakorvosképzés, Budapest

<sup>4</sup>Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet, Eger

<sup>5</sup>Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet,

Központi Laboratórium, Mikrobiológiai Profil, Budapest

<sup>6</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Mikrobiológiai Intézet, Budapest

<sup>7</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi mikrobiológus szakorvosképzés, Budapest

A streptococcalis toxikus sokk szindróma hiperakut, életet veszélyeztető betegség, invazív (a leggyakrabban A-, kisebb arányban B-, G- és C-csoportú) *Streptococcus*-fertőzés szövődménye. A bevezető tünetek – láz, influenzára emlékeztető panaszok és a hipotenzió – szegényesek és aspecifikusak. A betegség gyors progressziója és rossz prognózisa miatt a diagnosztika feltétele a gyakran jellegtelen tünettannra (néha csupán láz és sokkállapot) támaszkodó korai klinikai gyanú. Az ellátás hárompillérű – antistreptococcalis terápia (és bizonyos esetekben intravénás immunglobulin) mellett a kórképhez társuló sokszervi elégtelenség intenzív szupportációja, valamint az infektiiv góc radikális sebészi megoldása elengedhetetlen. Közleményünkben infektiiv góc nélküli (primer) *S. pyogenes* bacteriaemiához társuló streptococcalis toxikus sokk szindrómában meghalt betegünk esetét mutatjuk be, és összefoglaljuk a kórképpel kapcsolatos legfőbb irodalmi ismereteket.

Orv Hetil. 2019; 160(48): 1887–1893.

**Kulcsszavak:** *Streptococcus pyogenes*, toxikus sokk szindróma, szuperantigén, fertőzés

## “Tempus fugit, venit mors” – about streptococcal toxic shock syndrome: a case report and mini-review

Streptococcal toxic shock syndrome (STSS) is a hyperacute, life-threatening illness, a complication of invasive streptococcal (mostly group A, rarely groups B, G or C) infection. There is no portal of entry (skin, vagina, pharynx) in nearly half of the STSS cases. The initial signs and symptoms (fever, flu-like complaints, hypotension) are scarce and aspecific, but because of its rapid progression and poor prognosis, early high level of suspicion is necessary. Management has 3 crucial points: initiation of anti-streptococcal regimen (and intravenous immunoglobulin in some cases), aggressive intensive care support of multi-organ failure, and surgical control of the infective source. In this article, we present a case of a patient succumbing to streptococcal toxic shock syndrome which was preceded by primary *S. pyogenes* bacteremia, and review the key points of this potentially fatal disease for practising clinicians.

**Keywords:** *Streptococcus pyogenes*, toxic shock syndrome, superantigen, infection

Szabó BG, Kiss R, Lénárt KSz, Nikolova R, Kádár B. [“Tempus fugit, venit mors” – about streptococcal toxic shock syndrome: a case report and mini-review]. Orv Hetil. 2019; 160(48): 1887–1893.

(Beérkezett: 2019. július 24.; elfogadva: 2019. augusztus 19.)

**Rövidítések**

CDC = (Centers for Disease Control and Prevention) amerikai Járványügyi és Betegségmegelőzési Központ; CK = citokeratin; CRP = C-reaktív protein; CT = (computed tomography) számítógépes tomográfia; DIC = (disseminated intravascular coagulation) disszeminált intravasculáris coagulatio; GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz; HIV = (human immunodeficiency virus) emberi immunhiányt előidéző vírus; IDSA = (Infectious Diseases Society of America) Amerikai Infektológiai Társaság; IVIG = intravénás immunglobulin; LDH = laktátdehidrogenáz; NE = nemzetközi egység; NSAID = (nonsteroidal antiinflammatory drug) nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-láncreakció; SBO = sürgősségi betegellátó osztály; STSS = (streptococcal toxic shock syndrome) streptococcalis toxikus sokk szindróma; TSS = (toxic shock syndrome) toxikus sokk szindróma

Hazánkban kevés számú, baktérium által okozott fertőzés képes hiperakut kezdettel és kórlefelgyással, vagyis ≤24 óra alatt immunkompetens egyént a halálához vezetni. A gyakoribb kórképek közé a *Neisseria meningitidis* és a *Streptococcus pneumoniae* által előidézett invazív betegségek, a *Leptospira interrogans* okozta leptospirosis, valamint a *Staphylococcus aureus* vagy a *Streptococcus pyogenes* által okozott invazív kórképek és toxikus sokk szindrómák tartoznak [1].

A streptococcalis toxikus sokk szindróma (STSS) olyan, toxin mediálta kórállapot, mely önálló entitásként vagy invazív *S. pyogenes*-fertőzések komplikációjaként lép fel, és rövid idő alatt sokszervi elégtelenséghez vezethet. Az első esetsorozatot 1987-ben közölték „toxikus sokkszerű szindróma” néven, mivel klinikai lefolyása hasonlított az akkoriban már ismert staphylococcalis toxikus sokk szindrómáéhoz, de a kórokozó eltérőnek bizonyult [2].

A STSS kimenetelét a *S. pyogenes* virulenciája, az immunrendszert hiperaktiváló streptococcalis exotoxinok és az egyéb bakteriális exoenzimek jelenléte, valamint a gazdaszervezet antiinfektív válaszkészségének kölcsönhatása határozza meg. Korai intenzív osztályos ellátás, valamint azonosítható góc esetén agresszív sebészeti intervenció nélkül a kórkép mortalitása még adekvát antibiotikumterápia mellett is magas [3]. A közleményben bemutatjuk egy STSS-ben elhunyt betegünk kórtörténetét, valamint röviden áttekintjük a témakörrel kapcsolatos legfőbb tudnivalókat.

**Esetbemutató**

A 63 éves, essentialis hypertonia miatt kezelt férfi beteg egy októberi hétvégén, hajnalban hidegrázás, majd 40 °C-os láz és hasmenéses székürítés ébresztette álmából. A területi illetékességű sürgősségi betegellátó osztályon (SBO) jelentkezett, ahonnan akut bakteriális gastroenteritis iránydiagnózisával centrumunkba irányították. Az asztalosként dolgozó beteg rendezett lakókörülmé-

nyek között élt feleségével, környezetében hasonló betegségben szenvedőről nem tudott. Felderíthető állatexpozíció vagy gyermekkontakt nem volt, kórházban nem feküdt. A betegsége előtti hetekben többször ment a lakhelyéhez közeli tóhoz horgászni, és hobbiszinten tevékenykedett konyhakertjében. Az alkohol, dohánytermék és drog használatát negálta.

A sürgősségi osztályon a fizikális vizsgálat során magas lázat (39,5 °C), mérsékelt hipotenziót (110/60 Hgmm), diffúz hasi nyomásérzékenységet rögzítettek. Laboratóriumi vizsgálata kismértékű leukocytosist, thrombopeniát, hypocalcaemiát, azotaemiát és CRP-elevációt igazolt (1. táblázat). Kétirányú mellkasi és natív hasi röntgenfelvétel, valamint hasi ultrahangvizsgálat készült negatív eredménnyel. Mikrobiológiai vizsgálatot nem kezdeményeztek. A SBO-n a beteg parenteralis folyadék- és ionpótlásban, intravénás lázcsillapításban és görcsoldó kezelésben részesült. Átvételéig számos alkalommal ürített híg, normochol székleteket, ez osztályunkon is folytatód-

1. táblázat | A beteg laboreltérései a sürgősségi osztályon és kontrollvizsgálatkor

Laborparaméter	Normáltartomány	Értékek a SBO-n <sup>1</sup>	Értékek az osztályon <sup>2</sup>
Fehérvérszám (×10 <sup>9</sup> /l)	5–10	12,1	1,91
Hemoglobin (g/l)	125–175	145	157
Vérlemezkeszám (×10 <sup>9</sup> /l)	150–400	97	34
Nátrium (mmol/l)	135–145	138	139
Kálium (mmol/l)	3,5–5,1	4,6	4,2
Kalcium (mmol/l)	2,2–2,6	1,93	1,88
GOT (IU/l)	5–55	52	149
GPT (IU/l)	5–55	48	76
GGT (IU/l)	6–60	72	92
ALP (IU/l)	95–364	98	106
LDH (IU/l)	153–463	325	847
CK (IU/l)	15–170	n.a.	2594
Karbamid (mmol/l)	3,5–10	12	23
Kreatinin (µmol/l)	90–120	180	279
CRP (mg/l)	<10	37	436
Prokalcitonin (ng/ml)	0,05–0,5	n.a.	139
Laktát (mmol/l)	0,5–2	n.a.	10,8
Vércukor (mmol/l)	3,5–5,5	4,6	8,6
INR (dimenzió nélkül)	0,8–1,2	n.a.	1,72
aPTI (s)	35–45	n.a.	62

<sup>1</sup>A panaszok kezdete után kb. 4 órával készült laboreredmény.

<sup>2</sup>A panaszok kezdete után kb. 12 órával készült laboreredmény.

ALP = alkalikus foszfatáz; aPTI = aktivált parciális tromboplastinidő; CK = kreatin-kináz; CRP = C-reaktív protein; GGT = gamma-glutamil-transzferáz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; INR = véralkalémia; LDH = laktátdehidrogenáz; n.a. = nincs adat; SBO = sürgősségi betegellátó osztály

dott. Hányinger, hányás nem jelentkezett. Az átvevő intézetben az ügyeletes orvos ismételt fizikális vizsgálat során normotenzív állapotot talált, a hasi nyomásérzékenység és a láz középmagas szinten perzisztált (38,3 °C), valamint új tünetként palpációval provokálható enyhe, alsó végtagi, proximális izomfájdalmat talált. A beteg a közérzetét javulónak mondta. Az elfogadható általános állapotra való tekintettel az áthelyezéskor feltüntetett akut bakteriális gastroenteritis diagnózisával egyetértve folytattuk a folyadék- és ionpótlást, antipiretikummal, spazmolitikummal kiegészítve. Obszervációnk kezdetekor, láz alatt hemokultúrákat, széklektenyésztést kezdeményeztünk, valamint a beteg laboratóriumi vizsgálatait ismételtük. A vérminta a laboratórium értesítése alapján hemolizált. A beteg összességében kielégítő, stabil állapota alapján az ismételt vérvételtől eltekintettünk.

Az átvételt követő 6 órában az alkalmazott terápia mellett a beteg közérzete tovább javult, testhőmérséklete 37,6 °C-ig csillapodott, bár hasmenése és izomfájdalma nem szűnt. Az ismételt orvosi vizit során új tünetként a beteg által nem észlelt kétoldali conjunctivalis belövelltséget, tachycardia nélküli mérsékelt vérnyomáscsökkenést (110/60 Hgmm) rögzítettek. A következő órában a betegnél szótalálási nehézséggel, parciális dezorientáltsággal kísért tudatzavar lépett fel a vigilitas megtartottsága mellett, egyéb neurológiai eltérés nélkül. A korábban jelzett izomfájdalomnak megfelelő lokalizációban halvány, szimmetrikus bőrpír jelentkezett, behatolási kapu nem vált láthatóvá. A diagnózist újraértékelve ismeretlen fókuszú szepszist véleményeztünk, a laboratóriumi vizsgálatokat sürgősséggel megismételtük; a parenteralis folyadékpótlást nagy volumenű krisztalloid-, majd zselatinoldat bevezetésével folytattuk, empirikusan ceftriaxonkezelést indítottunk, s hólyagkatétert vezetünk fel. Az addig megismert epidemiológiai és klinikai adatok alapján elsősorban a leptospirosis és a fulmináns Gram-negatív szepszis, az invazív *Salmonella*-betegség lehetősége merült fel. A leletek ekkor már sokszervi elégtelenségnek megfelelő eltéréseket tükröztek (1. táblázat). Terápiánk ellenére a beteg állapota rohamosan romlott, hipotenziója fokozódott, tachycardia és nehézlégzés alakult ki, tudati hozzáférhetősége csökkent. Az intenzív osztályos konzílium az instabil hemodinamika és légzésmechanika miatt az azonnali átvétel mellett döntött. Helyszíni szedációt és endotrachealis intubációt követően a beteget intenzív osztályunkra helyeztük, ahol gépi lélegeztetést, presszoramin-terápiát kezdtek, és antiinfektív kezelését meropenemmel egészítették ki. Az intenzív terápiás törekvések ellenére a beteg a sürgősségi osztályos ellátásától számítva 12 óra alatt elhunyt.

Másnap délután a beteg valamennyi, osztályunkon levett hemokultúrájának kenetében Gram-pozitív rövid coccusláncokat láttak. A baktériumot később *S. pyogenes*-ként identifikálták. Az intenzív osztályon megismételt hemokultúrái nem jeleztek, később sterilnek adták ki őket. Rutin-széklektenyésztése a leggyakoribb enteropatógenek (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*

sp.) irányában negatív lett. A beteg sectiója során a lezajlott szepszisnek megfelelően megfigyelhető makroszkópos szervek eltéréseit találtak. A *S. pyogenes*-törzset az Országos Epidemiológiai Központba továbbították, ahol génspecifikus PCR-vizsgálattal az izolátum pirogén exotoxin C (*speC*)-termelőnek bizonyult.

## Megbeszélés

### Az eset diszkussziója

A beteget a klinikai és a mikrobiológiai adatok alapján toxikus sokk szindrómával szövődő primer *S. pyogenes* bacteriaemiában veszítettük el. A Gram-pozitív, aerob coccusok közé tartozó baktérium számos virulenciafaktort termelhet, ezek felelnek a magas szintű humán patogenesisért (2. táblázat). A pirogén exotoxin C és A a baktériumra specifikus ún. szuperantigén, a toxikus sokk szindróma patogenezisének kulcsmolekulája. Megjegyzendő, hogy nem minden *S. pyogenes*-törzs képes szuperantigének szintézisére vagy felszabadítására. A szuperantigének *in vivo* szintézise polyclonalis lymphocyaaktivációhoz, következményes proinflammatoricus citokinviharhoz, ez pedig többszervi elégtelenséghez, halálhoz

2. táblázat | A *Streptococcus pyogenes* legfőbb virulenciafaktorai

A virulenciafaktor elhelyezkedése	Virulenciafaktor	A virulenciafaktor funkciója
Sejtfelszínhez kötött	Bakteriális tok	A fagocitózis gátlása
	M-protein	Opszonizáció, fagocitózis gátlása
	F-protein	Sejtdhézió
	Lipoteikolsav	Sejtdhézió, TLR-dependens sejttaktiváció
	Adhezinek	Sejtdhézió
Exoenzim	C5a peptidáz	Neutrofilek kemotaxisának gátlása a C5a bontásával
	Sztreptokináz	Plazminogénaktivátor
	Sztreptodornáz	DNáz, a neutrofil extracelluláris csapdák bontása
	Hialuronidáz	A kötőszöveti hialuronsav bontása
Exotoxin	Kemokin-proteázok	Neutrofilek kemotaxisának gátlása az IL8 bontásával
	Sztreptolizinek (O, S)	Hemolízis, neutrofilek és thrombocyták károsítása
	Pirogén exotoxin A	Szuperantigén, a TSS klinikumáért felel
	Pirogén exotoxin B	Szuperantigén, a skarlát klinikumáért felel
	Pirogén exotoxin C	Szuperantigén, a TSS klinikumáért felel

TLR = Toll-szerű receptor; TSS = toxikus sokk szindróma

vezet. A betegség gyors lefolyását *Horatius* klasszikus szavaival jellemezhetjük a legjobban: „*tempus fugit, venit mors*”, vagyis „gyorsan telik az idő, észre sem vesszük, és már itt a halál”.

Betegünk esetében differenciáldiagnosztikai szempontból elsősorban a leptospirosis, illetve a Gram-negatív szepszis lehetősége merült fel. A leptospirosis gyanúját látszott erősíteni a pozitív expozíciós anamnézis (horgászás állóvízben, illetve annak közelében), a típusos lappangási idő (10–21 nap), a hirtelen kezdetű, hidegrázással kísért magas láz, a kifejezett izomfájdalom, a hasi tünetek dominanciája, valamint a kétoldali conjunctivitis. A leptospirosis diagnózisa ellen szólhat a pár óra alatt kialakult delírium, valamint a fejfájás hiánya. A gastrointestinalis tünetek dominanciája és a közösségi kezdet alapján Gram-negatív – elsősorban *Salmonella* sp. okozta – szepszis és invázió mellett szólt volna a hipotonizáló-dás gyors üteme, az akut légzési elégtelenség kialakulása; a Gram-negatív véráram-infekció ellen hozható fel az erre hajlamosító tényezők hiánya (például agg életkor, diabetes mellitus, máj- vagy veselégtelenség, poszttranszplantációs vagy súlyos immunszupprimált állapot, HIV-fertőzés stb.).

A pontos diagnózist a STSS-re jellemző bőrlaesio korai hiánya, valamint a nem észrevehető fertőzési kapu késleltethette. Az utóbbi lehetett a munkavégzés vagy kertészkedés során szerzett mikrotrauma. További tanulság, hogy az első vérvizsgálat leletét „hemolizált minta”-ként adta ki a labor, mely a keringő bakteriális hemolizinek szerepére is utalhat, mivel ezek jelenléte a vérben *in vitro* értékelhetetlenné teszi a mintát. A hatékony antistreptococcalis kezelés megkezdése után ismételt hemokultúrák sterilnek bizonyultak, a bacteriaemia egy dózis antibiotikum után megszűnt. Ezt a jelenséget és a betegség klinikai progresszióját az antibiotikummal nem befolyásolható toxinhatás magyarázza.

### A STSS epidemiológiai jellemzői és klinikai képe

A STSS ritka betegség, mely minden életkorban előfordulhat. Jellemzően sporadikus megjelenésű, de leírtak járványszerű esethalmozódásokat bölcsődékben, családokban és idősotthonokban is. Egy prospektív, európai populációs szintű adatokat feldolgozó vizsgálat eredményei szerint az invazív *S. pyogenes*-fertőzés becsült incidenciája évi 3/100 000 lakos körüli [4]. A STSS origója lehet akut tonsillopharyngitis, bőr-lágyrész infekció, valamint *post partum* endometritis is; az esetek egyharmada invazív betegséghez kötődik. Bőr-lágyrész érintettség intakt szövetben, műtéti sebinfekció vagy trauma talaján is felléphet. Irodalmi adatok alapján az esetek 50%-ában a primer fertőzési kapu klinikailag nem igazolódik, ebbe a csoportba típusosan a 40–60 éves, korábban egészséges férfi betegek tartoznak. Az invazív *S. pyogenes*-betegségre és különösképpen a STSS-re rizikóállapotot jelent a krónikus alkoholfogyasztás és májbetegség, a súlyos immunszupprimált állapotok, az intravénás droghaszná-

lat, a cellulitisszel szövődött varicella, a cukorbetegség és a szülés. Nem egyértelmű az ok-okozati kapcsolat a STSS és a nemszteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) szedése között, de feltehetően az immunrendszert érintő pleiotrop hatásuk miatt ezek a gyógyszerek hozzájárulhatnak a kórállapot kialakulásához és progressziójához [5, 6].

A STSS korai jellegzetességei látványhoz viszonyított aránytalanul nagy, spontán vagy allodyniás<sup>1</sup> lágszöveti és izomfájdalom (hyperalgesia) és a diffúzzá váló macularis bőrpír, bár az utóbbi hozzávetőleg csak minden tizedik betegnél jelenik meg (3. táblázat). Az erős fájdalom kiterjedése meghaladja a szemmel látható bőrelváltozás terjedelmét. A korai tüneteket influenzaszerű panaszok (fejfájás, kifejezett gyengeség) vezethetik be. A bőrérzettség mindig felveti a mélyszövetekben kezdődő vagy zajló invázió (myositis, nekrotizáló fasciitis) lehetőségét is. A betegség előrehaladásával hidegrázással kísért magas láz és aspecifikus gastrointestinalis tünetek (hányinger–hányás, hasmenés, hasi fájdalom) mutatkoznak. A STSS végstádiumát jelentő többszervi elégtelenség része az akár hirtelen kezdetű hipotenzio és légzési distressz, tudatzavar, akut vese- és májelégtelenség, coagulopathia és esetleg a lágyrész-nekrózis kialakulása. Az invazív streptococcalis betegségek dinamikája miatt az egyes klinikai entitások egymásba progrediálhatnak, így például a STSS kezeletlenül nekrotizáló fasciitisbe mehet át [3, 7, 8].

### A STSS diagnosztikája

A kezdeti fizikális és laboratóriumi vizsgálati eredmények gyakran nem orientálják kellően a vizsgáló orvost, a status a kórlefolyás elején olykor csak ennyi: láz és hipotenzio. A STSS diagnózisának megállapításához a Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2010-ben megújított kritériumrendszerét érdemes használni (3. táblázat). Ennek alapján valószínű STSS-ről beszélünk, ha a kritériumok alapján a klinikai esetdefiníció teljesül, az eltérések háttérben más etiológia nem igazolódik, és nem steril helyről vett mintából *S. pyogenes* izolálható. Igazolt STSS-ről beszélhetünk, ha a klinikai esetdefiníció teljesül, és fiziológiásan steril helyről származó mintából *S. pyogenes* tenyészik. Hemokultúrák – és a klinikum által vezérelten – egyéb releváns mikrobiológiai minták (például bőrlaesio, sebkörnyék, mélyszövet, ascites, pleuralis fluidum, synovium, vizelet, torokváladék, lochia, hüvelyváladék stb.) vétele tehát kötelező, a laboratóriumi kéréslapon fontos a STSS gyanújának feltüntetése. A *S. pyogenes* (A-csoportú *Streptococcus*) mellett ritkán a B-, C- és G-csoportú *Streptococcusok* is képesek STSS kiváltására, az etiológiai háttér pusztán a klinikai kép alapján biztonsággal nem differenciálható. Az esetek mindegy 50%-ában a hemokultúrák 24 órán

<sup>1</sup> Nem fájdalmas taktilis ingerre bekövetkező kóros fájdalomérzet.

**3. táblázat** | A streptococcalis toxikus sokk szindróma alarmírózó klinikai jelei, valamint a Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2010-ben megújított felnőttkori diagnosztikus kritériumai és esetklasszifikációja

STSS-re alarmírózó klinikai jelek	
Megelőző penetráló légyszöveti trauma, műtét vagy NSAID-használat	
Hirtelen kezdetű magas láz, hidegrázás	
Hasi panaszok (hányás, hasmenés, hasi fájdalom)	
Aránytalanul nagy vagy aloldyniás légyszöveti fájdalom	
Generalizált bőrkiütés jelenléte	
Bőr-lágyrész infekció klinikai jelei	
Akut kezdetű, progresszív többszervi elégtelenség	
Diagnosztikus kritériumok (CDC, 2010)	
I. Klinikai kritériumok (az 1–2. pontoknak egyszerre kell teljesülniük)	
1. Artériás hipotenzió	Szisztolés vérnyomás $\leq 90$ Hgmm
2. Többszervi elégtelenség (min. 2): Akut légzési distressz szindróma	Progresszív légúti tünetekkel, diffúz kétoldali tüdőinfiltrátumokkal és hypoxaemiával ( $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ Hgmm) járó akut (noxától számított 1 héten belül) állapot, szívelégtelenség vagy diffúz kapillárisleak hiányában
Májérintettség	A normáltartomány felső határánál vagy ismert májbetegség esetén a kiindulási értékhez képest $\geq 2\times$ magasabb szérumszint GPT-, GOT- vagy -összbilirubinszint
Veseérintettség	$\geq 177 \mu\text{mol/l}$ -nél vagy ismert vesebetegség esetén a kiindulási értékhez képest $\geq 2\times$ magasabb szérumszint kreatininszint
Coagulopathia	Vérlemezkeszám $\leq 100 \times 10^9/l$ vagy DIC-nek megfelelő alvadási paraméterek (spontán prolongált alvadási idő, alacsony fibrinogénszint, magas D-dimer-szint)
Generalizált bőrkiütés	Erythemás, apró, konfluációs hajlamot mutató, nem viszkető, nem fájdalmas maculák. A túlélőkben később tenyéri-talpi hámlás jöhet létre
Légyszöveti nekrozis	Lividen diszkolorált, bullosus vagy nonbullosus elhalás
II. Laborkritérium	
<i>Streptococcus pyogenes</i> izolálása	Steril vagy nem steril helyről származó klinikai mintából
Esetklasszifikáció (CDC, 2010)	
Valószínű	A fenti kritériumok alapján a klinikai esetdefiníció teljesül, az eltérések hátterében más etiológia nem igazolódik, és fiziológiásan <u>nem steril</u> helyről származó klinikai mintából <i>S. pyogenes</i> izolálható
Igazolt	A fenti kritériumok alapján a klinikai esetdefiníció teljesül, az eltérések hátterében más etiológia nem igazolódik, és fiziológiásan <u>steril</u> helyről származó klinikai mintából <i>S. pyogenes</i> izolálható

CDC = amerikai Járványügyi és Betegségmegelőzési Központ; DIC = disszeminált intravasculáris coagulatio; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; NSAID = nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer; STSS = streptococcalis toxikus sokk szindróma

belül pozitívvá válnak. A gyorsdiagnosztikát a fertőzési kapuból vagy intraoperatíven, mélyszöveti mintából, vagy gennyből készített kenet Gram szerinti festése és értékelése segítheti elő [9].

A STSS-re jellemző laboratóriumi eltérések – ahogy esetünkben is láthattuk – a klinikai stádiumtól függően alakulnak. A kezdeti fázist balra tolt leukocytosis és hemokoncentráció jellemzi, korai jel a folyadékvesztéshez képest aránytalanul nagy mértékű azotaemia. A folyamat előrehaladásával leukothrombopenia és anaemia, a gyulladásos paraméterek (CRP, prokalcitonin) és a szövetszételést jelző nekroenzimek (CK, LDH, GOT) extrém emelkedése detektálható. A reaktív hypocalcaemiát a szövetekből felszabaduló és a keringésbe kerülő foszfát-túlsúly magyarázza. Előrehaladó szervi hipoperfúziót jelez a laktacidózis. A coagulopathia disszeminált intravasculáris coagulatio (DIC) felel meg (megnyúlt spontán alvadási idő, alacsony fibrinogénszint). A fertőzés klinikai fókuszának bizonyítására, illetve a lágyrész-gyulladás eredetére a MR és a CT az elsőként választandó képalkotó modalitások. Bőr-lágyrész eredetű infekció kiterjedtségének, mélységének vizsgálatára – különösképpen nekrotizáló fasciitis esetén – a MR szenzitívebb, de aspecifikusabb, mint a CT. Fasciitisre pathognomikus radiomorfológiai eltérés lehet zsírelnyomásos, T<sub>2</sub>-súlyozott MR-felvételen a megvastagodott, hiperintenzív fascia [10]. A lágyrész-ultrahang előnye a CT/MR-rel szemben, hogy ágy mellett is elvégezhető, és korlátlanul ismételt. Hátránya, hogy kevésbé szenzitív, és gyenge prediktív értékű a mélyégi kiterjedésre nézve. A túl korán készített képalkotó vizsgálatok valamennyi modalitás esetén fals negatívak lehetnek. Fontos megjegyezni, hogy instabil beteg esetén, amennyiben a fizikális vizsgálat, a laboreltérések és a radiológiai eredmények nem egybehangzóak, a sebészeti intervenciónak késlekedés nélkül meg kell történnie, akár az elváltozás látványa alapján. Ezen esetekben a műtéti exploráció egyszerre diagnosztikus és terápiás értékű [3].

### A STSS terápiája

A STSS rossz prognózisát a klinikumra és a laboreltérésekre alapozott korai gyanú javíthatja. A betegség ellátása interdiszciplináris, sürgősségi és intenzív terápiás orvosok, sebészek, radiológusok, infektológusok és mikrobiológusok részvételével. Korai gyanú esetén azonnal nagy volumenű krisztalloidoldat pótlását kell megkezdeni (25–30 ml/ttkg/h). A specifikus terápia pilléreit a hatékony antistreptococcalis antibiotikum indítása mellett a rapid góctalanítás (klinikailag igazolható fókusz jelenlétében), illetve a sokszervi elégtelenség jeleit mutató beteg intenzív osztályra történő korai átvétele, monitorizálása és szupportációja adja.

Napjainkban valamennyi *S. pyogenes*-izolátum *in vitro* teljes penicillinérzékenységet mutat, a STSS első vonalbeli antibiotikumterápiája így intravénás (iv.) penicillin

G, javasolt dózisa 4 millió nemzetközi egység (NE) 4 óránként (vagyis 24 millió NE/nap). Penicillin G elérhetlensége esetén iv. ampicillin is adható  $4 \times 3$  g dózisban. A *S. pyogenes* nem termel béta-laktamázt, ezért enzimgátlót is tartalmazó béta-laktám-gyógyszerkombináció (például amoxicillin–klavulánsav, ampicillin–szulbaktám stb.) adása nem indokolt (és káros is lehet). Amennyiben a klinikum alapján a kórképet nem lehet a *S. aureus* okozta TSS-től elkülöníteni, a mikrobiológiai leletek beérkeztéig iv. cefazolin adása javasolt  $3 \times 2$  g dózisban. A béta-laktám antibiotikummal kombinációban  $3 \times 900$  mg dózisban iv. klindamicint szükséges indítani. A klindamicin feltehetően gátolja a bakteriális fehérje- (így: toxin)termelést, addicionális hatékonyságát állatmodellekben és klinikai vizsgálatokban is igazolták [11, 12]. Szerepe fontos még a bakteriális inoculumefektusnak, vagyis a béta-laktámok nagy koncentrációjú, ritkán osztódó baktérium jelenlétében megfigyelhető relatív hatáscsökkenésének áttörésében (főleg nekrotizáló lágyrész-infekciók esetén). Az antibiotikumterápia optimális időtartama kérdéses, kevés evidencia szól a legtöbbször alkalmazott 14 napos kezelés mellett. A terápia hosszának meghatározásában valószínűleg fontosabb szerepe van a reoperációk szükségességének, valamint a folyamatos klinikai újraértékelésnek és a stabilitás elérésének.

A terápia második pillérét a korai és agresszív sebészi ellátás jelenti, mely nekrotizáló fasciitis vagy myositis esetén elősegíti a sokkos beteg stabilizálását, és megmentheti az érintett végtag és a beteg életét. Hangsúlyozzuk, hogy az antibiotikumterápia önmagában kevés a STSS meggyógyítására, mivel az antibiotikumok penetrációja az avascularis szöveti nekrozisba elégtelen. A sebészi feltárás diagnosztikus jelentőségét az adja, hogy a mélyszöveti és fasciaérintettség vizuálisan kontrollálható, és pozitív esetén nagy mennyiségű mikrobiológiai és hisztopatológiai minta nyerhető. A sebészi feltárás egyúttal terápiás is, hiszen a fasciaterék megnyitásával a mélyszövetek nyomása csökkenthető, a fascia alatti izmok életképessége ellenőrizhető, és a devitalizált szövetek széles szegéllyel eltávolíthatók. Az esetek jelentős hányadában további reoperáció(k)ra kerülhet sor [3]. A sokszervi elégtelenség kontrolljának másik klinikai eszköze a korai intenzív terápiás konzílium és áthelyezés. A sokkos beteg ellátása során invazív hemodinamikai monitorizálás, vazopresszor- és inotrop szupportáció, gépi lélegeztetés és vesepótló kezelés válhat szükségessé [7, 13].

Bár ismert, hogy a streptococcalis M-proteinek és exotoxinok ellen termelt neutralizáló antitestek alacsony titerű jelenléte az invazív *S. pyogenes*-betegség gyakoribb előfordulásával korrelál, az intravénás immunglobulin (IVIG) adjuváns pótlása STSS-ben nem hozta meg a várt terápiás áttörést [14]. Két randomizált, placebo-kontrollált, kettős vak klinikai vizsgálat eredményei alapján felmerült, hogy az IVIG-et kapó betegek kis hányadánál a sokszervi elégtelenség gyorsabban szűnik, azonban egy-

értelmű túlélési előny vagy hosszú távú funkcionális statusjavulás nem volt igazolható [15, 16]. Az Infectious Diseases Society of America (IDSA) ajánlása alapján további vizsgálatok szükségesek az IVIG hatékonyságának igazolására ebben az indikációban [17]. Ezek alapján STSS-ben jelenleg az IVIG rutinszerű alkalmazása nem ajánlható, de súlyos állapotú betegeknek esetleg adjuvánsként adható.

Összefoglalva: A STSS magas arányú morbiditásán és mortalitásán sebészileg eradikálható góc esetén a beavatkozás azonnali elvégzése, a maximális dózisu kombinált parenterális antibiotikumterápia és intenzív osztályos ellátás javíthat.

### A STSS prognózisa és prevenciója

A STSS rövid és hosszú távú prognózisa – az invazív *S. pyogenes*-betegségeken belül – kifejezetten rossz. Irodalmi adatok alapján az adekvát és gyors ellátás ellenére a kórházi mortalitás 30–70% körül is mozoghat. A korai halálozás legfőbb rizikófaktorai: a beteg életkora, komorbiditásainak száma és súlyossága, a lágyrész-nekrozis mélysége/kiterjedtsége, valamint a diagnózisig eltelt idő. A betegség kritikus szakaszát túléltek körében az amputáció és a lágyrész-deficitek ellátását célzó további rekonstruktív beavatkozások jelentenek súlyos betegségeket. Késői szövődmenyként számíthatunk a veseelégtelenség fixációjára, a cardialis és a légzési status további romlására is [18].

A *S. pyogenes* ellen vakcinát egyelőre nem sikerült kifejleszteni. Mivel az indexesettel egy háztartásban élő kontaktjai körében a szekunder fellépő betegség rizikója több százszoros az átlagpopulációhoz viszonyítva, bizonyos személyek posztexpoziációs kemoprofilaxisban részesíthetők, az eljárás hatékonysága azonban kérdéses. A CDC ajánlása szerint a kontaktust követő 7 napon belül kemoprofilaxis adható az indexbeteggel a STSS kezdete előtt 7, illetve az effektív antibiotikumterápia megkezdését követő 1 nappal, minimum 24 órája egy háztartásban tartózkodó magas rizikójú kontaktszemélyeknek. Egészségügyi dolgozó akkor tekinthető kontaktnak, ha a hatékony antibiotikumterápia indítása előtti 24 órában a beteg légúti váladékával magas rizikójú expoziációja történt (endotrachealis intubáció, légúti szekrétaleszívása). Más közeli kontaktok (például kollégiumi szobatárs) körében profilaxis adása nem, csak 30 napos tünetobszerváció szükséges. Felnőtteknél orális kemoprofilaxisra használható penicillin V (napi  $4 \times 250$  mg) vagy cefalexin (napi  $2 \times 1$  g), ismert allergia esetén pedig klindamicin (napi  $3 \times 900$  mg) 10 napig [19].

### Következtetés

A streptococcalis toxikus sokk szindróma (STSS) jellemzően a *Streptococcus pyogenes* szuperantigénjei és toxinjai által okozott hiperakut, életet veszélyeztető többszervi érintettséggel járó betegség. Eredményes terápiájának

alapját a korai felismerés adja: a lázzal, légyszív-fájdalommal, scarlatiniform kiütéssel (erythroderma) járó progresszív légzési-keringési elégtelenség hátterében mindig merüljön fel a TSS lehetősége is. Amennyiben klinikai vagy képkeltő vizsgálattal behatolási kapu és fertőzéses góc igazolódik, a haladéktalan sebészi beavatkozás elengedhetetlen a túlélés esélyének növeléséhez. Az intenzív osztályos támogató kezelés után a kezelés harmadik pillére a hatékony antibiotikumterápia bevezetése, esetleg intravénás immunglobulin-kiegészítéssel. A kórkép mortalitása még gyors klinikai és intenzív terápiás intervenció esetén is 30–70% közötti; a túlélők körében a maradványtünetek súlyosak lehetnek.

*Anyagi támogatás:* Sz. B. G.: Az EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009 jelzésű Kiegészítő Kutatási Kiválósági PhD Ösztöndíjban, valamint az NTP-NFTÖ-B-18 jelzésű Nemzet Fiatal Tehetségeiért Ösztöndíjban részesült. Az ösztöndíjakat megítélő szervek az eset kiválasztásában, a kézirat előkészítésében és beküldésében semmilyen formában nem vettek részt.

*Szerzői munkamegosztás:* Sz. B. G.: Az eset prezentációja, irodalmazás, az összefoglaló szövegezése. K. R.: Nyelvi lektorálás, irodalmazás, az összefoglaló szövegezése. L. K. Sz.: Nyelvi lektorálás, irodalmazás. N. R.: A kórokozó izolálása és azonosítása. K. B.: Szakmai és nyelvi lektorálás, az összefoglaló szövegezése, a kézirat szerkesztése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] National Public Health and Medical Officer Service. Reported infectious diseases in Hungary, 2014–2018. [Nemzeti Népegészségügyi Központ. Bejelentett fertőző megbetegedések Magyarországon, 2014–2018.] Available from: [www.antsz.hu/data/cms92714/Fertozo\\_2018.pdf](http://www.antsz.hu/data/cms92714/Fertozo_2018.pdf) [accessed: July 10, 2019]. [Hungarian]
- [2] Cone LA, Woodard DR, Schlievert PM, et al. Clinical and bacteriologic observations of a toxic shock-like syndrome due to *Streptococcus pyogenes*. *N Engl J Med*. 1987; 317: 146–149.
- [3] Schmitz M, Roux X, Huttner B, et al. Streptococcal toxic shock syndrome in the intensive care unit. *Ann Intensive Care* 2018; 8: 88.
- [4] Lamagni TL, Efstratiou A, Vuopio-Varkila J, et al. The epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* associated disease in Europe. *Euro Surveill*. 2005; 10: 179–184.
- [5] Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B, et al. Epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *J Clin Microbiol*. 2008; 46: 2359–2367.
- [6] Bryant AE, Bayer CR, Aldape MJ, et al. The roles of injury and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the development and outcomes of severe group A streptococcal soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2015; 28: 231–239.
- [7] Stevens DL, Bryant AE. Severe group A streptococcal infections. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA (eds.) *Streptococcus pyogenes: basic biology to clinical manifestations*. University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, OK, 2016; pp. 661–665.
- [8] Kaul R, McGeer A, Low DE, et al. Population-based surveillance for group A streptococcal necrotizing fasciitis: clinical features, prognostic indicators, and microbiologic analysis of seventy-seven cases. *Am J Med*. 1997; 103: 18–24.
- [9] CDC. Streptococcal Toxic Shock Syndrome (STSS) (*Streptococcus pyogenes*) – 2010 Case Definition. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA. Available from: <http://www.cdc.gov/nndss/conditions/streptococcal-toxic-shock-syndrome/case-definition/2010> [accessed: July 10, 2019].
- [10] Ali SZ, Srinivasan S, Peh WC. MRI in necrotizing fasciitis of the extremities. *Br J Radiol*. 2014; 87: 20130560.
- [11] Srisikandan S, McKee A, Hall L, et al. Comparative effects of clindamycin and ampicillin on superantigenic activity of *Streptococcus pyogenes*. *J Antimicrob Chemother*. 1997; 40: 275–277.
- [12] Carapetis JR, Jacoby P, Carville K, et al. Effectiveness of clindamycin and intravenous immunoglobulin, and risk of disease in contacts, in invasive group A streptococcal infections. *Clin Infect Dis*. 2014; 59: 358–365.
- [13] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017; 43: 304–377.
- [14] Basma H, Norrby-Teglund A, Guedez Y, et al. Risk factors in the pathogenesis of invasive group A streptococcal infections: role of protective humoral immunity. *Infect Immun*. 1999; 67: 1871–1877.
- [15] Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 333–340.
- [16] Madsen MB, Hjortrup PB, Hansen MB, et al. Immunoglobulin G for patients with necrotising soft tissue infection (INSTINCT): a randomised, blinded, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med*. 2017; 43: 1585–1593.
- [17] Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014; 59: 147–159.
- [18] Breiman RF, Davis JP, Facklam RR, et al. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and consensus definition. *JAMA* 1993; 269: 390–391.
- [19] Robinson KA, Rothrock G, Phan Q, et al. Risk for severe group A streptococcal disease among patients' household contacts. *Emerg Infect Dis*. 2003; 9: 443–447.

(Szabó Bálint Gergely dr.,  
Budapest, Albert Flórián út 5–7., 1097  
e-mail: [szabo.balint.gergely@gmail.com](mailto:szabo.balint.gergely@gmail.com))