

# Zespół wstrząsu toksycznego ze współistniejącym uogólnionym zapaleniem naczyń

*Septic shock syndrome associated with generalized vasculitis*

Piotr Buda<sup>1</sup>, Piotr Gietka<sup>2</sup>, Anna Wieteska-Klimczak<sup>1</sup>, Anna Smorczevska-Kiljan<sup>1</sup>, Joanna Żydak<sup>1</sup>, Anna Własienko<sup>1</sup>, Jacek Michałkiewicz<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Klinika Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

<sup>2</sup>Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

<sup>3</sup>Zakład Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

<sup>4</sup>Zakład Immunologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Słowa kluczowe:** zespół wstrząsu toksycznego, zapalenie naczyń, wstrząs.

**Key words:** toxic shock syndrome, vasculitis, shock.

## Streszczenie

Zespół wstrząsu toksycznego jest ciężką uogólnioną reakcją zapalną spowodowaną zakażeniem gronkowcowym lub paciorkowcowym, charakteryzującą się gwałtownym przebiegiem, wysoką gorączką, uogólnioną wysypką skórą oraz objawami niewydolności wielonarządowej prowadzącymi do wstrząsu. Rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego oraz wyodrębnienia patogenu z ognisk zapalnych lub krwi (tab. I, II). Leczenie obejmuje stosowanie antybiotyków, intensywne leczenie wspomagające oraz podawanie preparatów immunoglobulin. Chorzy z zespołem wstrząsu toksycznego wymagają leczenia w warunkach oddziału intensywnej terapii.

W pracy przedstawiono obraz kliniczny (ryc. 1) i trudności diagnostyczno-terapeutyczne zespołu wstrząsu toksycznego na przykładzie przypadku klinicznego niespełna 3-letniego chłopca, u którego rozpoznano ten zespół.

## Summary

Toxic shock syndrome is a severe systemic inflammatory response syndrome caused by streptococcal or staphylococcal infection, characterized by sudden onset of high fever, skin rash and the symptoms of multiple organ dysfunction leading to shock. Diagnosis is based on clinical symptoms and positive blood and/or focus of infection cultures (Table I, II). Treatment includes antibiotics, immunoglobulins, and intensive therapy. Patients with toxic shock syndrome require treatment in an intensive care department.

The paper presents the clinical symptoms (Fig. 1) and the therapeutic and diagnostic difficulties associated with toxic shock syndrome in the example of a clinical case of a 3-year-old boy diagnosed with this syndrome.

## Wstęp

Zespół wstrząsu toksycznego (ZWT, *toxic shock syndrome* – TSS) jest ciężkim, zagrażającym życiu zakażeniem wywołanym przez gronkowce lub paciorkowce. Po raz pierwszy został opisany przez Todda i Fishauta w 1978 r. jako wieloukładowa choroba z wysoką gorączką, obniżeniem ciśnienia tętniczego oraz rozlaną wysypką rumie-

niową, ulegającą złuszczeniu po 1–2 tygodniach [1]. Choroba ma zwykle przebieg gwałtownie postępujący, zagrożeniem życia są objawy niewydolności wielonarządowej prowadzące do wstrząsu.

W zależności od etiologii wyróżnia się gronkowcowy i paciorkowcowy zespół wstrząsu toksycznego.

W latach 80. XX w. opisano częstsze występowanie gronkowcowego zespołu wstrząsu toksycznego u kobiet

---

## Adres do korespondencji:

dr med. Piotr Gietka, Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel. +48 22 844 87 74, e-mail: malgieta@o2.pl

Praca wpłynęła: 4.11.2011 r.

miesiączkujących używających tampony, co predysponowało do kolonizacji dróg rodnych szczepami *Staphylococcus aureus* [2]. Za wystąpienie objawów odpowiedzialne są szczepy gronkowcowe wydzielające egzotoksyny, najczęściej toksynę wstrząsu toksycznego TSST-1 (*toxic shock syndrome toxin-1*) (75%), rzadziej egzotoksynę B (23%) oraz C (2%) [3, 4].

Przeciwciała ochronne przeciwko TSST-1 występują u 70–80% osób w wieku dojrzewania oraz u 90–95% dorosłych [5]. Do grupy ryzyka rozwoju ZWT należą dzieci i młodzież, u których nie stwierdza się obecności tych przeciwciał, kobiety miesiączkujące bądź w okresie połogu, osoby z gronkowcowymi ogniskami zapalnymi, chorzy po zabiegach chirurgicznych, urazach, oparzeniach, z przewlekłymi stanami zapalnymi dróg oddechowych, osoby zakażone wirusem ospy wietrznej. Zespół ten występuje z częstością wynoszącą od 1 : 100 000 do 5 : 100 000 osób [5].

Początek choroby jest nagły, charakteryzuje się wysoką gorączką, obniżeniem ciśnienia tętniczego, rozlaną plamistą wysypką erytrodemiczną i zajęciem co najmniej 2 innych narządów.

Złuszczenie naskórka, szczególnie na dłoniach i podszwach stóp, pojawia się zwykle w pierwszych 2 tygodniach od wystąpienia pierwszych objawów. W przebiegu gronkowcowego ZWT często występują objawy prodromalne, rzekomogrypowe, wymioty i biegunka, bóle mięśni oraz bóle głowy. Mogą się pojawić obrzęki lub sinica. Objawy niewydolności wielonarządowej prowadzące do wstrząsu rozwijają się zwykle w ciągu 4–8 godzin [3, 4, 6]. Wyniki posiewów krwi są dodatnie jedynie u mniej niż 15% chorych, natomiast wskaźnik śmiertelności wynosi poniżej 3% [5].

Zespół wstrząsu toksycznego wywołany przez paciorkowce ma podobny przebieg do wywołanego przez gronkowce, częściej jednak prowadzi do rozwoju niewydolności wielonarządowej i obarczony jest większą śmiertelnością (30–70%) [3, 7]. Częstość występowania szacuje się na 1,5 : 100 000 do 5,2 : 100 000 osób w populacji amerykańskiej [8]. Czynnikiem sprawczym są lizogenne szczepy paciorkowców  $\beta$ -hemolizujących grupy A, produkujące białko M (głównie szczepy M-1, M-3, M-12, M-28) [4, 6].

Białko M jest głównym czynnikiem zjadliwości paciorkowców  $\beta$ -hemolizujących grupy A, o właściwościach silnie immunogennych, antyfagocytarnych i antykomplementarnych.

Paciorkowce zawierają fag kodujący toksynę erytrogenną, pirogeną egzotoksynę A oraz B, które mają właściwości superantygenowe podobne do TSST-1. Po przedostaniu się toksyn pirogennych do krążenia dochodzi do nadmiernego wytwarzania cytokin prozapalnych, co w konsekwencji prowadzi do rozwoju uogólnionej reakcji zapalnej, wstrząsu, a przez wpływ bezpośrednio na podwzgórze toksyny mają działanie pirogenne. Toksyny te wywołują również zmiany skórne typowe dla płonicy. Podob-

nie jak w przypadku gronkowcowego ZWT, z reguły chorują uprzednio zdrowe dzieci i osoby dorosłe. Źródłem zakażenia są najczęściej stany zapalne skóry i tkanek miękkich. Choroba przeważnie rozwija się nagle, paciorkowcowy ZWT, częściej niż gronkowcowy, prowadzi do rozwoju zespołu niewydolności oddechowej oraz niewydolności nerek. Rozpoczyna się zwykle gorączką, bólami mięśni, obrzękiem uogólnionym, w krótkim czasie może dojść do rozwoju niewydolności wielonarządowej. Uogólniona wysypka płonnicopodobna występuje jedynie u ok. 10% pacjentów. Zakażenia tkanek miękkich, stwierdzone u 80% pacjentów, predysponują do wystąpienia martwiczego zapalenia powięzi oraz zapalenia mięśni. W przebiegu ZWT u 50% chorych rozwija się posocznica *Streptococcus pyogenes* [3, 7, 9].

Rozpoznanie ZWT jest ustalane na podstawie obrazu klinicznego oraz izolacji patogenu z krwi lub ognisk zapalnych. Kryteria rozpoznania gronkowcowego i paciorkowcowego zespołu wstrząsu toksycznego przedstawiono w tabelach I i II.

Konieczne jest wykonywanie posiewów z wielu miejsc, będących potencjalnym źródłem zakażenia, m.in. z krwi, nosa, gardła, ucha, dróg rodnych, płynu mózgowo-rdzeniowego czy skóry.

W poszukiwaniu źródła zakażenia pomocne są badania z użyciem tomografii komputerowej (TK) i rezonansu magnetycznego (RM). Zastosowanie mają również szybkie testy paciorkowcowe, odczyn antystreptolizynowy (ASO). W badaniach laboratoryjnych stwierdza się znacznie zwiększone wskaźniki stanu zapalnego, leukocytozę z przesunięciem obrazu w lewo, trombocytopenię, wydłużone czasy krzepnięcia, hipalbuminemię, hipokalcemię. Czasami występuje hiperbilirubinemia, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej, aminotransferaz oraz zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy [5, 6, 8].

Celem terapii jest eradykacja zakażenia. Kluczowe znaczenie ma wczesne wdrożenie antybiotykoterapii. Stosuje się głównie penicyliny w skojarzeniu z klindamycyną, jak również cefalosporyny, wankomycynę, linezolid. Wykazano skuteczność dożylnych preparatów immunoglobulin (*intravenous immunoglobulins* – IVIG). Rekomendowana dawka wynosi 1–2 g/kg m.c. [10–12]. Leczenie wstrząsu powinno być prowadzone na oddziale intensywnej terapii. Obejmuje ono nawadnianie dożylnie, stosowanie leków inotropowych, wentylację mechaniczną i dializoterapię. Istotne znaczenie ma leczenie przyczynowe – opracowanie chirurgiczne miejsc będących źródłem infekcji [3, 4, 7].

Zespół wstrząsu toksycznego wymaga różnicowania ze wstrząsem septycznym, nagłym początkiem lub rzutem uogólnionej choroby tkanki łącznej (np. młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, choroby Still'a, tocznia rumieniowatego układowego), chorobą Kawasaki, alergią (wstrząs alergiczny, zespół DRESS – *drug rash, eosinophilia, and systemic symptoms syndrome*), zapaleniem tkan-

**Tabela I.** Kryteria rozpoznania gronkowcowego zespołu wstrząsu toksycznego wg CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*)

**Table I.** Diagnostic criteria for staphylococcal toxic shock syndrome acc. CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*)

Kryteria kliniczne
gorączka > 38,9°C
rozsiana erythrodermia o plamistym charakterze
złuszczenie się naskórka, szczególnie powierzchni dłoniowej i podeszwowej, w ciągu 1–2 tygodni od początku choroby
hipotensja w odniesieniu do norm dla wieku
przebieg z zajęciem wielu układów – co najmniej 3 spośród niżej wymienionych:
układ pokarmowy
mięśnie
błony śluzowe
nerki
wątroba
układ krwiotwórczy
ośrodkowy układ nerwowy
Kryteria laboratoryjne
ujemne wyniki poniższych badań (jeśli je wykonano)
posiewy wymazu z gardła, płynu mózgowo-rdzeniowego oraz krwi (posiew krwi może jednak wykazać wzrost <i>S. aureus</i> )
testy serologiczne w kierunku gorączki plamistej Gór Skalistych, odry oraz leptospirozy
<b>Rozpoznanie prawdopodobne:</b> spełnione kryteria laboratoryjne oraz 4 z 5 kryteriów klinicznych
<b>Rozpoznanie potwierdzone:</b> spełnione kryteria laboratoryjne oraz wszystkie 5 kryteriów klinicznych

Źródło: [www.cdc.gov/ncphi/diss/nndss/casedef/toxicss-current.htm](http://www.cdc.gov/ncphi/diss/nndss/casedef/toxicss-current.htm)

ki podskórnej, zespołem Reye'a, gronkowcowym zespołem oparzonej skóry, chorobami infekcyjnymi (mononukleozą zakaźną, świnka, jersinioza, erlihioza, gorączka plamista Gór Skalistych, leptospiroza) [3, 4, 6, 7].

## Opis przypadku

Chłopiec w wieku 2 lat i 7 miesięcy, z cechami infekcji górnych dróg oddechowych, zwiększonymi laboratoryjnymi wskaźnikami zapalnymi [stężenie białka C-reak-

**Tabela II.** Kryteria rozpoznania paciorkowcowego zespołu wstrząsu toksycznego wg CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*)

**Table II.** Diagnostic criteria for streptococcal toxic shock syndrome acc. CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*)

Kryteria kliniczne
hipotensja w odniesieniu do norm dla wieku/wstrząs
co najmniej dwa z niżej wymienionych:
upośledzenie czynności nerek
zaburzenia krzepnięcia
zajęcie wątroby
zespół niewydolności oddechowej typu dorosłych (ARDS)
uogólniona rumieniowa osutka, z towarzyszącym złuszczeniem się naskórka lub bez złuszczenia
martwica tkanek miękkich (np. martwice zapalenie powięzi lub mięśni bądź zgorzel)
Kryteria laboratoryjne
izolacja paciorkowca $\beta$ -hemolizującego grupy A
<b>Rozpoznanie prawdopodobne:</b> spełnione kryteria kliniczne oraz izolacja paciorkowca $\beta$ -hemolizującego grupy A z niejąłowej okolicy ciała
<b>Rozpoznanie potwierdzone:</b> spełnione kryteria kliniczne oraz izolacja paciorkowca $\beta$ -hemolizującego grupy A z jąłowej w prawidłowych warunkach okolicy ciała

Źródło: [www.cdc.gov/ncphi/diss/nndss/casedef/toxicss-current.htm](http://www.cdc.gov/ncphi/diss/nndss/casedef/toxicss-current.htm)

tywnego (*C reactive protein* – CRP) 9,6 mg/dl (norma < 5); OB 16 mm/h; ASO – 1388 j.m.] został przyjęty do szpitala rejonowego z powodu nagłego pogorszenia stanu ogólnego: gorączki z nasilającymi się wybroczynami na skórze, skąpomoczem, z podejrzeniem posocznicy. Wyniki badań laboratoryjnych krwi wykazały podwyższone wskaźniki stanu zapalnego: OB 77 mm/h, CRP 215 mg/dl, wydłużony czas kaolinowo-kefalinowy (87,7 s), w płynie mózgowo-rdzeniowym: cytoza 89 komórek, glukoza 60 mg/dl, białko 3 mg/dl, z posiewu płynu wyhodowano *Staphylococcus hominis*. Posiew krwi był jałowy, w wymazach z nosa i gardła stwierdzono występowanie *Haemophilus influenzae*. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej wykazano splenomegalię. Chłopiec początkowo był leczony ceftriaksonem, wankomycyną, deksametazonem, heparyną małącząsteczkową. Obserwowano stopniowe zmniejszanie się parametrów laboratoryjnych stanu zapalnego oraz ustąpienie gorączki. Po 4 dniach, po odstawieniu gliko-

kortykosteroidów, u chłopca ponownie wystąpiła gorączka, skarżył się on na bóle lewego stawu biodrowego. W badaniu przedmiotowym stwierdzono drobnoplamistą wysypkę na dłoniach i stopach oraz postępującą hepatosplenomegalię. Wyniki badań laboratoryjnych ponownie wykazały zwiększenie wskaźników stanu zapalnego. W badaniu echokardiograficznym serca, poza ubytkiem przegrody międzyprzedsionkowej typu II, nie wykryto innych nieprawidłowości. Chłopca skierowano na oddział ortopedyczny z podejrzeniem zapalenia stawu biodrowego, gdzie po stwierdzeniu w badaniu USG zwiększonej ilości płynu w ww. stawie wykonano punkcję stawu, uzyskując jałowy płyn. W czasie hospitalizacji, mimo stosowanej antybiotykoterapii, dziecko hektycznie gorączkowało i jego stan uległ pogorszeniu – pojawiła się sinica, uogólnione obrzęki tkanki podskórnej oraz wysypka drobnoplamista na skórze całego ciała. W badaniach laboratoryjnych utrzymywały się zwiększone wartości CRP (31,7 → 50,5 mg/dl), prokalcytonina (0,32 → 1,28 ng/ml), w koagulogramie stwierdzono wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego (62 s), zwiększone stężenie produktów degradacji fibrynogenu (D-dimer 674 µg/l). W leczeniu zastosowano immunoglobulinę (2,5 g).

Pacjenta przekazano na oddział intensywnej terapii. Z powodu postępującej niewydolności krążeniowo-oddechowej chłopiec wymagał podaży amin katecholowych, wentylacji mechanicznej, przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych oraz osocza. W antybiotykoterapii stosowano meropenem i penicylinę. Posiewy krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego były jałowe. W badaniu TK głowy stwierdzono masywne zacinienie zatok szczękowych, komórek sitowia, zatoki klinowej, wyrostków sutkowatych. Wykonano paracentezę ucha lewego, obustronną punkcję i drenaż zatok szczękowych. W posiewie uzyskanej treści



**Ryc. 1.** Wysypka płoniczopodobna oraz rumień na policzkach.

**Fig. 1.** Scarlet-fever-like rash and erythema of the cheeks.

wyhodowano *Staphylococcus haemolyticus*. Miejscowo do zatok podawano deksametazon. Obserwowano stopniową poprawę stanu ogólnego. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono stopniową normalizację parametrów stanu zapalnego, pojawiła się małopłytkowość (33 tys./µl). Odstawiono heparynę, wykonano biopsję szpiku, która nie wykazała istotnych zmian patologicznych. W badaniu radiologicznym klatki piersiowej odnotowano obecność płynu w opłucnej. Pacjenta przekazano do Kliniki Pediatrii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w celu dalszej diagnostyki i leczenia.

W dniu przyjęcia do Kliniki stan ogólny chorego był średni. Chłopiec nie gorączkował, skarżył się na ból prawego biodra, w badaniu fizykalnym stwierdzono wielopostaciowe zmiany skórne – żywoczerwony rumień na policzkach (ryc. 1), a na skórze klatki piersiowej i plecach drobnoplamistą różową wysypkę, linie Pastii. Węzły chłonne szyjne były nieznacznie powiększone. Nad polami płucnymi szmer pęcherzykowy był symetryczny, prawidłowy, występował uporczywy kaszel, czynność serca była miarowa, ze słyszalnym szmerem skurczowym, w obrębie jamy brzusznej obserwowano powiększenie wątroby i śledziony.

Wyniki badań laboratoryjnych: małopłytkowość (91 tys./µl), nieznacznie zwiększone wskaźniki ostrej fazy: OB – 33 mm/h, CRP – 0,71 mg/dl. Wyniki badań biochemicznych wydolności wątroby i nerek były prawidłowe, stężenie ferrytyny wynosiło 399 ng/ml (norma < 135 ng/ml), w badaniu ogólnym moczu – ślad białka. Miano odczynu antystreptolizynowego wynosiło 700 j.m. (w czasie pobytu na oddziale intensywnej terapii – 448 j.m.). W badaniach serologicznych stwierdzono cechy reaktywacji wirusa Epsteina-Barr (*Epstein-Barr virus* – EBV). Wykluczono infekcje wirusowe: CMV, HSV, HBV, HCV, Parwovirus B-19, HHV-6, oraz bakteryjne: *Yersinia enterocolitica*, *Mycoplasma pneumoniae*. Badaniem subpopulacji limfocytów metodą cytometrii przepływowej poza zmniejszonym odsetkiem limfocytów T CD19 nie wykazano istotnych odchyłeń od stanu prawidłowego. Poszerzono diagnostykę w kierunku chorób układowych tkanki łącznej. Stwierdzono zwiększone stężenie składowych dopełniacza (C3 – 1,81 g/l; C4 – 0,5 g/l), występowanie przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów (typ okołojądrowy: p-ANCA), nie wykazano obecności innych autoprzeciwciał, takich jak przeciwjądrowe, czynnik reumatoidalny, przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów (typ cytoplazmatyczny: c-ANCA). Poziomy przeciwciał antykardiolipinowych i antykoagulantu toczniowego były prawidłowe. Wykonano badanie USG jamy brzusznej, które poza hepatosplenomegalią uwidoczniło obecność licznych węzłów chłonnych w śródbrzuszu o wielkości do 9 mm. Podano 13 g immunoglobulin (1 g/kg m.c.), zmodyfikowano antybiotykoterapię – kontynuowano podawanie meropenemu (60 mg/kg m.c.), zamiast penicyliny zastosowano klarytromycynę (15 mg/kg m.c.).

W czasie hospitalizacji obserwowano kilkakrotnie pojawiającą się erythrodermiczną wysypkę drobnoplamistą, a po tygodniu łuszczenie się skóry palców, dłoni i stóp. W kontrolnym rozmazie krwi obwodowej zwracała uwagę eozynofilia (do 40%).

Na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badań bakteriologicznych i serologicznych (posiewy, miano ASO) rozpoznano ZWT z wtórnym zapaleniem naczyń krwionośnych (występowanie przeciwciał p-ANCA). W leczeniu zastosowano klindamycynę (40 mg/kg m.c.), przetoczono kolejną dawkę immunoglobulin (2 g/kg m.c.), uzyskując wyraźną poprawę stanu ogólnego dziecka, zmniejszenie hepatosplenomegalii, normalizację parametrów laboratoryjnych stanu zapalnego i ustąpienie małopłytkowości.

## Dyskusja

Ustalenie rozpoznania ZWT w opisanym przypadku sprawiło trudności diagnostyczno-terapeutyczne z uwagi na różnorodność oraz zmienność objawów, przejściową poprawę kliniczną, a następnie nawroty choroby, pomimo zastosowanego leczenia.

Diagnozę ZWT postawiono na podstawie charakterystycznych objawów klinicznych: wysokiej gorączki, typowych zmian skórnych oraz wyników badań bakteriologicznych (występowanie gronkowca w posiewie) oraz serologicznych (ASO). W krótkim czasie doszło do rozwoju wstrząsu z objawami zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (*systemic inflammatory response syndrome* – SIRS). Wysypka po 2 tygodniach uległa złuszczeniu.

Wśród przyczyn tego stanu brano pod uwagę: posocznicę, wstrząs alergiczny, zapalenie naczyń, rzut choroby układowej tkanki łącznej oraz zespół hemofagocytarny.

W początkowym okresie choroby objawy kliniczne nie były charakterystyczne dla zakażenia paciorkowcowego (płonicy), wskazywały raczej na posocznicę (wybroczyny, gorączka, dodatni wynik posiewu płynu mózgowo-rdzeniowego). Jedynie zwiększony poziom ASO (1388 j.m.) i cechy infekcji dróg oddechowych mogły świadczyć o infekcji paciorkowcowej (przebytej lub świeżej). Stosowano antybiotyki oddziałujące na *Streptococcus* spp. (ceftriakson, wankomycyna) oraz glikokortykosteroidy (z uwagi na podejrzenie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych), jednak mimo leczenia objawy po kilku dniach nawróciły – początkowo ból stawu, następnie hepatosplenomegalia, gorączka, wysypka, a potem szybko rozwijające się objawy wstrząsu i niewydolności wielonarządowej.

Prawdopodobnie występowanie *Staphylococcus hominis* w posiewie płynu mózgowo-rdzeniowego świadczyło o zanieczyszczeniu próbki, istnieje jednak prawdopodobieństwo, że przebyta neuroinfekcja (bądź stosowana glikokortykosteroidoterapia) mogła się przyczynić do reaktywacji innego zakażenia bakteryjnego (paciorkowcowo-

-gronkowcowego), będącego przyczyną wstrząsu. Objawom niewydolności wielonarządowej towarzyszyło istotne zwiększenie parametrów laboratoryjnych stanu zapalnego, zwracała uwagę dynamika stężeń prokalcytoniny (od 0,32 do 1,28 ng/ml), co dodatkowo mogło przemawiać za etiologią bakteryjną. Stosowano antybiotykoterapię o szerokim spektrum (meropenem, penicylina, wankomycyna). Wydaje się, że bardzo istotne i korzystne znaczenie dla przebiegu choroby miało przetoczenie preparatów immunoglobulin (powszechnie stosowanych w ZWT). Zmiany zapalne w płucach, stwierdzone w TK, nie były na tyle zaawansowane, żeby stanowiły przyczynę tak ciężkiego stanu pacjenta. W badaniu TK stwierdzono również zmiany zapalne w zatokach szczękowych. Przewlekające się infekcje ucha środkowego i zatok przynosowych w wywiadzie (kolonizacja patogenów toksynogennych) mogły być w tym przypadku dodatkowym czynnikiem ryzyka rozwoju wstrząsu toksycznego. Ciężki przebieg choroby można tłumaczyć koinfekcją gronkowcową, której źródłem były prawdopodobnie zatoki przynosowe.

Istotna (ale przejściowa) poprawa stanu klinicznego po zabiegach laryngologicznych i występowanie *Staphylococcus haemolyticus* w posiewie wydzieliny świadczą o tym, że wstrząs toksyczny miał prawdopodobnie charakter mieszany paciorkowcowo-gronkowcowy.

Konstelacja niecharakterystycznych objawów, poprawa stanu klinicznego po zastosowaniu glikokortykosteroidów w początkowym okresie choroby, nawrót objawów po ich odstawieniu oraz objawy SIRS wymagały poszerzenia diagnostyki w kierunku chorób układowych tkanki łącznej. Występowanie jedynie przeciwciał p-ANCA, przy braku innych autoprzeciwciał świadczyło o wtórnym zapaleniu naczyń w przebiegu infekcji bakteryjnej, a nie o chorobie reumatycznej. Warto zwrócić uwagę, że w przebiegu ZWT może dojść do rozwoju układowych zapaleń naczyń [13], a w przebiegu SIRS – reaktywacji latentnych zakażeń (w opisanym przypadku wirusa EBV), co dodatkowo utrudnia ustalenie właściwego rozpoznania i wybór leczenia.

Małopłytkowość była prawdopodobnie wtórna do zakażenia, jednak z uwagi na jej postępujący charakter, mimo leczenia przeciwbakteryjnego, oraz wobec podejrzenia wtórnego zespołu hemofagocytarnego wykonano biopsję szpiku, nie potwierdzając powyższego rozpoznania. Nieznacznie zwiększone stężenie ferrytyny także nie przemawiało za zespołem aktywacji makrofaga. Warto zwrócić uwagę, że w opisanym przypadku stosowanie heparyny małocząsteczkowej również mogło stanowić przyczynę przejściowej małopłytkowości.

Bóle stawu biodrowego lewego, początkowo interpretowane jako objaw zapalenia stawu w przebiegu posocznicy lub układowej choroby tkanki łącznej, mogły być jednym z pierwszych objawów ZWT. Należy również pamiętać, że zapalenie stawów jest u 6–10% chorych powi-

kłaniem płonicy [14]. Typowa wysypka paciorkowcowa pojawiła się dopiero w późniejszym okresie choroby, co znacznie utrudniało rozpoznanie. Charakterystyczne dla płonicy łuszczenie skóry dłoni i stóp u opisanego chorego wystąpiło w 3. tygodniu choroby. Eozynofilia we krwi obwodowej, często towarzysząca płonicy, również wystąpiła później.

Obserwowane w Klinice Pediatrii nawroty gorączki oraz uogólnionych zmian skórnych, ból stawu, utrzymywanie się podwyższonych parametrów stanu zapalnego, ponowne zwiększenie miana ASO wynikały prawdopodobnie z utrzymującej się toksemii. Na podstawie całokształtu obrazu klinicznego oraz wyników badań laboratoryjnych rozpoznano stan po ZWT.

Brak poprawy po wcześniej stosowanej antybiotykoterapii (ceftriakson, meropenem, klarytromycyna) mógł wynikać nie tylko z oporności bakterii na stosowane antybiotyki, lecz także z niewystarczającej neutralizacji toksyny (lub braku takiego działania stosowanych antybiotyków). Dopiero dołączenie do leczenia klindamycyny, przetoczenie immunoglobulin w wysokich dawkach (2 g/kg m.c.) spowodowało ustąpienie objawów klinicznych [10–12, 14].

Immunoglobuliny neutralizują superantygeny, zmniejszają syntezę cytokin prozapalnych, hamują reakcje aktywacji układu dopełniacza, neutralizują autoprzeciwciała. Badania eksperymentalne potwierdzają zdolność preparatów IVIG do opsonizacji bakterii, których nie można zlikwidować samą tylko antybiotykoterapią bądź zabiegiem chirurgicznym [15, 16].

Po stosowanym leczeniu uzyskano znaczną poprawę stanu klinicznego, ustąpienie gorączki, bólów stawu i zmian skórnych. Z odchyień od normy w badaniu fizykalnym stwierdzono jedynie hepatosplenomegalię utrzymującą się mniej więcej 2 miesiące. Warto zwrócić uwagę na fakt, że wykonane badania immunologiczne nie wskazywały na ciężkie zaburzenia odporności. Stwierdzono jedynie zmniejszony odsetek limfocytów T CD19. Zwiększone miano ASO, obecnie mające ograniczone zastosowanie w diagnostyce zakażeń paciorkowcowych (służy przede wszystkim jako marker prawidłowego leczenia), w opisanym przypadku stanowiło jedno z kluczowych badań pomocnych w rozpoznaniu ZWT [17].

Z uwagi na ryzyko nawrotów ZWT, pacjenci powinni mieć okresowo wykonywane badania kontrolne. Istotne znaczenie mają badania bakteriologiczne, eradykacja patogenów (w tym zabiegi laryngologiczne) odpowiedzialnych za nawrót choroby. Opisany pacjent pozostaje pod opieką poradni laryngologicznej oraz immunologicznej.

## Podsumowanie

1. W diagnostyce różnicowej zespołu uogólnionej reakcji zapalnej należy brać pod uwagę zespół wstrząsu toksycznego.

2. W przypadku ciężkiego bądź nietypowego przebiegu płonicy należy pamiętać o jej rzadkim, ale zagrażającym życiu powikłaniu, jakim jest ZWT. Pomocnym badaniem w diagnostyce ZWT jest powtarzalne oznaczenie miana ASO.
3. Podstawą leczenia ZWT jest antybiotykoterapia. Leczenie IVIG jest leczeniem wspomagającym o udokumentowanym działaniu, które należy również rozważyć w przypadku zespołu uogólnionej reakcji zapalnej o nieustalonej etiologii bądź w uogólnionych zakażeniach opornych na dotychczasowe leczenie.
4. W zapobieganiu rozwojowi ZWT lub nawrotom istotne znaczenie ma eradykacja zakażeń patogennymi szczepami, eliminacja czynników ryzyka (np. odpowiednie leczenie przewlekłych stanów zapalnych dróg oddechowych).

## Piśmiennictwo

1. Todd J, Fishaut M, Kapral F. Toxic-shock syndrome associated with phage-group-I Staphylococci. *Lancet* 1978; 2: 1116-1118.
2. Shands KN, Schmid GP, Dan BB, et al. Toxic shock syndrome in menstruating women: association with tampon use and Staphylococcus aureus and clinical features in 52 cases. *N Engl J Med* 1980; 303: 1436-1442.
3. Berk DR, Bayliss SJ. MRSA, staphylococcal scalded skin syndrome, and other cutaneous bacterial emergencies. *Ped Ann* 2010; 39: 627-633.
4. Wissental AM, Todd JK. Toxic shock Syndrome in Children Aged 10 Years or Less. *Pediatrics* 2006; 118: 2450-2460.
5. Davis JP, Chesney PJ, Wand PJ, LaVenture M. Toxic-shock syndrome: epidemiologic features, recurrence, risk factors, and prevention. *N Engl J Med* 1980; 303: 1429-1435.
6. Chesney PJ, Davis JP, Purdy WK, et al. Clinical manifestations of toxic shock syndrome. *JAMA* 1981; 246: 741-748.
7. Pietras M. Zespół wstrząsu toksycznego. *Przew Lek* 2000; 7: 116-122.
8. Davies HD, McGeer A, Schwartz B, et al. Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada. Ontario Group A Streptococcal Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 547-554.
9. Rodríguez-Nuñez A, Dosil-Gallardo S, Jordan I. Clinical characteristics of children with group A streptococcal toxic shock syndrome admitted to pediatric intensive care units. Streptococcal Toxic Shock Syndrome collaborative group of Spanish Society of Pediatric Intensive Care. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 639-644.
10. Schlievert PM. Use of intravenous immunoglobulin in the treatment of staphylococcal and streptococcal toxic shock syndromes and related illnesses. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (4 Suppl): S107-S110.
11. The Canadian Streptococcal Study Group. Kaul R, McGeer A, Norby-Teglund A, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome – a comparative observational study. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 800-807.
12. Barry W, Hudgins L, Donta ST, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for toxic-shock syndrome. *JAMA* 1992; 267: 3315-3317.
13. Leung DY, Meissner HC, Fulton DR, et al. Toxic shock syndrome toxin-secreting Staphylococcus aureus in Kawasaki syndrome. *Lancet* 1993; 342: 1385-1388.

14. Russell NE, Pachorek RE. Clindamycin in the treatment of streptococcal and staphylococcal toxic shock syndromes. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 936-939.
15. Vinson AE, Dufort EM, Willis MD, et al. Drug rash, eosinophilia, and systemic symptoms syndrome: Two pediatric cases demonstrating the range of severity in presentation – a case of vancomycin-induced drug hypersensitivity mimicking toxic shock syndrome and a milder case induced by minocycline. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11: 38-43.
16. Szenborn L. Zastosowanie preparatów immunoglobulin w leczeniu chorób zakaźnych. *Pol Merk Lek* 2011; 30: 441-446.
17. Szczypa K, Hryniewicz W. *Streptococcus pyogenes* – inwazyjna natura patogenu. *Nowa Klinika* 2006; 13: 722-725.