

Split skin-hudtransplantation som indgangsport for *Staphylococcus aureus*-toksisk shock-syndrom

Niklas Schurmann Hansen¹, Lars Toft Nielsen² & Steffen Leth²

KASUISTIK

1) Hjertemedicinsk Afdeling, Regionshospitalet Viborg
2) Infektionsmedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
2019;181:V08180580

Toksisk shock-syndrom (TSS) skyldes infektion med superantigen (SaG)-producerende *Staphylococcus aureus* eller *Streptococcus pyogenes*. Begge er grampositive bakterier, som kan producere toksiner, heriblandt SaG [1].

Her beskrives en *split skin*-hudtransplantation som indgangsport for en toksinproducerende *S. aureus* og følgende TSS.

SYGGEHISTORIE

En 75-årig mand blev indlagt efter flere dage med feber, utilpashed, diarré og besvimelser. Ni dage før indlæggelsen havde han fået lavet et *split skin*-transplantat på venstre crus efter fjernelse af et myksoinflammert fibroblastært sarkom. Ved indlæggelsen var han højfebril (39,1 °C), takykard (124 slag/min) og hypotensiv (101/43 mmHg). På mistanke om septisk shock påbegyndte man behandling med piperacillin/tazobactam 4 g × 3 og væsketerapi. Transplantatet blev tilset af en ortopædkirurg, der ikke fandt tegn på infektion. Pga. cirkulatorisk ustabilitet blev patienten overflyttet til en intensivafdelingen.

De initiale blodprøver viste multiorganpåvirkning med flg. niveauer: forhøjet muskelenzymkreatinkinase 2.216 E/l (referenceværdi: 50-200 E/l), myoglobin 3.076 µg/l (< 75 µg/l), forhøjede leverparametre med alaninaminotransferase 207 E/l (referenceværdi: 10-70 E/l), bilirubin 51 µmol/l (referenceværdi: 5-25 µmol/l), nyrepåvirkning med kreatinin 205 µmol/l (referenceværdi: 60-105 µmol/l), forhøjede infektionstal med C-reaktivt protein 333 mg/l (referenceværdi:

< 8 mg/l), leukocytter 23,6 × 10⁹/l (referenceværdi: 3,5-10 × 10⁹/l) og neutrofile leukocytter 21,6 × 10⁹/l (referenceværdi: 2-7 × 10⁹/l). Senere udvikledes også trombocytopeni med et trombocytniveau på 82 × 10⁶/l (referenceværdi: 145-350 × 10⁶/l). Patienten blev sat i behandling med kontinuerlig hæmodialyse og noradrenalin.

Et døgn efter indlæggelsen fik han et diffust højrødt erytem, primært på underekstremiteterne og thorax, samt svær bilateral konjunktival hyperæmi med purulens (**Figur 1**). På mistanke om TSS blev behandlingen omlagt til cefuroxim 750 mg × 3, clindamycin 600 mg × 3 med tillæg af intravenøst givet immunglobulin (IVIG) 90 g × 1 i tre dage. Mistanken blev underbygget af en podning fra transplantatet med vækst af *S. aureus* og produktion af *Staphylococcus*-TSS-toksin-1. Øvrige dyrkninger var uden vækst. CT af thorax og abdomen var upåfaldende.

På ovenstående behandling blev patienten stabiliseret, og efter fem dage på en intensivafdeling og 17 dage på et stamafsnit blev han udskrevet i nær sin habitualtilstand.

DISKUSSION

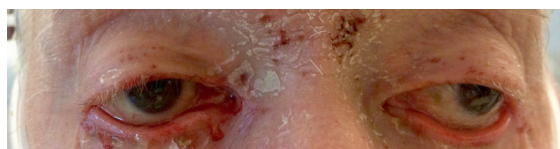
TSS blev første gang beskrevet i 1978. *S. aureus*-TSS opdeles efter indgangsport [2]. 38% er relateret til menstruation og tamponbrug, mens de resterende 62% er relateret til en anden indgangsport [3]. Indgangsport i form af et hudtransplantat er kun beskrevet i enkelttilfælde. Incidensen af TSS er 0,5/100.000 for *S. aureus*-TSS og 0,4/100.000 for *S. pyogenes*-TSS. Tilstandene er formentlig væsentligt underdiagnosticerede [4].

TSS skyldes infektion med SaG-producerende *S. aureus* eller *S. pyogenes*. SaG krydsbinder T-celle-receptoren og *major histocompatibility complex class II* på den antigenpræsenterende celle. Herved skabes en stor T-celleproliferation med frigivelse af store mængder inflammatoriske cytokiner og vaskulær skade, som resulterer i kapillær lækage og hypotension [4].

S. aureus-TSS ses ofte som diffuse symptomer i form af feber, muskelsmerter, træthed, gastrointestinale symptomer og hypotension. Klassisk ses et erytem, som

FIGUR 1

Bilateral konjunktival hyperæmi udviklet på andet indlæggelsesdøgn hos patienten i sygehistorien. Ydermere ses der afskalning af huden.



udgår fra thorax og spredes til ekstremiteterne, samt konjunktival hyperæmi og jordbærtunge. Efter 1-2 dage ses afskalning af huden. Bloddyrkningerne er ofte negative, og ingen organmarkører er diagnostiske, men de afspejler graden af multiorgansvigt. Klinisk ligner *S. pyogenes*-TSS og *S. aureus*-TSS hinanden meget. Udslættet ved *S. pyogenes*-TSS er af mere skarlatiniform type, og der kan forekomme vesikler, blister og bullae. *S. pyogenes*-TSS skyldes altid en invasiv infektion, og bloddyrkningerne er oftest positive. Diagnosen stilles via kliniske og mikrobiologiske kriterier, som det fremgår af **Tabel 1** [4].

Behandlingen af TSS består af trestofmedicin ofte i kombination med understøttende intensivterapi. Behandlingen består af penicilliner, clindamycin og IVIG. I lande med høj incidens af methicillinresistent *S. aureus* anvendes vancomycin, hvorimod man i lande som Danmark, hvor prævalensen er lavere, anvender penicilliner. Clindamycin nedsætter produktionen af SaG for både *S. aureus*-TSS og *S. pyogenes*-TSS, mens IVIG binder og nedbryder cirkulerende SaG [4]. Både clindamycin og IVIG er påvist at sænke mortaliteten ved TSS [5].

TSS er en sjælden kritisk tilstand, som formentlig er underdiagnosticeret. Den bør overvejes hos patienter, der har feber og shock uden oplagt ætiologi. Udvalte gastrointestinale symptomer, konjunktivitis, erytem og hudafskalning er kardinalsymptomer.

SUMMARY

Niklas Schurmann Hansen, Lars Toft Nielsen & Steffen Leth:
Staphylococcus aureus toxic shock syndrome originating from a split skin transplant
Ugeskr Læger 2019;181:Vo8180580

Toxic shock syndrome is a rare disease caused by Gram-positive *Staphylococcus aureus* or *Streptococcus pyogenes*. These bacteria are able to produce a variety of exotoxins, including superantigens, which causes a cytokine storm and induces a shock condition. This is a case report of *S. aureus* toxic shock syndrome originating from a split skin transplant in a 75-year-old man, who met all clinical and laboratory criteria including development of rash, conjunctival hyperaemia and desquamation of the skin. After treatment with antibiotics, immunoglobulins and supportive treatment, the disease dissolved.

KORRESPONDANCE: Niklas Schurmann Hansen. E-mail: niklhans@rm.dk

ANTAGET: 7. november 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 14. januar 2019

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TABEL 1

Diagnostiske kriterier for *Staphylococcus aureus*- og *Streptococcus pyogenes*-toksisk shock-syndrom [4].

	S. aureus	S. pyogenes
Kliniske kriterier	Feber > 38,9 °C Diffust makulært erytem Afskalning af huden 1-2 uger efter udslæt Hypotension, systolisk blodtryk < 90 mmHg Multiorganinvolvering: Gastrointestinalt: opkast eller diarré Muskulært: muskelsmerter eller CK-konc. > 2 × NG Mucosamembraner: vaginal, orofaryngeal eller konjunktival hyperæmi Renalt: Cr-konc. > 2 × NG Lever: bilirubin-, ALAT- eller ASAT-konc. > 2 × NG Hæmatologi: trombocyt-konc. < 100 × 10 ⁹ /l CNS: forvirring, desorientering uden fokale udfald	Sygdom med disse kliniske manifestationer inden for de første 48 t. Hypotension, systolisk blodtryk < 90 mmHg Multiorgansvigt, ≥ 2 af flg.: Nyre: Cr-konc. > 2 × NG Hæmatologi: trombocyt-konc. < 100 × 10 ⁹ /l eller DIC Lever: bilirubin-, ALAT- eller ASAT-konc. > 2 × NG Lunge: ARDS Generaliseret erytematøst makulært udslæt, kan være med afskalning Bløddelsnekrose, både NF eller myositis eller gangræn
Laboratorie-kriterier	Dyrkninger uden vækst fra: blod, svælg og cerebrospinalvæske: blod kan være positiv for <i>S. aureus</i> Negativ for RMF, leptospirose og mæslinger	Positiv dyrkning af gruppe A-streptokokker
Klassifikation	Sandsynlig: laboratoriekriterier, samt ≥ 4 kliniske kriterier er opfyldt Bekræftet: laboratoriekriterier, alle 5 kliniske er opfyldt samt afskalning af huden	Sandsynlig: opfylder de kliniske kriterier med fravær af anden ætiologi og fund af gruppe A-streptokokker fra et ikkesterilt område Bekræftet: opfylder de kliniske kriterier og fund af gruppe A-streptokokker fra et sterilt område
Behandling ^a	Oxacillin 2 g × 6 ^b Clindamycin 600 mg × 3 Immunglobulin 1 g/kg	

ALAT = alaninaminotransferase; ARDS = akut respiratorisk distress-syndrom; ASAT = aspartataminotransferase; CK = kreatinkinase; CNS = centralnervesystemet; Cr = kreatin; DIC = dissemineret intravaskulær koagulation; konc. = koncentration; MRSA = methicillinresistent *S. aureus*; NF = nekrotiserende fasciitis; NG = normal grænse; RMF = Rocky Mountain-feber.

a) Ved *S. aureus*-bæretilstand bør man opstarte lokalbehandling.

b) Ved MRSA-positiv: vancomycin 15-20 mg/kg × 3, clindamycin 600 mg × 3, immunglobulin 1 g/kg.

LITTERATUR

- Low DE. Toxic shock syndrome major advances in pathogenesis, but not treatment. *Crit Care Clin* 2013;29:651-75.
- Lappin E, Ferguson AJ. Gram-positive toxic shock syndromes. *Lancet Infect Dis* 2009;9:281-90.
- Descloux E, Perpoint T, Ferry T et al. One in five mortality in non-menstrual toxic shock syndrome versus no mortality in menstrual cases in a balanced French series of 55 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:37-43.
- Burnham JP, Kollef MH. Understanding toxic shock syndrome. *Intens Care Med* 2015;41:1707-10.
- Linnér A, Darenberg J, Sjölin J et al. Clinical efficacy of polyspecific intravenous immunoglobulin therapy in patients with streptococcal toxic shock syndrome: a comparative observational study. *Clin Infect Dis* 2014;59:851-7.