proLékaře.cz | 30.5.2024

Klinická a mikrobiologická charakteristika závažných infekcií spôsobených streptokokmi skupiny A

† Hupková H.[1], Záborská M.[1], Šišovský V.[2], Babál P.[2], Šimaljaková M.[3], Koreň M.[4], Reis R.[5], Kozáková J.[6], Bičan D.[1]

[1]Mikrobiologický ústav LF UK a UNB, Bratislava
[2]Ústav patologickej anatómie, LF UK a UNB Bratislava Úrad pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou Bratislava
[3]Dermatovenerologická klinika LF UK a UNB Bratislava
[4]I. interná klinika LF UK a UNB Bratislava
[5]II. chirurgická klinika LF UK a UNB Bratislava
[6]Národné referenčné laboratórium pre streptokokové nákazy SZU Praha

SÚHRN

Cieľ práce: Analýza dát výskytu závažných infekcií spôsobených streptokokmui skupiny A, emm typizácia izolovaných kmeňov a sledovanie rezistencie na vybrané antibiotiká.
Materiál a metodika: V rokoch 2012 a 2013 bolo izolovaných 43 kmeňov *S. pyogenes* pri závažných infekciách. Najčastejšie boli kmene *S. pyogenes* izolované z rán a abscesov (36 pacientov), nasledovali izolácie z hemokultúr (5 pacientov), spúta (1 pacient), pitevného materiálu (1 pacient). Diskovou difúznou metódou stanovená rezistencia na vybrané antibiotiká (penicilín, erytromycín, klindamycín, spiramycín, tetracyklín) a určená hladina minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC).
Výsledky: V rokoch 2012 a 2013 bol zaznamenaný zvýšený výskyt závažných streptokokových infekcií – 27, resp. 16 prípadov. Bola sledovaná rezistencia na makrolidy – 18, 5%, resp. 12,5 %; na tetracyklín – 25, 9%, resp. 20 %. Najčastejšie bol u izolovaných kmeňov *S. pyogenes* potvrdený emm typ 1. Boli sledované rizikové faktory vzniku streptokokovej infekcie, najčastejšie bolo potvrdené poranenie – 7, resp. 2 pacienti. Pacienti boli najčastejšie liečení betalakátovými antibiotikami (penicilín, ampicilín). V roku 2012 skončili 2 prípady letálne.
Záver: Práca popisuje prípady závažných streptokokových infekcií v nemocničnej praxi. Bol zaznamenaný zvýšený výskyt *S. pyogenes* v nemocnici, tiež bola zistená zvýšená rezistencia na erytromycín a tetracyklín. Je potrebné sledovať trendy rezistencie na antibiotiká a výskyt emm typov izolovaných kmeňov. Spolupráca laboratórnych a klinických odborov pri riešení prevencie a liečby predovšetkým invazívnych streptokokových infekcií je dôležitá pre zníženie rizika ich výskytu.

KĽÚČOVÉ SLOVÁ

***Streptococcus pyogenes* – závažné infekcie – rizikové faktory – emm typy**

ABSTRACT

†Hupková H., Záborská M., Šišovský V., Babál P., Šimaljaková M., Koreň M., Reis R., Kozáková J., Bičan D.: Klinická a mikrobiologická charakteristika závažných infekcií spôsobených streptokokmi skupiny A
Aim of the study: Data analysis of the occurrence of severe infections caused by A-group of streptococci, emm typing of the isolated strains, and survey of resistance to the selected antibiotics.
Material and methods: During the years 2012 and 2013, forty-three *S. pyogenes* strains were isolated from severe infections. The *S. pyogenes* strains were most frequently isolated from wounds and abscesses (36 patients), followed by isolations from haemocultures (5 patients), sputum (1 patient), autopsy samples (1 patient). The antimicrobial susceptibility to the selected antibiotics (penicillin, erythromycin, clindamycin, spiramycin, tetracycline) was detected by the disk-diffuse method, and the minimal inhibitory concentrations (MICs) were measured as well.
Results: During the years 2012 and 2013, an increase of occurrence of severe streptococcal infections was detected: 27 and 16 cases, respectively. Resistance to macrolides was detected in 18, 5 % and 12, 5 %, to tetracyclines in 25, 9 % and 20 %, respectively. The emm type 1 was the most frequently detected in the isolated *S. pyogenes* strains. The risk factors for streptococcal infection development were followed up; injury was the most frequently detected – in 7 and 2 patients, respectively. The patients were most frequently treated by betalactam antibiotics (penicillin, ampicillin). In the year 2012, two cases were lethal.
Conclusion: This study describes the cases of invasive Group A Streptococcal (GAS) infection as seen in hospital clinical practice. We detected an increased occurrence of *S. pyogenes* in the hospital; an increased resistance to erythromycin and tetracycline was detected as well. It is necessary to monitor the trends of antimicrobial resistance and the occurrence of emm types of isolated strains. Cooperation of the laboratory and clinical settings in the prevention and the therapy of streptococcal infections, first of all of the invasive ones, is important for the risk decrease of their occurrence.

KEYWORDS

***Streptococcus pyogenes* – závažné infekcie – rizikové faktory – emm typy**

Epidemiol. Mikrobiol. Imunol., 63, 2014, č. 3, s. 164–167

proLékaře.cz | 30.5.2024

ÚVOD

Streptococcus pyogenes (*S. pyogenes*), výhradný ľudský patogén, vyvoláva široké spektrum ochorení v nemocničnej aj ambulantnej praxi. Môže spôsobiť tonzilofaryngitídu, erysipel, infekcie kože, následky streptokokovej infekcie sa môžu prejaviť ako reumatická horúčka, glomerulonefritída. Spôsobuje aj závažné život ohrozujúce infekcie ako sú pneumónia, sepsa, puerperálna sepsa, nekrotizujúca fasciitída, syndróm toxického šoku. Od polovice 90-tych rokov narastá počet závažných manifestácií streptokokových infekcií, pričom faktory zapríčiňujúce vzostup streptokokových infekcií ostávajú neznáme. Typizácia M proteínu (emm typizácia) je používaná celosvetovo k charakteristike kmeňov *S. pyogenes*. V súčasnosti je známych viac ako 100 emm typov, ktoré môžu poskytnúť určitý obraz o invazivite kmeňa. Epidemiologické štúdie, ktoré poskytujú údaje o distribúcii emm typov, slúžia aj k identifikácii a kontrole streptokokových infekcií. Okrem toho, sledovanie jednotlivých emm typov vedie k lepšiemu chápaniu mechanizmov patogenity rôznych manifestácií streptokokových infekcií. Z dôvodu sledovania epidemiologických súvislostí prebiehal v rokoch 2003 a 2004 projekt Strep-EURO, ktorého cieľom bolo zjednotiť sledovanie a porovnanie závažných infekcií vyvolaných S. pyogenes v Európe, porovnať rizikové faktory, klinické profily infekcií a mikrobiologickú charakteristiku izolátov *S. pyogenes* medzi jednotlivými krajinami [1, 2].

MATERIÁL A METODIKA

V rokoch 2012 a 2013 bolo izolovaných 43 kmeňov *S. pyogenes* pri závažných infekciách v nemocnici. Bolo izolovaných 23 kmeňov od mužov a 20 kmeňov od žien. Vekové rozpätie v roku 2012 bolo 19– 91 rokov, vekový priemer 58 rokov, v roku 2013 to bolo 7–85 rokov, vekový priemer 57 rokov. Najčastejšie boli kmene *S. pyogenes* izolované z rán a abscesov (36 pacientov), nasledovali izolácie z hemokultúr (5 pacientov), spúta (1 pacient), pitevného materiálu (1 pacient). Rizikové faktory vzniku streptokokových infekcií, antibiotická liečba a klinický priebeh infekcií boli analyzované zo zdravotnej dokumentácie pacientov.

U všetkých získaných izolátov bola diskovou difúznou metódou stanovená rezistencia na vybrané antibiotiká (penicilín, erytromycín, klindamycín, spiramycín, tetracyklín) a určená hladina minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC). Testom dvojitej difúzie bol zistený typ rezistencie na makrolidy, linkosamidy a streptogramin B.

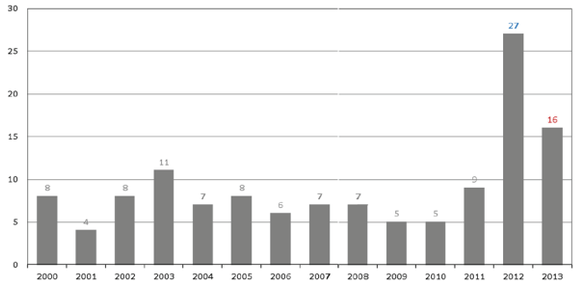
Za účelom emm typizácie bolo 15 izolovaných kmeňov *S. pyogenes* poslaných do NRL pre streptokokové nákazy SZÚ Praha.

VÝSLEDKY

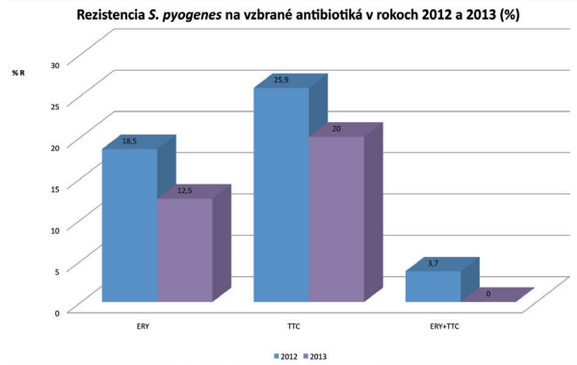
V porovnaní s predchádzajúcimi rokmi bol v rokoch 2012 a 2013 zaznamenaný dosť výrazne zvýšený výskyt závažných streptokokových infekcií – 27, resp. 16 prípadov (graf 1).

U izolovaných kmeňov bola sledovaná rezistencia na makrolidy – 18, 5 %, resp. 12, 5 %, na tetracyklín – 25, 9 %, resp. 20 %. Všetky testované kmene vykazovali konštitutívny fenotyp rezistencie na makrolidy. Súčasná rezistencia na makrolidy a tetracyklín bola zaznamenaná v roku 2012 u 3, 7 % kmeňov – graf 2.

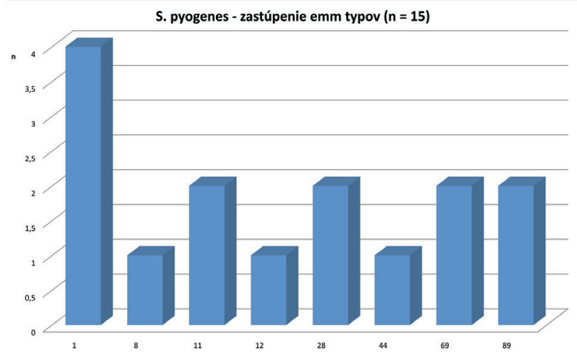
V rokoch 2012 a 2013 bolo15 izolovaných kmeňov *S. pyogenes* otypovaných emm typizáciou. Prevažovali kmene emm 1 (4 kmene). Okrem tohto typu boli zachytené typy 8, 11, 12, 28, 44, 69, 89 (každý z nich bol zastúpený 1–2 kmeňmi) – graf 3. Kmene *S. pyogenes* emm1 boli izolované z patologického materiálu, hemokultúry a rán – tabuľka 1.



Obr. 1. Výskyt *S. pyogenes* v rokoch 2000–2013 (n)
Fig. 1. Výskyt *S. pyogenes* v rokoch 2000-2013 (n)



Obr. 1. Výskyt *S. pyogenes* v rokoch 2000–2013 (n)
Fig. 1. Výskyt *S. pyogenes* v rokoch 2000-2013 (n)



Obr. 3. *S. pyogenes* – zastúpenie emm typov (n = 15)
Fig. 3. *S. pyogenes* – zastúpenie emm typov (n = 15)

Najčastejším klinickým priebehom boli celulitída (6 pacientov), sepsa (5 pacientov), absces (5 pacientov) a erysipel (4 pacienti). V rokoch 2012 a 2013 boli sledované rizikové faktory vzniku streptokokovej infekcie, ako najčastejšie boli zistené poranenia – 7, resp. 2 pacienti – tabuľka 2. Ďalšie sledované rizikové faktory boli chronické kožné ochorenia (3, resp. 1 pacient), renálna insuficiencia (3, resp. 2 pacienti), uštipnutie hmyzom (2, resp. 1 pacient), kardiovaskulárne ochorenie (1, resp. 3 pacienti), fajčenie (1, resp. 2 pacienti), alkoholizmus (3, resp. 1 pacient), anémia (1, resp. 1 pacient), biologická liečba (1, resp. 1 pacient).

proLékaře.cz | 30.5.2024

Tabuľka 1. Charakteristika kmeňov *S. pyogenes* s vyšetrenými emm typmi (n = 15)
Table 1. Charakteristika kmeňov *S. pyogenes* s vyšetrenými emm typmi (n = 15)

Rok	Material	R - ERY	R -TTC	emm typ	exitus
2012	absces	S	S	8	-
	patologia	R	R	1	áno
	krv	R	S	1	-
	sputum	R	S	12	-
	absces	R	S	11	áno
	absces	R	S	44	-
	krv	R	R	69	-
	rana	S	S	1	-
2013	absces	S	S	11	-
	krv	R	S	69	-
	rana	S	S	1	-
	rana	S	-	28	-
	lozisko	R	-	28	-
	rana	I	S	89	-
	axila	I	S	89	-

Pacienti boli najčastejšie liečení betalakátovými antibiotikami – penicilín, ampicilín, cefotaxím (8 pacientov), klindamycín (3 pacienti), chinolóny (3 pacienti), chloramfenikol (2 pacienti v roku 2013).
V roku 2012 boli zaznamenané 2 letálne priebehy infekcie spôsobenej streptokokmi skupiny A s diagnózami syndróm toxického šoku a nekrotizujúca fasciitída.

DISKUSIA

V ostatných rokoch množstvo prác a publikácií poukazuje na zvyšujúci sa výskyt závažných streptokokových infekcií [3, 4] so snahou odôvodniť tento nepriaznivý stav [1, 5, 6]. Často je popisovaný vzťah typu emm 1 k súčasným zmenám. Napriek tomu, že súbor pacientov sledovaný v tejto práci je pomerne malý (43 pacientov) a emm typy boli vyšetrené u 15 izolovaných kmeňov *S. pyogenes*, bol popísaný najvyšší počet kmeňov emm 1. Tiež je potrebné upozorniť na skutočnosť, že 1 letálny priebeh streptokokovej infekcie (syndróm toxického šoku) v súbore pacientov v tejto práci bol spôsobený typom emm 1. Nekrotizujúca fasciitída je závažné ochorenie s vysokou morbiditou a mortalitou [7], v tejto štúdii bola príčinou druhého letálneho priebehu streptokokovej infekcie. Celulitída je popisovaná v literatúre ako najčastejšia manifestácia infekcií spôsobených streptokokmi skupiny A [8]. V tejto štúdii bola diagnostikovaná celulitída u 6 pacientov.

Tabuľka 2. Rizikové faktory vzniku streptokokových infekcií
Table 2. Rizikové faktory vzniku streptokokových infekcií

	2012 (n=27)		2013 (n=16)	
Rizikový faktor	n	%	n	%
Poranenie	7	25,9	2	12,5
Chronické kožné ochorenie	3	11,1	1	6,3
Renálna insuficiencia	3	11,1	2	12,5
Diabetes mellitus	1	3,7	-	-
Uštipnutie hmyzom	2	7,4	1	6,3
Kardiovaskularne ochorenie	1	3,7	3	18,8
Fajčenie	1	3,7	2	12,5
Alkoholizmus	3	11,1	1	6,3
Anémia	1	3,7	1	6,3
Biologická terapia	1	3,7	1	6,3

Vzhľadom na stúpajúcu rezistenciu na antibiotiká (makrolidy ,linkosamidy) u *S. pyogenes*, je potrebné sledovať trendy rezistencie u kmeňov izolovaných z krvi, kĺbovej tekutiny, likvoru, poranení a iných materiálov za normálnych okolností sterilných. Vzhľadom k tomu, že v súčasnosti sú k dispozícii trendy rezistencie kmeňov *S. pyogenes* na makrolidy len z ambulantnej praxe a rezistencia kmeňov *S. pyogenes* na makrolidy v slovenských nemocniciach nie je k dispozícii, má táto informácia predovšetkým u ťažkých priebehov streptokokových infekcií a pri alergii na penicilín zásadný význam. V tejto práci bola diskovou difúznou metódou stanovená rezistencia na vybrané antibiotiká (penicilín, erytromycín, klindamycín, spiramycín, tetracyklín) a určená hladina minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC). Testom dvojitej difúzie bol zistený typ rezistencie na makrolidy, linkosamidy a streptogramin B. Všetky izolované kmene *S. pyogenes* vykazovali konštitutívny fenotyp rezistencie na makrolidy.
Emm typizácia je najrozšírenejšou metódou, ktorou sú celosvetovo definované kmene streptokokov skupiny A. Systematicky je preskúmaná globálna distribúcia emm typov izolovaných kmeňov na jednotlivých kontinentoch [9]. Tieto informácie sú dôležité z pohľadu implementácie streptokokovej vakcíny do klinickej praxe v budúcnosti. V tejto práci bolo vyšetrených len 15 kmeňov *S. pyogenes* emm typizáciou. Aj keď najčastejšie bol potvrdený emm typ 1, nie je možné z tejto informácie robiť závery z dôvodu malého počtu kmeňov. Je ale zrejmé, že je potrebné v tejto analýze ďalej pokračovať s cieľom získať relevantné údaje o distribúcii emm typov.
Rizikové faktory infekcií spôsobených kmeňmi *S. pyogenes* sú časté. Často sa u pacientov vyskytuje viac rizikových faktorov, čo sťažuje liečbu závažných streptokokových infekcií. Závažné streptokokové infekcie sa vyskytujú aj u mladých pacientov bez predisponujúcich faktorov [2, 8]. Rýchla diagnostika a cielená antibiotická liečba streptokokových infekcií v dostatočných dávkach zvyšujú šance na prežitie pacienta.

ZÁVER

Vzhľadom na naše doterajšie čiastkové výsledky by sme chceli upozorniť na to, že je potrebné pokračovať v štúdii sledovania závažných streptokokových infekcií v nemocniciach a do štúdie zahrnúť aj ďalšie pracoviská so zámerom posúdiť závažnosť tohto problému z celoslovenského pohľadu. Neodmysliteľnou súčasťou riešenia problému týchto infekcií je spolupráca laboratórnych a klinických odborov.
Sledovanie trendov rezistencie na antibiotiká a emm typizácia izolovaných kmeňov sú dôležité z pohľadu liečby streptokokových infekcií a možného používania vakcíny proti streptokokovým infekciám v budúcnosti.

Literatúra

1. Luca-Harari B, Darenberg J, Neal S, Siljander T, et al. Clinical and Microbiological Characteristics of Severe Streptococcus pyogenes Disease in Europe. *J Clin Microbiology*, 2009; 47:1155–1165.
2. Straková L, pracovní skupina Strep-EURO., Motlová J, Urbášková P, Křížová P. Surveillance závažných onemocnění způsobených streptokoky skupiny A v České republice v roce 2003 - project Strep-EURO. *Epidemiolog Mikrobiol Imunol*, 2004;53:106–111.
3. Johansson L, Thulin P, Low DE, Norrby-Teglund A. Getting under the Skin: The Immunopathogenesis os Streptococcus pyogenes Deep Tissue Infections. *Clinical Inf Dis*, 2010;51(1):58–65.

proLékaře.cz | 30.5.2024

4. Lamagni TL, Efstratiou A, Vuopio-Varkila J, Jasir A, et al. The epidemiology of severe Streptococcus pyogenes associated disease in Europe. *Eurosurveillance*, 2005;10:179–184.
5. Cole JN, Barnett TC, Nezet V, Walker MJ. Molecular insight into invasive group A streptococcal disease. *Nat Rev Microbiol*, 2011, 9(10):724–736.
6. Lynskey NN, Lawrenson RA, Sriskandan S. New understandings in Streptococcus pyogenes. *Curr Opin Infect Dis*, 2011;24(3):196–202.
7. Olsen RJ, Musser JM. Molecular pathogenesis of necrotizing fasciitis. *Annu Rev Pathol*, 2010;5:1–31.
8. Lamagni TL, Neal S, Keshishian C, Alhaddad N, et al. Severe Streptococcus pyogenes iInfections, United Kingdom, 2003-2004. *Emer Infect Dis*, 2008;14(2):201–209.
9. Steer AC, Law I, Matatolu L, Beall BW, et al. Global emm type distribution of group A streptococci: systematic review and implications for vaccine development. *The Lancet Inf Dis*, 2009;9(10):611–616.

Do redakce došlo dne 14. 1. 2014.

Adresa pro korespondenci:
RNDr. Magdaléna Záborská
Mikrobiologický ústav LF UK a UNB, Bratislava
e-mail: magda.zaborska@fmed.uniba.sk