

Uppgången av toxic shock – vad har hänt med streptokockerna?

2024-11-15

Per Åkesson
Infektionskliniken
Skånes Universitetssjukhus i Lund

1989

The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1989, by the Massachusetts Medical Society

Volume 321

JULY 6, 1989

Number 1

SEVERE GROUP A STREPTOCOCCAL INFECTIONS ASSOCIATED WITH A TOXIC SHOCK-LIKE SYNDROME AND SCARLET FEVER TOXIN A

DENNIS L. STEVENS, M.D., PH.D., MARTHA H. TANNER, M.D., JAY WINSHIP, M.D., RAYMOND SWARTS, M.D., KRISTEN M. RIES, M.D., PATRICK M. SCHLIEVERT, PH.D., AND EDWARD KAPLAN, M.D.

Abstract There is concern that group A streptococci, which have caused less serious infections in developed countries in recent decades, may be acquiring greater virulence. We describe 20 patients from the Rocky Mountain region who had group A streptococcal infections from 1986 to 1988 that were remarkable for the severity of local tissue destruction and life-threatening systemic toxicity.

Among the 20 patients (median age, 36), necrotizing fasciitis with or without myositis was the most common soft-tissue infection (55 percent). Nineteen patients (95 percent) had shock, 16 (80 percent) had renal impairment, and 11 (55 percent) had acute respiratory distress syndrome. The mortality rate was 30 percent. All patients but

1 had positive tissue cultures for *Streptococcus pyogenes*; 12 had positive blood cultures. Most of the patients had no underlying disease; 2 used intravenous drugs. Strains of group A beta-hemolytic streptococci isolated from 10 patients were not of a single M or T type; however, 8 of the 10 strains produced pyrogenic exotoxin A (scarlet fever toxin A, a classic erythrogenic toxin), which has rarely been observed in recent years.

From our study of this cluster of severe streptococcal infections with a toxic shock-like syndrome, we conclude that in our region, more virulent group A streptococci have reappeared that produce the pyrogenic toxin A associated with scarlet fever. (N Engl J Med 1989; 321:1-7.)

Bakjour julen 2023

29-årig frisk man

4 dagar: feber, hosta, dyspné, diarré

Akutmott 23/12

kl 12.00: RLS1, p130, BT 90/60, AF40, sat 80%, ljusröd på bålen
laktat 16, CRP 490 krea 332, LPK 0,7

Kl 16.00: Försämras snabbt, intuberas, NA+Vasopr, DIC-bild
marmorerad, cyanotisk, svårventilerad

Kl 20.30: ECMO

THIVA 24/12

Blåmarmorerad hela kroppen, styva lemmar, kalla ben / armar
Meropenem, Klindamycin, Solu-cortef, IVIG
Växt av grupp A-streptokocker i blododling

THIVA 25/12

Kl 12.00. Behandling avbryts, pat avlider

Nr	Ålder	Kön	Start vtf	Bakgrundsjukdomar	Huvudsymptom	Halsont	Hud/mjukdel	Pneumoni	exantem	influenza	laktat (inkomst) IVIG givet	Omgivningsfall	Avliden
				Toxic shock									
1			231210	Frisk	Hemoptys	NEJ	NEJ	JA	JA	JA	10,5 JA	NEJ	NEJ
2			231210	Frisk	Dyspné	NEJ	NEJ	NEJ	JA	NEJ	19,1 JA	NEJ	JA (1 dag)
3			231220	Frisk	Hals	JA	NEJ	JA	JA	NEJ	10,1 JA	NEJ	NEJ
4			231221	Frisk	Svaghet	JA	NEJ	NEJ	JA	NEJ	6,1 JA	NEJ	NEJ
5			231223	Frisk	Hosta, andning	NEJ	NEJ	JA	JA	NEJ	16,1 JA	JA, sambo	JA (2 dagar)
6			231228	Sarkoidos	Trötthet, konfusio	JA	NEJ	JA	JA	JA	10,6 JA	NEJ	NEJ
7			231229	Frisk	Hals	JA	JA	JA	NEJ	NEJ	7,6 JA	NEJ	NEJ
8			231230	RA, humira	Hals	JA	JA	NEJ	NEJ	NEJ	12,4 JA	NEJ	JA (1 dag)

vanligtvis en patient vartannat år
nu: 8 fall under 3 veckor...

Invasiv streptokockinfektion (iGAS)

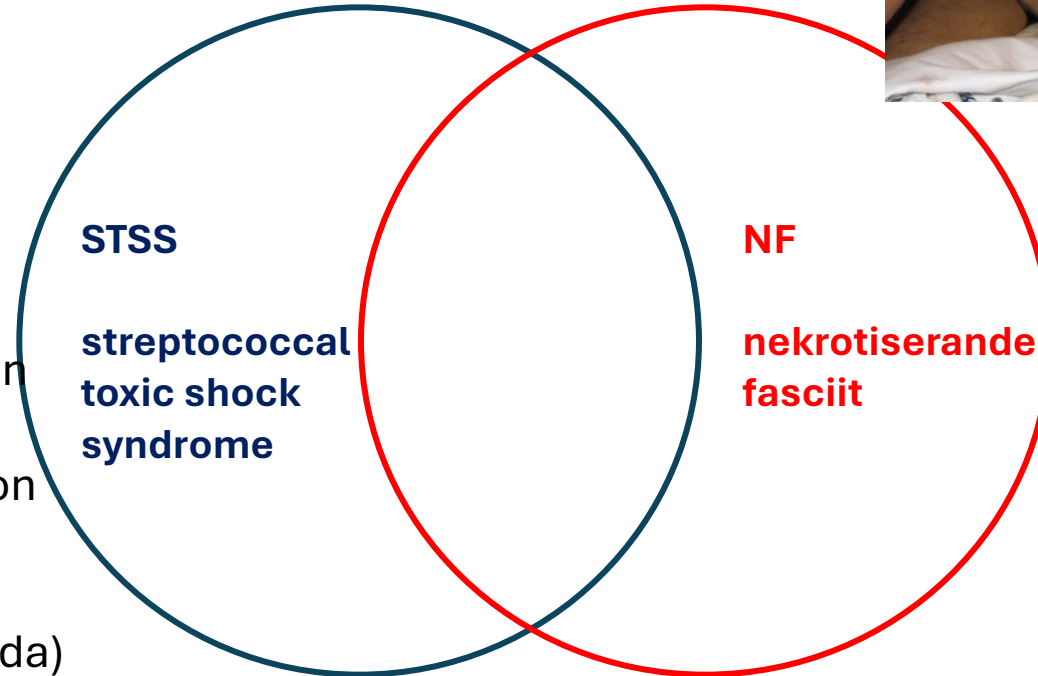


Diagnostik

Feber/frossa
Svår cirkulationssvikt, laktat
Organsvikt, koagulationsrubbn
Scarlatiniformt exantem
Tecken på streptokockinfektion

Behandling

Antibiotika (betalaktam + klinda)
IVIG, högdos (dåliga data)
Intensivvård



Diagnostik

Pain out of proportion
Blårött oskarpt exantem
Smärta utanför exantemet
Kirurgisk exploration
StrepA sårvätska
CT: Ödem/gas kan stödja diagnos
CK/myoglobin kan stödja diagnos

Behandling

Kirurgi, brådskande
Antibiotika (betalaktam + klinda)
IVIG, högdos (dåliga data)
Intensivvård

Children



Pharyngotonsillitis / strep throat
22,000 per 100,000 children
289,000,000 total cases worldwide
DALYs: 100,000

Prognosis: ARF risk if not treated

Children



Impetigo / pyoderma
12,300 per 100,000 children
162,000,000 total cases worldwide

Prognosis: Excellent

Elderly



Erysipelas
195 per 100,000 in primary care,
12 are hospitalized due to severity

Prognosis: Excellent with
treatment, but often recur

Elderly



Necrotizing soft tissue infections (NSTI) / fasciitis
2 per 100,000 inhabitants

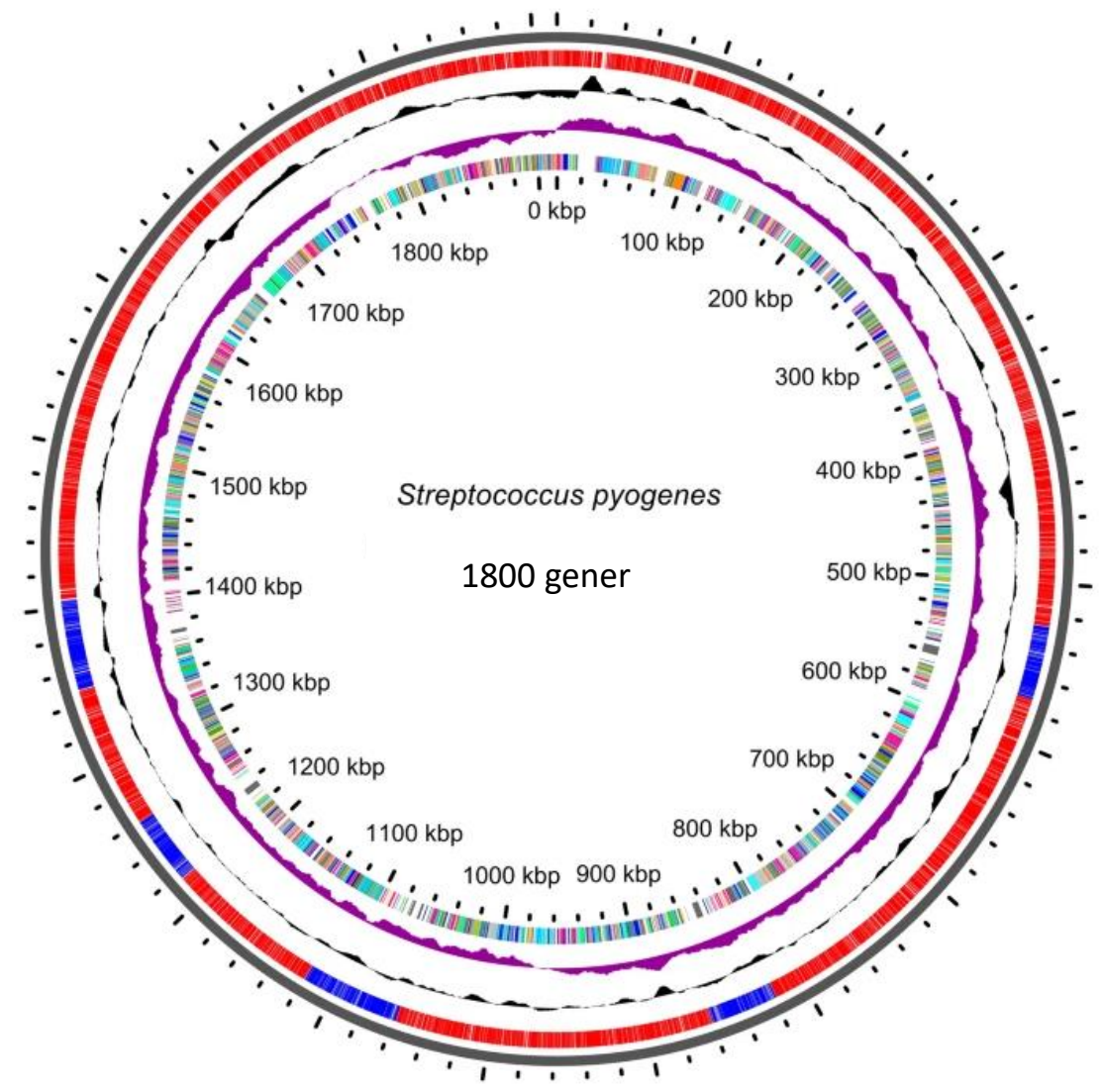
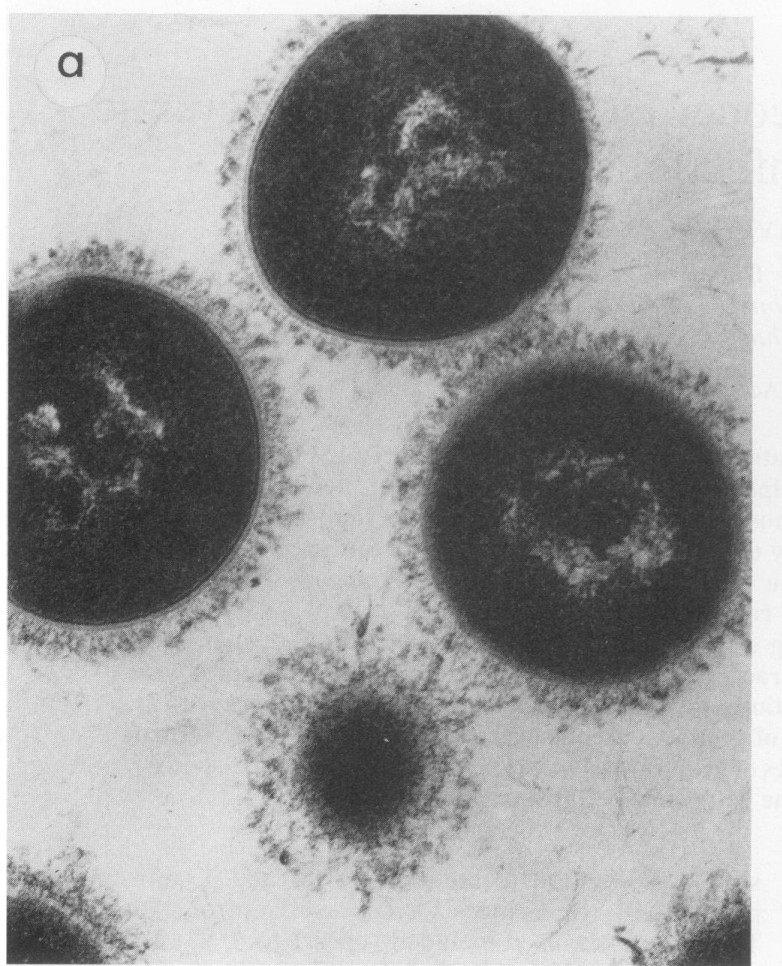
Prognosis: Poor without treatment

All ages

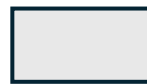
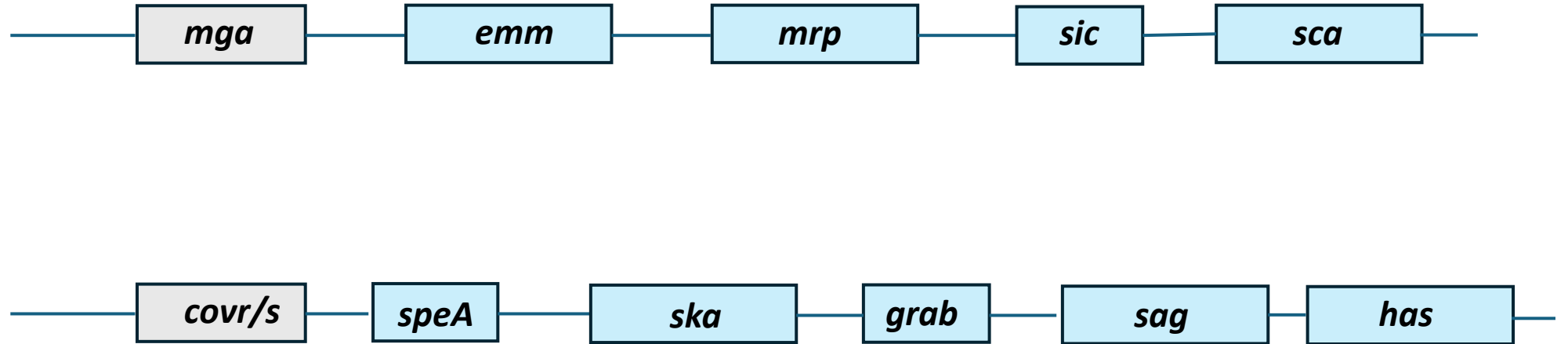


Streptococcal toxic shock syndrome (STSS)
0.3 per 100,000 inhabitants

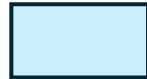
Prognosis: Poor without treatment
Affects all ages



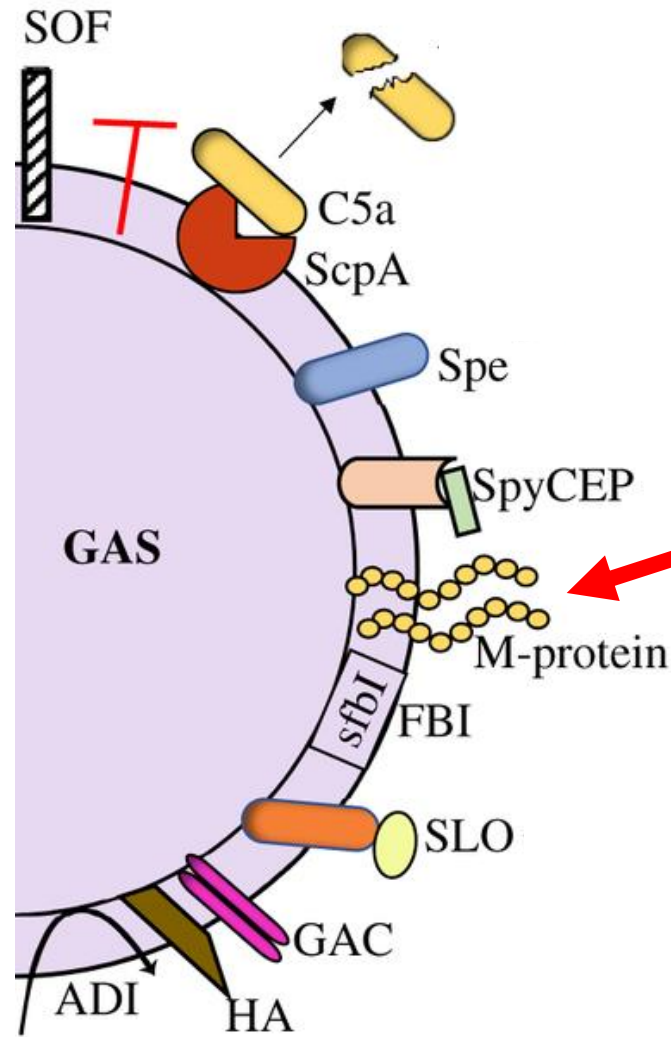
virulens-regulon



kodar för reglerande protein som binder till promotor på bakteriekromosomen



kodar för enzymer, toxiner eller cellväggspoteiner



M-protein

Känt antifagocytärt sedan 30-talet
Basen för serologisk typning
M1-typen mest virulent (sedan 1989)

Vi backar till 80-talet...

STSS och NF var okända begrepp före 1988 – vad hände då?

The Journal of Clinical Investigation

RESEARCH ARTICLE

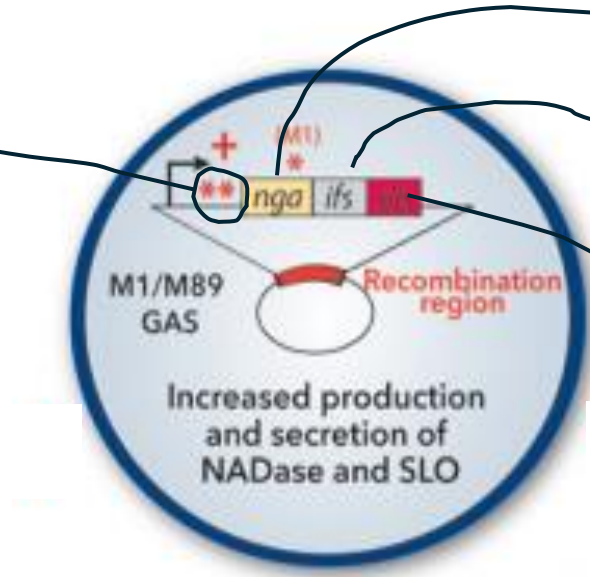
A molecular trigger for intercontinental epidemics of group A *Streptococcus*

Luchang Zhu,¹ Randall J. Olsen,^{1,2} Waleed Nasser,¹ Stephen B. Beres,¹ Jaana Vuopio,^{3,4} Karl G. Kristinsson,^{5,6} Magnus Gottfredsson,^{5,6} Adeline R. Porter,⁷ Frank R. DeLeo,⁷ and James M. Musser^{1,2}

¹Center for Molecular and Translational Human Infectious Diseases Research, Department of Pathology and Genomic Medicine, Houston Methodist Research Institute and Houston Methodist Hospital, Houston, Texas, USA. ²Department of Pathology and Laboratory Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York, USA. ³Bacterial Infections Unit, National Institute for Health and Welfare, Turku, Finland. ⁴Department of Medical Microbiology and Immunology, Medical Faculty, University of Turku, Turku, Finland. ⁵Departments of Clinical Microbiology and Infectious Disease, Landspítali University Hospital, Reykjavík, Iceland. ⁶Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Iceland, Reykjavík, Iceland. ⁷Laboratory of Bacteriology, Rocky Mountain Laboratories, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH, Hamilton, Montana, USA.

The identification of the molecular events responsible for strain emergence, enhanced virulence, and epidemicity has been a long-pursued goal in infectious diseases research. A recent analysis of 3,615 genomes of serotype M1 group A *Streptococcus* strains (the so-called “flesh-eating” bacterium) identified a recombination event that coincides with the global M1 pandemic beginning in the early 1980s. Here, we have shown that the allelic variation that results from

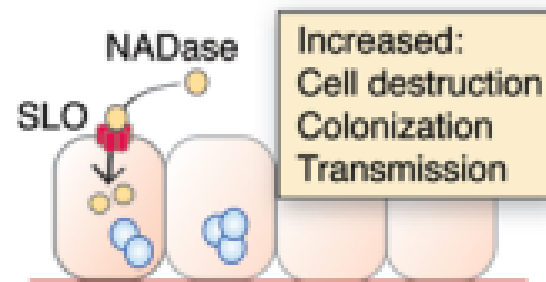
mutation som inträffade 1983

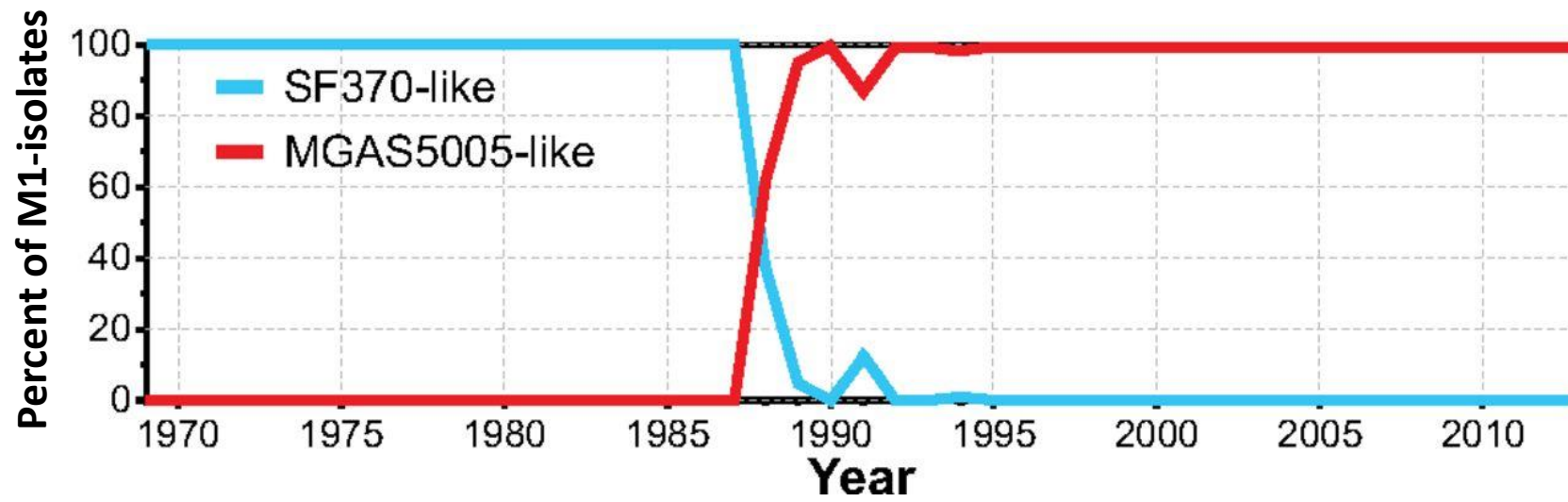


genen för regulatorn

genen för NADase

genen för streptolysin O



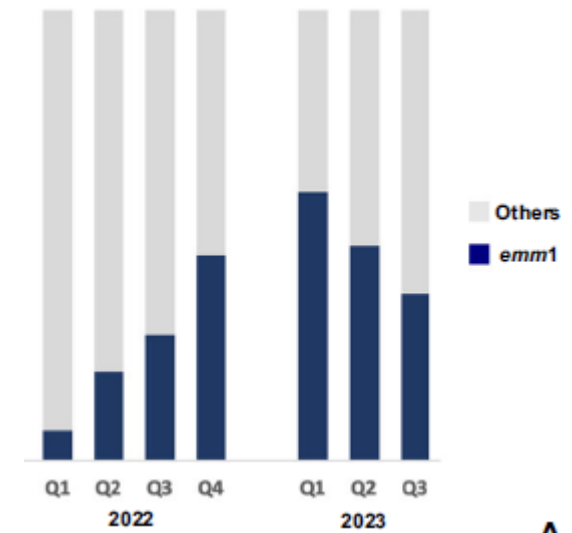


Vi återvänder till 20-talet...

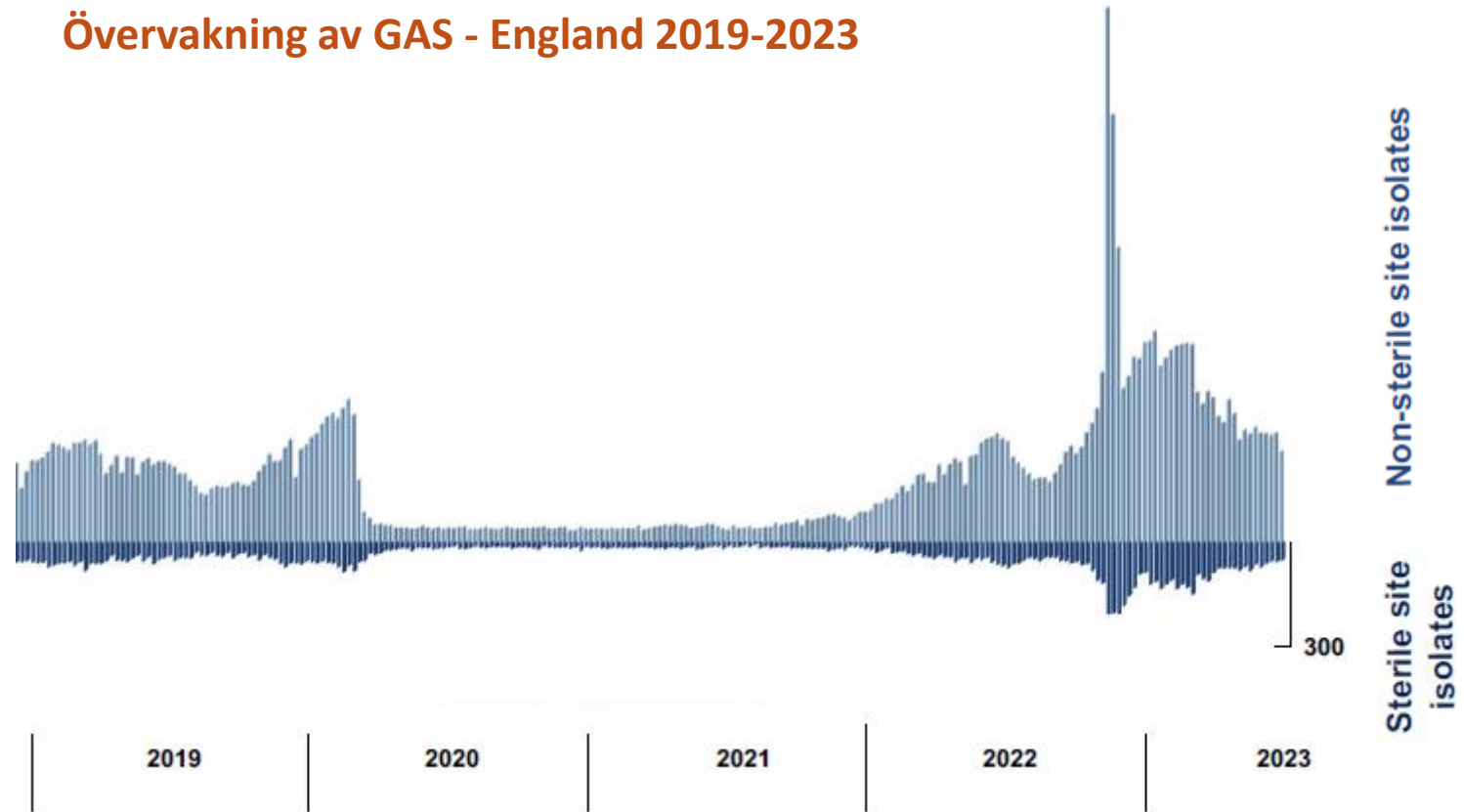
Tydlig uppgång av scarlatina i UK under 2022 – och sedan också invasiv infektion

En variant av M1-typen upptäcks 2018-19 = M1_{UK}
Denna producerar mer SpeA (pyrogen extoxin)
Den är spridningsbenägen

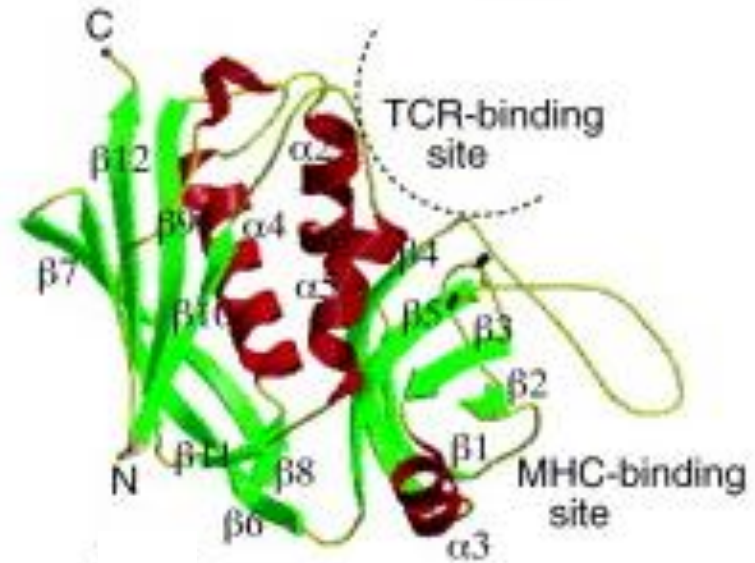
Leder till ökning av invasiva stammar som är av M1-typen.
Nästan alla är M1_{UK}

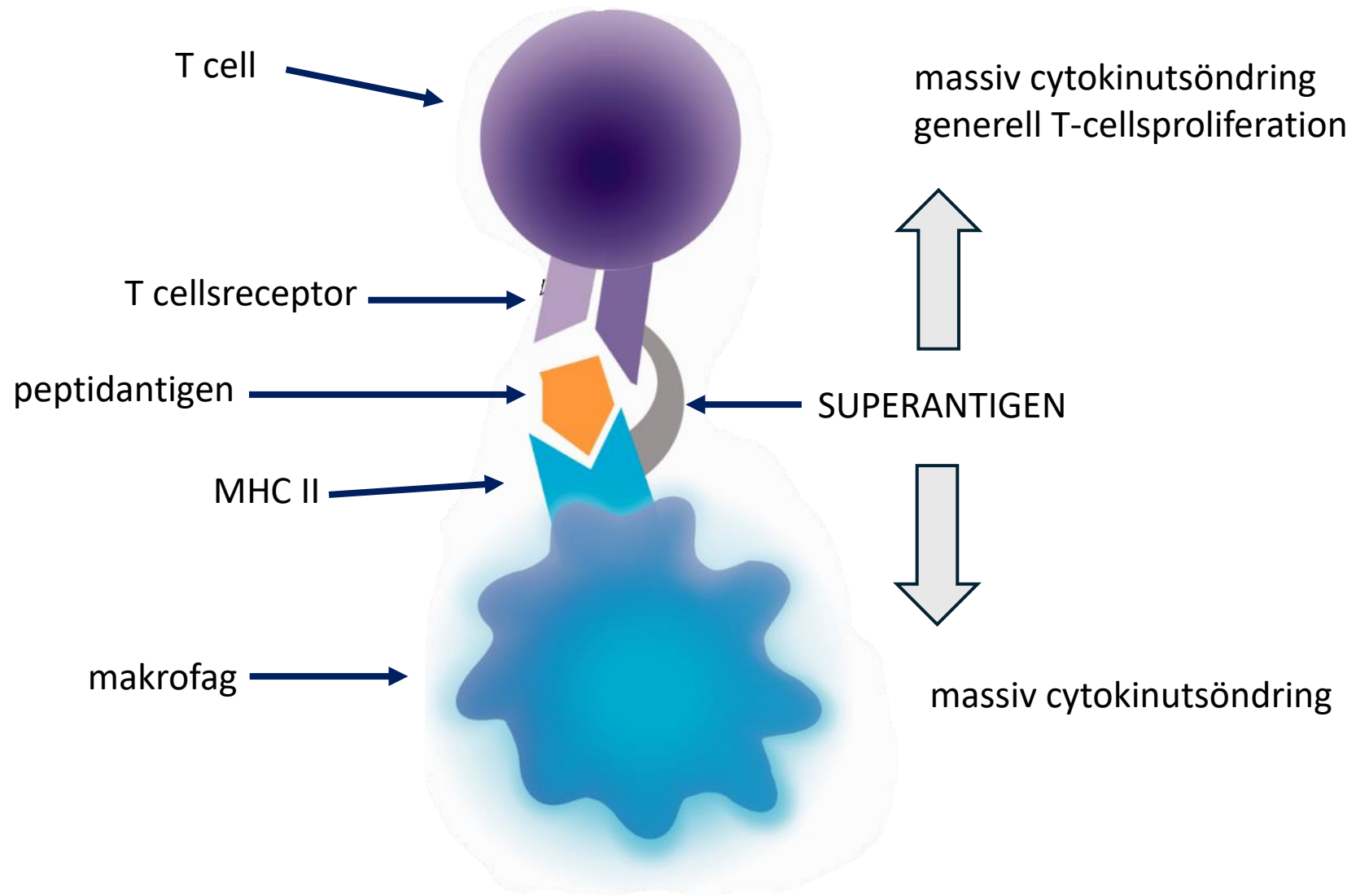


Övervakning av GAS - England 2019-2023



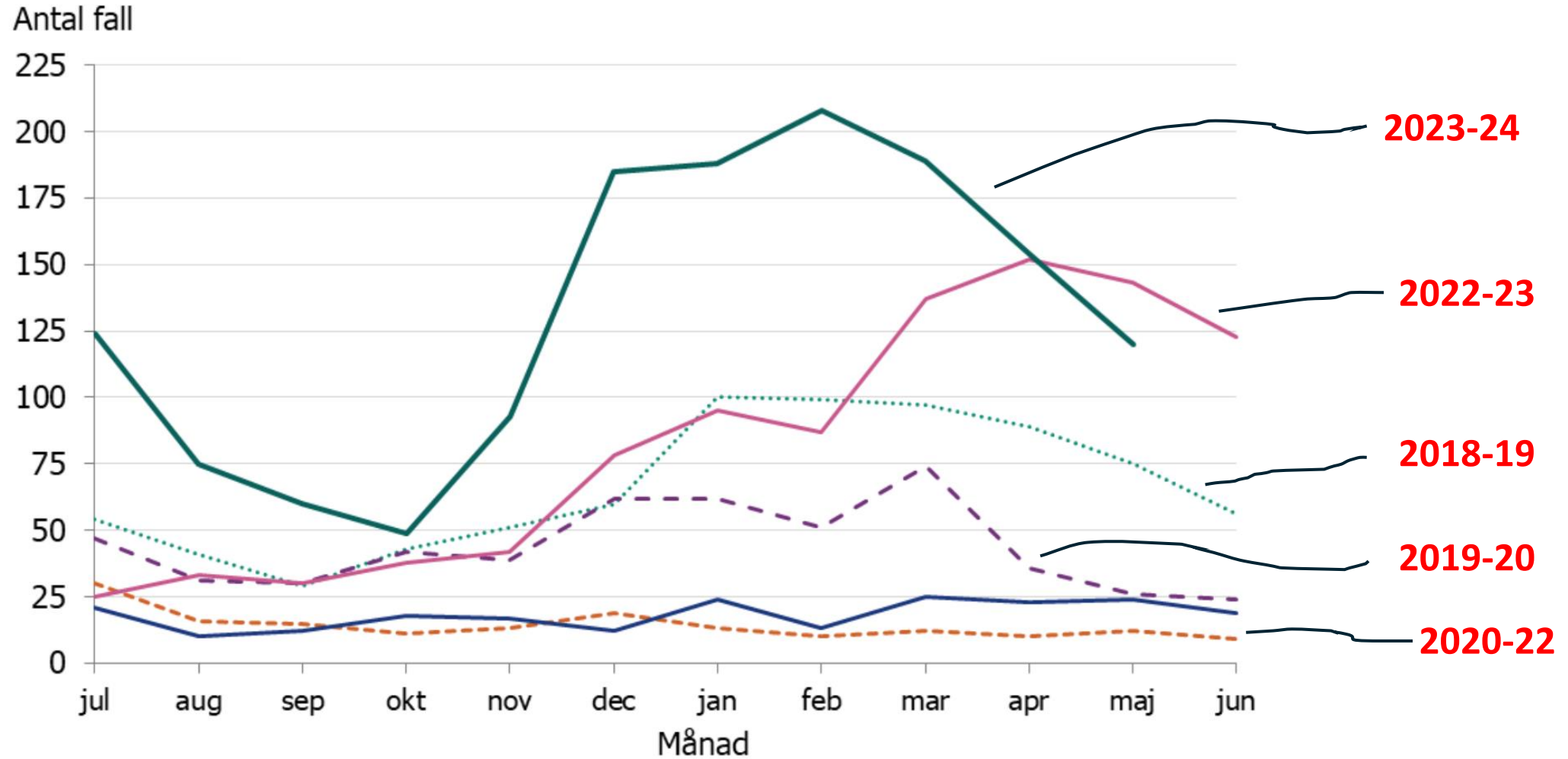
SpeA är ett superantigen





Nr	Ålder	Kön	Start vtf	Bakgrundssjukdomar	Huvudsymptom	Halsont	Hud/mjukdel	Pneumoni	exantem	influenta	laktat (inkomst)	IVIG givet	Omgivningsfall	Avliden
				Toxic shock										
1			231210	Frisk	Hemoptys	NEJ	NEJ	JA	JA	JA	10,5 JA		NEJ	NEJ
2			231210	Frisk	Dyspné	NEJ	NEJ	NEJ	JA	NEJ	19,1 JA		NEJ	JA (1 dag)
3			231220	Frisk	Hals	JA	NEJ	JA	JA	NEJ	10,1 JA		NEJ	NEJ
4			231221	Frisk	Svaghet	JA	NEJ	NEJ	JA	NEJ	6,1 JA		NEJ	NEJ
5			231223	Frisk	Hosta, andning	NEJ	NEJ	JA	JA	NEJ	16,1 JA		JA, sambo	JA (2 dagar)
6			231228	Sarkoidos	Trötthet, konfusio	JA	NEJ	JA	JA	JA	10,6 JA		NEJ	NEJ
7			231229	Frisk	Hals	JA	JA	JA	NEJ	NEJ	7,6 JA		NEJ	NEJ
8			231230	RA, humira	Hals	JA	JA	NEJ	NEJ	NEJ	12,4 JA		NEJ	JA (1 dag)
9			231231	Frisk	Bröstmärta, hosta	NEJ	NEJ	JA	JA	JA	8,3 JA		JA, bror	NEJ
10			240107	RA, Mtx	Hals	JA	JA	NEJ	JA	NEJ	15,1 JA		NEJ	JA (1 dag)
11			240112	Frisk	Dyspné	JA	JA	NEJ	NEJ	NEJ	1,1 NEJ		NEJ	NEJ
12			240115	Frisk	Smärta axel	NEJ	JA	JA	NEJ	NEJ	1,5 JA		NEJ	NEJ
13			240128	Levertranspl, splenektom	Buksmärta	NEJ	JA	NEJ	JA	NEJ	5,1 JA		NEJ	JA (2 dagar)
14			240131	MS, ingen beh	Hals, tand	JA	JA	NEJ	JA	NEJ	2,8 JA		NEJ	NEJ
15			240213	CVI med hemipares	Fall i hemmet (ser	NEJ	JA	NEJ	NEJ	NEJ	4,4 JA		NEJ	JA (1 dag)
16			240221	Frisk	Pneumoni	NEJ	NEJ	JA	NEJ	NEJ	6,1 JA		NEJ	NEJ
17			240229	Prostatahyperpl, kron KAD	Underben smärta	NEJ	JA	NEJ	NEJ	NEJ	4,3 NEJ		NEJ	NEJ
18			240402	Frisk	Hosta, hals, buk	JA	NEJ	NEJ	JA	NEJ	6,4 JA		NEJ	JA (1 dag)
19			240403	Frisk	Hosta, öron, buk	NEJ	NEJ	NEJ	JA	NEJ	13,8 JA		NEJ	NEJ
20			240510	Svårläkta sår	BT-fall, röd arm	NEJ	JA	NEJ	NEJ	NEJ	8,3 JA		NEJ	NEJ

Antal fall av iGAS i Sverige (per månad)



Dags för hypoteser

- Sedan 35 år cirkulerar en GAS-M1 med invasiv potential
- M1_{UK}-varianten sprids under 2010-talet. Superantigen.
- Immunskulden (barn)
- Flaskhalsfenomenet (selektivt tryck på GAS under pandemin)



Folkhälsomyndigheten

[🏠](#) > [Nyheter och press](#) > [Nyhetsarkiv](#) > [2024](#) > [Januari](#)

Ökat antal fall med invasiva grupp A-streptokocker

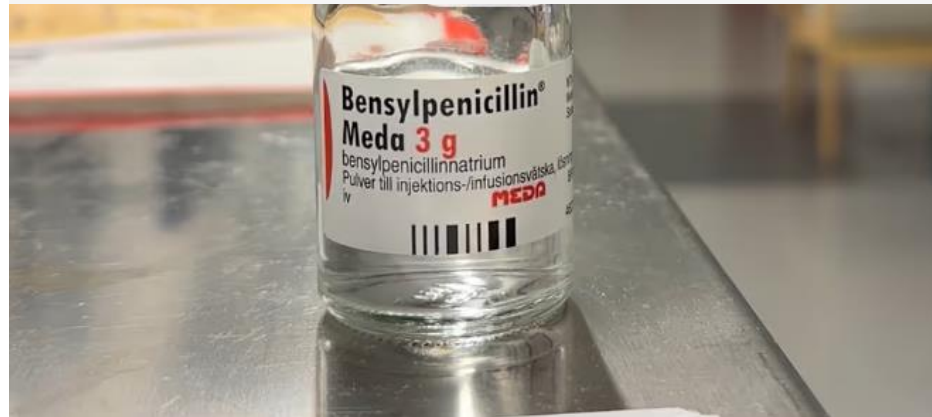
– iGAS är en förhållandevis ovanlig sjukdom, men det är inte omöjligt att antalet fall kommer att fortsätta öka under första delen av 2024. iGAS kan drabba alla åldersgrupper och för övrigt friska personer, och sjukdomsförloppet kan vara mycket snabbt. Därför är det viktigt att hälso- och sjukvården är uppmärksam på dessa fall för att ge ett snabbt och korrekt omhändertagande, säger statsepidemiolog Magnus Gisslén.



NYHETER

Ovanligt många fall av invasiva streptokocker rapporteras i landet

Antalet fall av invasiva grupp A-streptokocker, iGAS, fortsätter att ligga på en ovanligt hög nivå. Hittills i år har mer än 350 fall rapporterats. Nu uppmanar Läkemedelsverket och Folkhälsomyndigheten vården att vara på tårna vid handläggningen av halsfluss.



Efter kraftiga ökningen av infektioner – läkare ska skriva ut mer antibiotika

UPPDATERAD 17 JULI 2024 PUBLICERAD 17 JULI 2024

Sverige upplever en kraftig ökning av invasiva grupp A streptokock-infektioner. Den annars harmlösa bakterien kan orsaka livshotande tillstånd om den blir aggressiv. Folkhälsomyndigheten har efter den kraftiga ökningen beslutat att öka förskrivningen av antibiotika till de lättare infektioner bakterien orsakar.

– Det är klokt att vara mer frikostig med antibiotika, säger Urban Johansson Kostenniemi, specialistläkare infektion.

Vad gör man vid en epidemi?

- Instruktioner till primärvård och akutmottagningar!
- Ändrade provtagningsrutiner?
- Generösare antibiotika-behandling?
- Smittspårning?
- Behandla bärare?