

Diarrhoe mit ungewöhnlichem Verlauf

Andri Rauch, Martin Egger, Martin George Täuber

Fallbeschreibung

Nach leichten Hals- und Kopfschmerzen während eines Tages verschlechterte sich der Allgemeinzustand einer bisher gesunden 28jährigen Frau akut mit Auftreten einer profusen Diarrhoe mit mehrmaligem Erbrechen. Im weiteren Verlauf beklagte die Patientin ausgeprägte Myalgien und Arthralgien. Wegen Dehydratation und Somnolenz musste sie zwei Tage nach Beginn der Beschwerden in einem peripheren Spital hospitalisiert werden.

Die initiale Untersuchung zeigte eine somnolente, dehydrierte, subfebrile Patientin mit einem Blutdruck von 60/40 mm Hg und einer Tachykardie von 120/min. Es fanden sich ein diskretes blass-rötliches Exanthem und eine subkonjunktivale Blutung. Die Lungen- und Herzauskultation war unauffällig. Bis auf eine leichte diffuse Druckdolenz war die Abdominaluntersuchung normal. Bei aktuell menstruirender Patientin fiel nach Entfernung eines vaginalen Tampons leicht putrides Sekret auf. Endonasal zeigte sich gelbliches Sekret.

Die Laboruntersuchungen bei Eintritt und im Verlauf der Hospitalisation sind in Tabelle 1 [↔](#) wiedergegeben.

Tabelle 1. Wichtigste Laborparameter bei Eintritt und im Verlauf der Hospitalisation.

Parameter	Eintrittswert	Maximal- bzw. Minimalwert	Austrittswert	Norm
Hämoglobin	97 g/l	74 g/l	134 g/l	121–154 g/l
Leukozyten	4,8 G/l	23,5 G/l	9,5 G/l	3,5–10,5 G/l
Stabkernige Neutrophile	79%	79%	18%	3–18%
Toxische Granulationen	++	++	+	keine
Thrombozyten	98 G/l	15 G/l	212 G/l	140–380 G/l
Kreatinin	288 µmol/l	288 µmol/l	57 µmol/l	45–102 µmol/l
ASAT	42 U/l	259 U/l	93 U/l	10–37 U/l
ALAT	30 U/l	128 U/l	119 U/l	6–37 U/l
Bilirubin	26,5 µmol/l	75 µmol/l	24 µmol/l	3–26,0 µmol/l
Kreatinkinase	196 U/l	6525 U/l	1985 U/l	<167 U/l
INR	2,33	2,33	1,14	0,9–1,2
CRP	470 mg/l	470 mg/l	17 mg/l	<5 mg/l
Laktat	4,9 mmol/l	10,8 mmol/l	1,0 mmol/l	0,6–2,4 mmol/l

Bei Verdacht auf eine akute bakterielle Gastroenteritis wurde eine antibiotische Behandlung mit Levofloxacin eingeleitet. Wegen eines trotz intravenöser Rehydratation persistierenden Kreislaufschocks wurde die Antibiotikatherapie am Folgetag auf Meropenem umgestellt

und die Patientin mit der Verdachtsdiagnose eines Toxic-Shock-Syndroms auf die Intensivpflegestation des Inselspitals in Bern überwiesen. Bei Eintritt kam es zu einem akuten Kreislaufversagen, welches massive Volumen- und Pressorengabe erforderte. Die Behandlung mit Meropenem wurde fortgesetzt. Gleichzeitig wurde eine Behandlung mit Clindamycin und mit aktiviertem Protein C begonnen.

Die hämodynamische Situation konnte nach sechs Tagen Behandlung auf der Intensivpflegestation stabilisiert werden; gleichzeitig normalisierten sich die Leber- und die Nierenfunktion vollständig. Nach Verlegung auf die Abteilung war der weitere Verlauf komplikationslos, bei Spitalaustritt war die Patientin bis auf eine leichte Konzentrationsstörung sowie eine beginnende Hautdesquamation beschwerdefrei. Sechs Monate nach Hospitalisation war die Patientin weiterhin beschwerdefrei.

Alle Blutkulturen blieben steril, im Nasen- und Vaginalabstrich konnte *Staphylococcus aureus* nachgewiesen werden und im Genom beider Isolate wurde mittels PCR das Gen für das Toxic-Shock-Syndrom-Toxin-1 (TSST-1) nachgewiesen. Zusammen mit den klinischen Befunden konnte somit die Diagnose eines (menstruationsassoziierten) Staphylococcal-Toxic-Shock-Syndroms gestellt werden.

Kommentar

Die ersten Fallbeschreibungen des Staphylococcal-Toxic-Shock-Syndroms datieren von 1978. 1980 wurde erstmals die heute noch gültige Falldefinition des Toxic-Shock-Syndroms (TSS) festgelegt (Tab. 2 [↔](#)) [1].

In den frühen Achtzigerjahren folgte insbesondere in einigen Staaten der USA eine epidemieartige Häufung des Syndroms, wobei sowohl eine reelle Zunahme der Erkrankung als auch eine verstärkte Wahrnehmung seitens der Ärzteschaft für die Zunahme verantwortlich waren. Bald darauf wurde die Assoziation der Erkrankung mit der Benutzung von stark resorbierenden Tampons [2] erkannt, wobei der Beginn der Krankheitssymptome am häufigsten der 4. Menstruationstag war. Aufgrund experimenteller Daten wurde unter anderem eine lokale Magnesiumdepletion (als Folge der vermehrten Magnesiumresorption durch die Tampons) als Ursache der vermehrten Toxinbildung postuliert. Mehrere Staphylokokktoxine konnten mit einem TSS assoziiert werden, am häufigsten das TSST-1 und die Enterotoxine A und B (SEA

Tabelle 2: Falldefinition des Toxic-Shock-Syndroms.

Symptom/Kriterium	Beschreibung
Fieber	Temperatur >38,9 °C
Exanthem	diffuse makulöse Erythrodermie
Desquamation	1-2 Wochen nach Krankheitsbeginn, vorwiegend Hand- und Fussinnenflächen
Hypotonie	systolischer Blutdruck <90 mm Hg oder Orthostase (Blutdruckabfall diastolisch >15 mm Hg vom Liegen zum Stehen)
Multiorganbeteiligung (mindestens 3 dieser Organsysteme müssen betroffen sein)	<i>gastrointestinal:</i> Erbrechen, profuse Diarrhoe <i>muskulär:</i> Myalgie oder >2facher Anstieg der Kreatinkinase <i>Mukosa:</i> Vaginale, konjunktivale oder oropharyngeale Hyperämie <i>Niereninsuffizienz:</i> Kreatininwert mindestens verdoppelt <i>Leber:</i> Bilirubin, ASAT oder ALAT mindestens verdoppelt <i>hämatologisch:</i> Thrombozytopenie <100 G/l <i>ZNS:</i> Desorientiertheit ohne fokale neurologische Defizite
Mikrobiologisch	serologischer Ausschluss: Leptospirose, Masern, Rocky Mountain spotted fever
Pathognomonisch, aber nicht Bestandteil der Falldefinition	Nachweis eines Staphylokokkentoxins, das ein TSS verursachen kann; Serokonversion: Neuauftreten von Antikörpern gegen das relevante Staphylokokkentoxin

und SEB). In den Neunzigerjahren wurde das nicht menstruationsabhängige TSS beschrieben. Während die Inzidenz des menstruationsassoziierten TSS wahrscheinlich infolge verminderten Gebrauchs der stark resorbierenden Tampons seit den Achzigerjahren deutlich regredient war, galt dies nicht für das nicht menstruationsassoziierte TSS. Nahezu die Hälfte aller staphylokokkenbedingten TSS sind heutzutage nicht menstruationsassoziiert. Letzteres scheint sich im klinischen Bild leicht vom menstruationsassoziierten TSS zu unterscheiden (früheres Auftreten eines Exanthems, schwerere Anämie, häufigere neurologische Symptome) [3]. In einigen Untersuchungen wurde eine höhere Letalität des nicht menstruationsassoziierten TSS (um 10%) gegenüber dem menstruationsassoziierten TSS (um 5%) beschrieben [3], wobei die Unterschiede statistisch meist nicht signifikant waren. Bezüglich möglicher Spätschäden des TSS wurden 2 bis 12 Monate nach dem TSS bei der Hälfte einer kleinen Serie von 12 Patientinnen klinisch fassbare neuropsychologische Defizite (z.B. Konzentrationsstörungen) festgestellt [4]. Renale, hepatische oder kardiale Spätmanifestationen scheinen insgesamt selten zu sein. Hingegen wurde bereits anlässlich der ersten Studien die Häufigkeit der Rezidive des TSS erkannt. 67% der Patientinnen, die keine resistenzgerechte antibiotische Therapie erhielten und weiterhin Tampons benutzten, hatten innerhalb des ersten halben Jahres ein Rezidiv; dagegen war die Rezidivhäufigkeit bei Patientinnen, die keine Tampons mehr benutzten und genügend lange resistenzgerecht behandelt wurden mit 17% signifikant geringer [5]. Im Gegensatz zu Gesunden, wo eine mit dem Alter ansteigende Prävalenz von Antikörper-

titern gegen Staphylokokkentoxine besteht, können diese Antikörper bei Patientinnen, die an einem TSS erkrankten, praktisch nie nachgewiesen werden. Ferner wurde beobachtet, dass Rezidive nur bei Patientinnen auftraten, bei denen die erste Erkrankungsepisode zu keiner Antikörperantwort gegen das entsprechende Toxin führte [6]. Dies erklärt mindestens teilweise, warum vorwiegend junge Frauen betroffen sind und Rezidive häufiger in den ersten Monaten nach einem TSS aufzutreten scheinen. Bezüglich Pathogenese des TSS wurde in den letzten Jahren die Bedeutung der Staphylokokkentoxine als Superantigene erkannt. Superantigene interagieren mit den MHC-Klasse-II-Molekülen und gleichzeitig mit dem T-Zellrezeptor ausserhalb der antigenbindenden Grube und vermögen aufgrund dieser unspezifischen Bindung eine Vielzahl von T-Helferzellklonen zu aktivieren [7]. Die nachfolgende unkontrollierte Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen ist für den häufig fulminanten Verlauf des TSS verantwortlich. Der therapeutische Einsatz von Immunglobulinen auf der Basis dieses Konzepts zur Bindung der freigesetzten Toxine ist in seiner Wirksamkeit umstritten. Die therapeutische Wirksamkeit der Bindung der Toxine durch monoklonale Antikörper wird derzeit untersucht. Einige Autoren empfehlen aufgrund tierexperimenteller Daten zusätzlich zur Behandlung mit einem Beta-Laktam-Antibiotikum eine Therapie mit Clindamycin, das als Proteinsynthesehemmer die Toxinproduktion supprimieren soll [8]. Das besondere am vorliegenden Fall ist die Dominanz der Diarrhoe im klinischen Bild zu Beginn der Erkrankung. Zugleich ist aber die Diarrhoe ein klassisches Symptom des TSS [1] und das Verkennen der Diagnose in der Frühphase ein gut bekanntes Phänomen, so dass der Fall durchaus auch exemplarischen Charakter hat. Dies nicht zuletzt auch, weil bei dieser Patientin alle Kriterien des Staphylococcal-Toxic-Shock-Syndroms erfüllt sind: Einzelne Zeichen und Symptome wie die Körpertemperatur von mehr als 38,9 °C, die Hautdesquamation, die Erhöhung der Kreatinkinase und die erhöhten Transaminasen traten erst im Verlauf auf, die übrigen Kriterien waren bereits bei Spitaleintritt erfüllt. Der Fall illustriert den häufig fulminanten Verlauf eines Staphylococcal-Toxic-Shock-Syndroms. Das Krankheitsbild ist zwar selten (Inzidenz ca. 1 Fall pro 100 000 Einwohner und Jahr), wegen der prognostischen Bedeutung einer frühzeitigen korrekten Diagnosestellung und Therapie aber von besonderer Bedeutung. Eckpfeiler der Therapie sind eine resistenzgerechte antibiotische Behandlung (meist mit einem Beta-Laktam-Antibiotikum, evtl. kombiniert mit Clindamycin), eine optimale intensivmedizinische Betreuung und bei der menstruationsassoziierten Form die Entfernung des Tampons. Die Patientinnen müssen über die Rezidivgefahr informiert werden.

Literatur

- 1 Shands KN, Schmid GP, Dan BB, Blum D, Guidotti RJ, Hargrett NT, 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; 303:1436–42.
- 2 Kass EH, Parsonnet J. On the pathogenesis of toxic shock syndrome. *Rev Infect Dis* 1987;9 Suppl 5:S482–9.
- 3 Kain KC, Schulzer M, Chow AW. Clinical spectrum of non-menstrual toxic shock syndrome (TSS): comparison with menstrual TSS by multivariate discriminant analyses. *Clin Infect Dis* 1993;16:100–6.
- 4 Rosene KA, Copass MK, Kastner LS, Nolan CM, Eschenbach DA. Persistent neuropsychological sequelae of toxic shock syndrome. *Ann Intern Med* 1982;96:865–70.
- 5 Davis JP, Osterholm MT, Helms CM, Vergeront JM, Wintermeyer LA, Forfang JC, et al. Tri-state toxic shock syndrome study. II. Clinical and laboratory findings. *J Infect Dis* 1982; 145:441–8.
- 6 Stolz SJ, Davis JP, Vergeront JM, Crass BA, Chesney PJ, Wand PJ, Bergdoll MS. Development of serum antibody to toxic shock toxin among individuals with toxic shock syndrome in Wisconsin. *J Infect Dis* 1985;151:883–9.
- 7 Dellabona P, Peccoud J, Kappler J, Marrack P, Benoist C, Mathis D. Superantigens interact with MHC II molecules outside of the antigen groove. *Cell* 1990;62:1115–21.
- 8 Russel NE, Pachorek RE. Clindamycin in the treatment of streptococcal and staphylococcal toxic shock syndromes. *Ann Pharmacother* 2000;34:936–9.

Korrespondenz:

Dr. med. Andri Rauch

Ambulatorium für Infektions-
krankheiten

Inselspital

CH-3010 Bern

andri.rauch@insel.ch