

Otrzymano: 16.01.2019

Zaakceptowano: 06.03.2019

Opublikowano: 31.12.2019

Magdalena Okarska-Napierała¹, Aleksandra Tylewicz², Wioletta Guzik², Ernest Kuchar¹

Pęcherzykowa wysypka u 5-letniego chłopca z dusznością

Vesicular rash in a 5-year-old boy with dyspnoea

¹ Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

² Studenckie Koło Naukowe „Febris” przy Klinice Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Magdalena Okarska-Napierała, Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym, ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-092 Warszawa, tel.: +48 22 317 90 33, e-mail: magda.okarska@gmail.com

Streszczenie

Powikłania skórno-słuzówkowe, obejmujące m.in. rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa–Johnsona czy toksyczną nekrolizę naskórka, mogą się rozwinąć nawet u jednej trzeciej chorych zakażonych *Mycoplasma pneumoniae*. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 5-letniego chłopca, u którego zapalenie płuc o etiologii *M. pneumoniae* miało nietypowo ciężki przebieg, natomiast towarzyszące objawy skórno-słuzówkowe pozwoliły ustalić właściwe rozpoznanie. Wykwity typu „tarczy strzelniczej”, z możliwym rozwojem pęcherzy, a także nasilone zmiany w obrębie śluzówek u dziecka z cechami infekcji dróg oddechowych powinny nasuwać podejrzenie zakażenia atypowego.

Słowa kluczowe: pozaszpitalne zapalenie płuc, zakażenia układu oddechowego, atypowy patogen, zapalenie naczyń, zapalenie błon śluzowych, rozpoznanie

Abstract

Mucocutaneous complications, including erythema multiforme, Stevens–Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis, may develop in up to one third of patients infected with *Mycoplasma pneumoniae*. This paper reports the case of a 5-year-old boy presenting with atypically severe pneumonia caused by *M. pneumoniae*. Cutaneous and mucosal manifestations associated with the condition were helpful in the establishment of correct diagnosis. Target (bull’s-eye) lesions with possible bullae formation, as well as prominent mucosal lesions in a child accompanying features of respiratory tract infection should raise the suspicion of atypical infection.

Keywords: community-acquired pneumonia (CAP), respiratory tract infections, atypical respiratory pathogen, vasculitis, mucositis, diagnosis

WSTĘP

M*ycoplasma pneumoniae*, mała bakteria pozbawiona ściany komórkowej, najmniejszy wolno żyjący drobnoustroj, oraz *Chlamydophila pneumoniae*, bezwzględny pasożyt wewnątrzkomórkowy, są najważniejszymi patogenami odpowiedzialnymi za rozwój tzw. atypowego zapalenia płuc (*atypical pneumonia*, nieformalnie *walking pneumonia*), choroby o łagodnym, samoograniczającym przebiegu, z towarzyszącą niewysoką gorączką, przewlekającym się suchym kaszlem i dobrym stanem ogólnym chorego. Mniej więcej co 4–7 lat *M. pneumoniae* wywołuje epidemie, tłumaczone zanikiem odporności populacyjnej oraz powstawaniem nowych serotypów⁽¹⁾. Choć w sezonach epidemicznych drobnoustroj może odpowiadać nawet za 40% przypadków zapalenia płuc wśród dzieci >5. roku życia⁽²⁾, w okresie między epidemiami występuje rzadko. W Polsce zakażenie *M. pneumoniae* potwierdza się serologicznie średnio u 6,5% dzieci w wieku do 18 lat hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc – znacznie rzadziej, niż się podejrzewa⁽³⁾. Zakażenie przenosi się drogą kropelkową, z okresem wylegania wynoszącym od 1 do 3 tygodni (średnio 20–23 dni)⁽⁴⁾. Choć zakażenia *M. pneumoniae* zwykle przebiegają bezobjawowo lub łagodnie, sporadycznie mogą mieć przebieg ciężki: z dusznością, znacznym osłabieniem i wysoką gorączką lub wikłać się nadkażeniem, np. *Streptococcus pneumoniae*⁽²⁾.

Powikłania zakażeń *M. pneumoniae* mogą dotyczyć płuc (zaostrenie współistniejącej choroby płuc, np. astmy, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, rzadkiego zespołu rozlanego krwawienia do światła pęcherzyków płucnych) oraz, ze względu na autoimmunizację, wszystkich narządów pozapłucnych. Do najważniejszych należą powikłania ze strony układu nerwowego (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego, poliradikulopatie, zespół Guillaina–Barrégo, neuropatie obwodowe), układu sercowo-naczyniowego (zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, zaburzenia rytmu serca), nerek (martwica cewek, śródmiąższowe zapalenie nerek, zapalenie kłębuszków nerkowych), przewodu pokarmowego oraz – stosunkowo często spotykane



Ryc. 1. Typowe wykwity o charakterze „tarczy strzelniczej” na karku

u dzieci – powikłania skórno-słuzówkowe (rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń).

Na ciężki lub powikłany przebieg zakażenia *M. pneumoniae* szczególnie narażone są dzieci z asplenią, anemią sierpowatą, zespołem Downa oraz innymi schorzeniami, którym towarzyszy obniżona odporność. W pracy przedstawiono przypadek chłopca z zakażeniem mykoplazmatycznym powikłanymi zmianami słuzówkowo-skórnymi.

OPIS PRZYPADKU

Ogólnie zdrowy 5-letni chłopiec został przyjęty do szpitala z powodu gorączki, kaszlu i wysypki. Rodzice pacjenta zgłosili, że na 4 dni przed hospitalizacją chłopiec zagorączkował do 39,8°C, kolejnego dnia zaczął kaszleć, a w 3. dniu choroby na skórze kończyn górnych pojawiły się wykwity pęcherzykowe, które następnego dnia uogólniły się na całe kończyny górne i kark, zajmując także czerwień wargową. Chłopiec stał się apatyczny, odmawiał jedzenia i picia. Wywiad dotyczący przeszłości chorobowej ujawnił, że chłopiec przechorował ospę wietrzną oraz ma nawroty opryszczki wargowej. Wywiady dotyczące rozwoju, alergii, warunków socjalnych i podróży nie wniosły istotnych informacji. Matka dziecka w tym samym czasie przechodziła infekcję dróg oddechowych z męczącym, suchym kaszlem. Przy przyjęciu do szpitala chłopiec był w średnim stanie ogólnym. Uwagę zwracała duszność z przyspieszeniem oddechów do 40/minutę i obniżoną saturacją krwi (90%). Na skórze twarzy, karku, klatki piersiowej, pośladków, kończyn górnych i dolnych widoczne były liczne okrągłe wykwity rumieniowe o obrazie „tarczy strzelniczej” lub dwustrefowe, z pęcherzami na ich podłożu (ryc. 1–3). Wykwity były szczególnie nasilone na łokciach i kolanach, a także w miejscach po drobnych urazach na kończynach dolnych (objaw Köbnera) (ryc. 4). Zmianom towarzyszyły znaczny obrzęk, wykwity pęcherzykowe oraz nadżerki i strupy czerwieni wargowej (ryc. 5), nadżerki i białoszare błony na słuzówkach jamy ustnej, w jamach nosa obecne były zaczerwienienie i obrzęk błony śluzowej, występowały cechy



Ryc. 2. Duży wykwit na ramieniu lewym, z widoczną centralną martwicą, strefą obrzęku i zewnętrznym rumieniowym pierścieniem



Ryc. 3. Liczne pęcherzyki na rumieniowym podłożu na przedramieniu lewym

zapalenia spojówek i rozległa nadżerka na żołądki. Ponadto w badaniu przedmiotowym stwierdzono obrzęki dłoni i stóp oraz rozlane trzeszczenia nad lewym płucem.

Badania dodatkowe ujawniły nieznacznie zwiększone wskaźniki stanu zapalnego [poziom białych krwinek (*white blood cells*, WBC) 12 tys./ μ l, stężenie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein*, CRP) 40 mg/l], a w wykonanym badaniu radiologicznym (RTG) klatki piersiowej opisano zagęszczenia śródmiąższowe w lewym płucu (ryc. 6).

W leczeniu zastosowano klarytromycynę, prednizon i acyklowir (ze względu na nawracającą opryszczkę w wywiadzie). W kolejnych dobach hospitalizacji obserwowano poprawę stanu ogólnego, szybkie ustępowanie duszności oraz stopniowe zanikanie zmian skórnych. Zakażenie *M. pneumoniae* potwierdzono badaniami serologicznymi (serokonwersja: swoiste przeciwciała IgG i IgM ujemne w 4. dobie stały się dodatnie w 11. dobie choroby) oraz za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (*polymerase chain reaction*, PCR) – dodatni wynik wymazu z gardła.

OMÓWIENIE

Pozapłucne powikłania zakażenia *M. pneumoniae* zwykle rozwijają się na podłożu autoimmunizacyjnym, z uwagi



Ryc. 4. Objaw Köbnera – wykwyty zlewnie w miejscach po urazach (widoczne stare strupy)



Ryc. 5. Obrzęk i zlewnie pęcherzyki w obrębie czerwieni wargowej

na podobieństwo adhezyn oraz glikoprotein drobnoustroju do antygenów ludzkich, choć możliwa jest bezpośrednia inwazja do tkanek, w tym skóry^(2,4). Zmiany śluzówko-skórne są prawdopodobnie najczęstszym powikłaniem zakażeń *M. pneumoniae* u dzieci. Ich łączna częstość występowania może sięgać 25–33%⁽⁵⁾. Typowe wykwyty o charakterze „tarczy strzelniczej” obserwowane u opisanego pacjenta pozwoliły na rozpoznanie rumienia wielopostaciowego (łac. *erythema multiforme*, EM), który należy do samoograniczających chorób zapalnych skóry, powstających na podłożu nadwrażliwości opóźnionej typu IV. Rumień wielopostaciowy najczęściej rozwija się na podłożu zakażenia (90%), ale może również być skutkiem narażenia na leki (sulfonamidy, barbiturany, ibuprofen), czynniki chemiczne (benzoesany, pestycydy), fizyczne (radioterapia), a także wystąpić w przebiegu chorób z autoagresji⁽⁶⁾. Wśród czynników infekcyjnych za najczęstszy uważa się wirus opryszczki zwykłej (*herpes simplex virus*, HSV), który



Ryc. 6. RTG klatki piersiowej; zagęszczenia śródmiąższowe w lewym płucu

u osób dorosłych odpowiada za około 70% przypadków EM, natomiast u dzieci dominują nieswoiste infekcje wirusowe oraz *M. pneumoniae*^(7,8).

Wykwity EM występują symetrycznie, początkowo zajmując skórę wyprostnych powierzchni dystalnych części kończyn, w tym dłoni i podeszew stóp. Charakterystyczny jest objaw Köbnera, czyli rozwój wykwitów w miejscach urazów mechanicznych lub w okolicach ekspozowanych na światło ultrafioletowe (UV). Początkowe zmiany rumieniowo-obrzękowe ewoluują do wykwitów o typie „tarczy strzelniczej”. Typowy wykwit ma średnicę <3 cm, okrągły kształt, dobrze odgraniczone brzegi, a w jego obrębie wyróżnia się trzy strefy: ciemniejszą strefę centralnej martwicy, pośrednią, wyraźnie bledszą strefę obrzękową oraz zewnętrzną rumieniową pierścień. W części środkowej i na obwodzie mogą się tworzyć pęcherze, które pękają, tworząc bolesne nadżerki. Wykwity mogą się zlewać ze sobą. Czasem oprócz zmian trzystrefowych obserwuje się nietypowe tarcze dwustrefowe o słabiej odgraniczonych brzegach. Wyróżnia się dwie postaci EM: *minor* i *major*. Postać *minor*, łagodniejsza, występuje znacznie częściej. Postać *major*, poza cięższym przebiegiem, wiąże się z zajęciem błon śluzowych⁽⁸⁾. Do niedawna EM uważano za łagodną postać reakcji nadwrażliwości z tego samego spektrum, do którego należą zespół Stevensa–Johnsona (*Stevens–Johnson syndrome*, SJS) oraz toksyczna nekroliza naskórka (*toxic epidermal necrolysis*, TEN). Obecnie ze względu na odmienną etiologię, podłoże patofizjologiczne oraz obraz kliniczny EM uważa się za odrębną jednostkę chorobową⁽⁹⁾. Morfologicznie w przypadku EM wyróżnia się wykwity o charakterze „tarczy strzelniczej”, uniesione ponad powierzchnię skóry, podczas gdy w przebiegu SJS obserwuje się zmiany płaskie, często dwustrefowe, niekiedy wybroczynowe, z tworzeniem pęcherzy i nadżerek, które obejmują nie więcej niż 10% powierzchni ciała. Odwarstwienie naskórka w przebiegu TEN zajmuje ponad 30% powierzchni ciała, a przypadki z zajęciem 10–30% określa się mianem zespołu nakładania SJS/TEN. Podsumowanie diagnostyki różnicowej EM, SJS i TEN przedstawiono w tab. 1.

Rumień wielopostaciowy, postać *minor* (EM *minor*)

- Oddzielenie naskórka <10% powierzchni ciała
- Obwodowo zlokalizowane typowe zmiany typu „tarczy strzelniczej” (o średnicy <3 cm, okrągłe, dobrze odgraniczone, z trzema strefami koloru) i/lub uniesione nietypowe zmiany (o średnicy <3 cm, okrągłe, słabo odgraniczone, z dwoma strefami koloru)
- Bez zajęcia śluzówek

Rumień wielopostaciowy, postać *major* (EM *major*)

- Tak jak w postaci *minor* + zajęcie co najmniej jednej śluzówki

Zespół Stevensa–Johnsona (SJS)

- Oddzielenie naskórka <10% powierzchni ciała
- Płaskie zmiany (okrągłe, niewyczuwalne w dotyku, z dwoma strefami koloru i/lub słabo odgraniczonymi brzegami)

Toksyczna nekroliza naskórka (TEN, zespół Lyella)

- Oddzielenie naskórka >30% powierzchni ciała
- Płaskie atypowe zmiany lub rozszerzające się plamy

Tab. 1. Podsumowanie diagnostyki różnicowej EM, SJS i TEN

Rumień wielopostaciowy bywa często mylony z pokrzywką wielopostaciową (*urticaria multiforme*)⁽⁸⁾, która przebiega pod postacią uniesionych ponad powierzchnię skóry wykwitów (bąbli), układających się w girlandy lub zmiany policykliczne, często przypominających „tarczę strzelniczą”. Charakterystyczną cechą pokrzywki wielopostaciowej jest znaczna dynamika pojawiania się i znikania zmian skórnych. Poszczególne wykwity nie utrzymują się w tej samej lokalizacji dłużej niż 24 godziny. Towarzyszą im obrzęki stóp i dłoni, często dermografizm⁽⁸⁾.

Jak wspomniano, EM należy do częstych powikłań zakażenia *M. pneumoniae*. Na powyższą etiologię choroby u opisywanego chorego wskazywały towarzyszące objawy zapalenia płuc: suchy kaszel, duszność, gorączka, rozlane trzeszczenia nad lewym płucem i zmiany śródmiąższowe uwidocznione w RTG klatki piersiowej.

Badania serologiczne w kierunku zakażenia *M. pneumoniae* powinno się wykonać nie wcześniej niż w 7.–8. dobie występowania objawów, gdy pojawiają się przeciwciała w klasie IgM, których miano osiąga szczyt w 2.–3. tygodniu choroby. Miano przeciwciał w klasie IgG zwiększa się mniej więcej 2 tygodnie później^(2,4). Badanie metodą PCR pozwala na wczesną identyfikację *M. pneumoniae*. W porównaniu z badaniami serologicznymi czułość tej metody wynosi 73–92%, a swoistość 96–100%⁽¹⁰⁾. Należy jednak mieć na uwadze, że wykrycie materiału genetycznego *M. pneumoniae* nie jest jednoznaczne z identyfikacją czynnika wywołującego aktualną infekcję – nosicielstwo *M. pneumoniae* może się utrzymywać przez wiele miesięcy po zakażeniu. Z tej przyczyny, jak też z powodu trudności technicznych (koszty podłoża, czas) hodowla *M. pneumoniae* nie znalazła zastosowania w codziennej praktyce klinicznej^(2,11). Atkinson i Waites sugerują, że w diagnostyce zakażenia *M. pneumoniae* u dzieci optymalne jest wykonanie oznaczeń IgM, IgA oraz PCR⁽⁴⁾. W kanadyjskim badaniu z 2016 roku analizowano częstość zakażenia *M. pneumoniae* u dzieci chorych na EM oraz SJS. Wykazano, że *M. pneumoniae* odpowiadała za 14% przypadków SJS, 22% EM *minor* i aż 61% przypadków EM *major*. Cechami wyróżniającymi chorych z EM na podłożu tego zakażenia były starszy wiek, towarzyszący ból gardła oraz obecność wykwitów z centralnymi pęcherzami⁽¹²⁾. W 2015 roku Canavan i wsp. zaproponowali wyróżnienie nowej jednostki chorobowej – choroby śluzówkowo-skrórnej

Oddzielenie naskórka	<10%
Liczba okolic śluzówkowych zajętych procesem zapalnym	Co najmniej 2
Nieliczne wykwity pęcherzowe oraz rozsiane zmiany typu „tarczy strzelniczej”	Tak
Cechy atypowego zapalenia płuc:	
• Kliniczne	Gorączka, kaszel, dodatnie zmiany osłuchowe
• Laboratoryjne	Dodatnie miano przeciwciał IgM, hodowla lub PCR w kierunku <i>M. pneumoniae</i> , dodatni test zimnych aglutynin

Tab. 2. Kryteria diagnostyczne MIRM

wywołanej przez *M. pneumoniae* (*M. pneumoniae-induced mucocutaneous disease*, także *M. pneumoniae-induced rash and mucositis*, MIRM)⁽¹³⁾. Zdaniem cytowanych autorów przemawiają za tym jej szczególne cechy, tj. wybitna przeważająca zajęta błon śluzowych w stosunku do zmian skórnych, łagodniejszy przebieg w porównaniu z SJS czy TEN, odrębny patomechanizm związany z obecnością *M. pneumoniae* w zmianach skórnych oraz – co najistotniejsze – prawdopodobnie odmienny optymalny sposób leczenia niż w SJS/TEN.

Kryteria diagnostyczne MIRM, które zaproponowali Canavan i wsp., przedstawiono w tab. 2. Od czasu tej publikacji pojawiły się liczne doniesienia o przypadkach MIRM u dzieci.

Dodatkowo autorzy wyróżniają postaci: „MIRM sine rash” (MIRM bez wysypki), w której zmiany skórne mogą być nieobecne lub słabo wyrażone, oraz „ciężką MIRM”, z obecnością rozlanych pęcherzy oraz płaskich atypowych wykwitów tarczowatych.

Zmiany śluzówkowe najczęściej lokalizują się w jamie ustnej (94%), na spojówkach (82%) oraz w okolicy narządów płciowych (63%). Jedynie u niewielkiego odsetka chorych występują liczne wykwity skórne (19%). Pod względem morfologii zmiany mają charakter pęcherzyków lub „tarczy strzelniczej”, zwykle są rozsiane i zlokalizowane na kończynach⁽¹³⁾. Co szczególnie istotne, rokowanie w MIRM jest bardzo korzystne, a postępowanie zazwyczaj ogranicza się do antybiotykoterapii skierowanej przeciw *M. pneumoniae* oraz uśmierzenia dolegliwości i nawadniania. Nie ma danych dotyczących skuteczności leczenia immunosupresyjnego (steroidoterapia lub dożylna podaż immunoglobulin) i taka forma leczenia jest zarezerwowana dla osób ze szczególnie ciężkim przebiegiem choroby.

WNIOSKI

Zmiany skórno-śluzówkowe są częstym powikłaniem zakażeń wywołanych przez *M. pneumoniae* u dzieci. U pacjentów z infekcją dróg oddechowych przebiegającą z towarzyszącymi zmianami na błonach śluzowych, a zwłaszcza wykwitami typu „tarczy strzelniczej” na skórze, w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić zakażenie *M. pneumoniae*, a w leczeniu empirycznym zastosować makrolidy.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Kumar S: *Mycoplasma pneumoniae*: a significant but underrated pathogen in paediatric community-acquired lower respiratory tract infections. *Indian J Med Res* 2018; 147: 23–31.
2. Waites KB, Talkington DF: *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 697–728.
3. Jackowska T, Wrotek A: [Etiology of community-acquired pneumonia in children hospitalized in the period of 2009–2012]. *Dev Period Med* 2014; 18: 209–215.
4. Atkinson TP, Waites KB: *Mycoplasma pneumoniae* infections in childhood. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 92–94.
5. Schalock PC, Dinulos JG: *Mycoplasma pneumoniae*-induced cutaneous disease. *Int J Dermatol* 2009; 48: 673–680; quiz 680–681.
6. Sokumbi O, Wetter DA: Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *Int J Dermatol* 2012; 51: 889–902.
7. Aurelian L, Ono F, Burnett J: Herpes simplex virus (HSV)-associated erythema multiforme (HAEM): a viral disease with an autoimmune component. *Dermatol Online J* 2003; 9: 1.
8. Siedner-Weintraub Y, Gross I, David A et al.: Paediatric erythema multiforme: epidemiological, clinical and laboratory characteristics. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 489–492.
9. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS et al.: Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens–Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129: 92–96.
10. Rätty R, Rönkkö E, Kleemola M: Sample type is crucial to the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia by PCR. *J Med Microbiol* 2005; 54: 287–291.
11. She RC, Thurber A, Hymas WC et al.: Limited utility of culture for *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* for diagnosis of respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 3380–3382.
12. Langley A, Anooshravani N, Kwan S et al.: Erythema multiforme in children and *Mycoplasma pneumoniae* aetiology. *J Cutan Med Surg* 2016; 20: 453–457.
13. Canavan TN, Mathes EF, Frieden I et al.: *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens–Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72: 239–245.