

## Sepsa paciorkowcowa i zapalenie tkanek miękkich oczodołu jako powikłanie grypy u 4-letniej dziewczynki

### Streptococcal sepsis and periorbital cellulitis as a complication of influenza in a 4-year-old girl

<sup>1</sup> Szpital Wolski im. Anny Gostyńskiej, Warszawa, Polska

<sup>2</sup> Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Anna Materny, ul. K. Jędrusik 1/17, 01-748 Warszawa, tel.: +48 509 606 799, e-mail: anna.materny@yahoo.com

#### Streszczenie

Grypa może torować drogę zakażeniom bakteryjnym. W pracy przedstawiono przypadek rzadkiego powikłania grypy – zapalenia tkanek miękkich oczodołu, przebiegającego z zespołem paciorkowcowego wstrząsu toksycznego i wysypką szkarlatynową. Dotychczas zdrowa 4-letnia dziewczynka zgłosiła się z matką do lekarza z powodu ogólnego osłabienia, drażliwości i gorączki nieustępującej pomimo leczenia przeciwgorączkowego. Ze względu na dodatni wynik szybkiego testu grypowego przy ujemnym wyniku szybkiego testu paciorkowcowego zlecono oseltamiwir. Mimo leczenia stan ogólny chorej się pogorszył i dziewczynka została przyjęta do szpitala klinicznego, gdzie stwierdzono obrzęk powiek z wytrzeszczem prawego oka, zapalenie gardła, wybroczyny w zgięciach skórnych, malinowy język i złuszcżającą się skórę ust. Badania obrazowe uwidoczniły cechy naciekania tkanek miękkich oczodołu oraz destrukcji przylegających części kostnych, wobec czego zastosowano empiryczną antybiotykoterapię o szerokim spektrum działania (cefotaksym i wankomycyna dożylnie) i drenaż zatok przynosowych, co nie przyniosło poprawy. Kolejnego dnia wystąpiły objawy wstrząsu toksycznego, zaburzenia świadomości oraz asymetryczne narastanie obrzęku oczu. Pacjentka została przeniesiona na oddział intensywnej terapii. Z posiewu krwi wyhodowano paciorkowca ropnego. Leczenie celowane (penicylina z klindamycyną dożylnie) przyniosło spektakularną poprawę. Opisany przypadek dowodzi, jak istotne są coroczne szczepienia przeciwko wirusowi grypy w grupie ryzyka, do jakiej należą dzieci w pierwszych 5 latach życia. Należy pamiętać, że zapalenie tkanek miękkich o etiologii *Streptococcus pyogenes* może być powikłaniem grypy, które w szybkim tempie może doprowadzić do zagrożenia życia chorego.

**Słowa kluczowe:** sepsa paciorkowcowa, szkarlatyna, zapalenie przedprzegrodowe

#### Abstract

Influenza may pave the way for some specific bacterial infections. In this case study we present a rare complication of influenza A infection – periorbital cellulitis followed by streptococcal toxic shock syndrome and scarlet fever. A 4-year-old otherwise healthy girl presented with her mother to a general practitioner with fatigue, irritability and fever not responding to antipyretics. Due to the positive rapid influenza diagnostic test, treatment with oseltamivir was implemented. The Quick Strep Test was negative. During the following days, the patient's condition worsened, leading to an admission to a paediatric otolaryngology unit. Doctors observed an asymmetrical swelling of the lids with exophthalmos of the right eye, pharyngitis, petechiae in skin folds, a strawberry tongue and skin exfoliation on the lips. The patient was treated with intravenous broad-spectrum antibiotics (cefotaxime, vancomycin) and underwent drainage of sinuses, without any significant improvement. On the following day, the girl showed signs of systemic infection, confusion and further swelling of both eyes, and therefore was moved to an intensive care unit. Computed tomography of the head showed signs of periorbital cellulitis with destruction of the surrounding bones. After obtaining a positive blood culture for group A streptococcus, penicillin and clindamycin were immediately administered. The patient's condition improved within 24 hours. The described case emphasises the importance of yearly influenza vaccination, especially in the groups with risk factors like very young age. Early diagnosis of the streptococcal infection as a complication of influenza and a targeted treatment may prevent the potentially fatal outcome in the form of streptococcal toxic shock syndrome.

**Keywords:** streptococcal sepsis, scarlet fever, preseptal cellulitis

## WSTĘP

W pracy przedstawiono przypadek 4-latki, u której w następstwie grypy doszło do rozwoju uogólnionego zakażenia paciorkowcowego przebiegającego z objawami zespołu wstrząsu toksycznego, wysypką szkarlatynową oraz szybko postępującym zapaleniem tkanek miękkich oczodołu. W dostępnej literaturze nie znaleziono podobnego powikłania grypy wywołanego przez paciorkowca  $\beta$ -hemolizującego grupy A.

## OPIS PRZYPADKU

Dotychczas zdrowa, niechorująca przewlekłe 4-letnia pacjentka zgłosiła się z matką do lekarza rodzinnego z powodu narastającego od 4 dni osłabienia, drażliwości, uogólnionego bólu ciała, bólu gardła oraz gorączki do 37–38°C (pomiar pod pachą). Na podstawie wywiadu ustalono, że dziewczynka rozwijała się prawidłowo, była szczepiona zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych, dodatkowo przeciwko pneumokokom, rotawirusom oraz ospie wietrznej. Obecna choroba była leczona objawowo ibuprofenem, podawanym doustnie w należytym dawkowaniu. Matka pacjentki wskazała w wywiadzie, że miała styczność z chorymi na grype w swoim miejscu pracy.

Lekarz stwierdził gorączkę 38°C (pomiar pod pachą), wykluczył anginę i zalecił kontynuację leczenia objawowego. Ze względu na brak poprawy samopoczucia, utrzymywanie się stanów podgorączkowych, wystąpienie wysypki na skórze tułowia oraz punktowych wybroczyn w pachwinach i na podudziach dziewczynka następnego dnia ponownie pojawiła się u lekarza rodzinnego.

Lekarz wykonał szybki test w kierunku grypy, uzyskując dodatni wynik dla grypy typu A, i wykluczył paciorkowcowe zakażenie gardła (ujemny szybki test do wykrywania anginy bakteryjnej oraz wymaz). Oznaczył także stężenie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein*, CRP) (34 mg/l przy normie do 5 mg/l), rozpoznał grype i zalecił leczenie oseltamiwirem. Tego samego dnia wieczorem dziewczynka zagorączkowała do 38,9°C. Rodzice obniżali gorączkę, podając naprzemiennie ibuprofen oraz paracetamol w dawkach odpowiednich do masy ciała, dodatkowo stosowali zimne okłady. Kolejnego, 7. dnia od wystąpienia objawów wysoka temperatura utrzymywała się pomimo leczenia przeciwgorączkowego, dziecko było osłabione, pojawiły się wodniste wyciek z nosa oraz pokaszływanie, a na dolnej wardze afty o średnicy około 1 cm. Rodzice zwrócili uwagę, że górne i dolne powieki dziewczynki były zaróżowione i lekko opuchnięte. W następnym dniu obrzęk powiek się nasilił, zwłaszcza po stronie prawej. Dziecko skarżyło się na swędzenie prawego oka. Dodatkowo zaobserwowano malinowy język. Zaniepokojeni rodzice zgłosili się do szpitala. Na szpitalnym oddziale ratunkowym oceniono stan ogólny dziewczynki jako dość dobry, pacjentka była wydolna krążeniowo i oddechowo oraz pozostawała w pełnym kontakcie słowno-logicznym.

Zauważono drobne wybroczyny pod pachami, na stopach i udzie prawym oraz nieznaczne obrzęki kończyn. Wargi ust były żywo czerwone, spierzchnięte, gardło – czerwone, rozpulchnione, na śluzówkach jamy ustnej widoczne były drobne afte; otwieraniu ust towarzyszył ból. Powieki były obustronnie zaczerwienione i obrzęknięte, zwłaszcza po stronie prawej. Nie stwierdzono obecności wydzieliny. Ruchomość gałek ocznych oraz reakcja na światło były zachowane i symetryczne. Z odchyień od normy w wynikach badań laboratoryjnych uwagę zwracały podwyższone wskaźniki stanu zapalnego [CRP 27 mg/l (norma <1 mg/l), prokalcytonina (PCT) 4 µg/l (norma <0,1 µg/l), leukocyty (*white blood cells*, WBC) 32 tys./ml z rozmazem granulocytarnym 94%]. W gazometrii nie stwierdzono cech kwasicy, stężenie fibrynogenu było podwyższone (6,2 g/l; norma do 3,5 g/l), czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (*activated partial thromboplastin time*, APTT) oraz znormalizowany czas protrombinowy (*international normalised ratio*, INR) mieściły się w górnych granicach normy, stężenie albumin w surowicy było obniżone do 3,5 g/dl. Ze względu na podejrzenie powikłanego zapalenia zatok przynosowych dziewczynkę przyjęto na oddział laryngologii dziecięcej. W leczeniu zastosowano cefotaksym *i.v.*, a po otrzymaniu kilka godzin później informacji z laboratorium o wzroście kolonii ziarniaków Gram-dodatnich dołączono wankomycynę *i.v.* Kontynuowano podawanie oseltamiwiru. Dodatkowo stosowano leczenie objawowe w celu złagodzenia świądu i obrzęku górnych dróg oddechowych (dimetynden, ksylometazolina i ofloksacyna w postaci kropli do oczu). Następnego dnia hospitalizacji dziewczynka nadal gorączkowała i była podsypiająca. Uwagę zwracały obrzęk twarzy i wytrzeszcz oraz upośledzona ruchomość oka prawego, co wskazywało na rozwój zapalenia tkanek miękkich oczodołu oraz obrzęki obwodowe. Zanotowano spadki saturacji krwi do 86%. Zwiększyły się wskaźniki zapalne, a stężenie albumin obniżyło się do 2,6 g/dl. Z tego powodu podano 20-procentowy roztwór albuminy. Tomografia komputerowa głowy uwidoczniła zaleganie dużej ilości treści ropnej w zatokach przynosowych oraz naciekanie tkanek miękkich z obecnością powietrza i dekonstrukcją części kostnej prawego oczodołu. Z tego powodu przeprowadzono w trybie pilnym endoskopowy drenaż zatok przynosowych, uzyskując jedynie niewielką ilość wodnistej wydzieliny z pojedynczymi pasmami ropy. Aby zmniejszyć obrzęk śluzówek nosa, podano dożylnie deksametazon i donosowo ksylometazolinę. Kolejnego dnia stan ogólny dziewczynki znacznie się pogorszył. Dziecko nie mogło wstać z łóżka, wydawało się obolałe, odżywało się tylko na polecenie. Pojawiły się przeczulica i światłowstręt. Konieczne było przeniesienie pacjentki na oddział intensywnej opieki medycznej. Jednocześnie uzyskano wynik posiewów krwi (*Streptococcus pyogenes*), co pozwoliło zmodyfikować antybiotykoterapię na penicylinę z klindamycyną podawane dożylnie. Następnego dnia hospitalizacji stan dziewczynki znacząco się poprawił. Leczenie antybiotykowe kontynuowano przez 14 dni. Dziewczynkę wypisano do domu w dobrym stanie ogólnym z zaleceniem doustnego przyjmowania cefadroksylu przez 5 dni.



Ryc. 1. Twarz dziewczynki z asymetrycznym obrzękiem powiek i językiem malinowym



Ryc. 2. Pacjentka septyczna, zapalenie tkanek miękkich oczodołu, złuszczenie się skóry ust

Po 3 tygodniach od wypisu wykonano kontrolne badanie rezonansu magnetycznego głowy z kontrastem, w którym opisano obecność zmian pozapalnych w tkankach miękkich oczodołu i zatokach obocznych nosa (ryc. 1, 2).

## OMÓWIENIE

Zapalenie gardła i migdałków wywołane przez paciorkowce (*Streptococcus pyogenes*) jest częstym powodem zgłaszania się pacjentów do poradni podstawowej opieki zdrowotnej,

lecz ze względu na typowo samoograniczający przebieg i brak oporności na najczęściej stosowane antybiotyki beta-laktamowe nie stanowi wyzwania klinicznego. W rzadkich sytuacjach może jednak prowadzić do rozwoju poważnych powikłań, takich jak zespół paciorkowcowego wstrząsu toksycznego. Gdy opisana pacjentka zgłosiła się do lekarza po raz pierwszy, jej stan wskazywał na infekcję wirusową górnych dróg oddechowych – najczęstszą przyczynę porad lekarskich w tej grupie wiekowej. Jednak brak poprawy pomimo stosowanego leczenia objawowego i przeciwwirusowego wzbudził wątpliwości dotyczące etiologii zakażenia, nawet przy ujemnym wyniku szybkiego testu do wykrywania anginy bakteryjnej. Swoistość tego testu jest wysoka i wynosi około 95%<sup>(1,2)</sup>. Pogarszający się stan kliniczny pacjentki, utrzymująca się gorączka oraz narastający obrzęk tkanek okolicy oczodołowej skłoniły do poszerzenia diagnostyki i zastosowania antybiotykoterapii o szerokim spektrum działania. O ile zapalenie przedprzegrodowe oczodołu jest stosunkowo łagodnym powikłaniem zapalenia zatok przynosowych, wywołanym przez te same czynniki etiologiczne (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* i *Moraxella catarrhalis*), odpowiadające za zdecydowaną większość zachorowań<sup>(3)</sup>, o tyle zapalenie tkanek miękkich oczodołu (zaprzegrodowe) stanowi zagrożenie dla wzroku, a nawet życia. Opisano przypadki, w których doszło do rozwoju sepsy paciorkowcowej i konieczna okazała się enukleacja gałki ocznej. Rozwój zespołu paciorkowcowego wstrząsu toksycznego jest najczęściej związany z zakażeniem ran i tkanek miękkich. Nie można wykluczyć, że w przypadku opisanej pacjentki paciorkowce dostały się drogą krwionośną z gardła do struktur oczodołowych, choć posocznica paciorkowcowa jest rzadkim powikłaniem zakażeń górnych dróg oddechowych i szkarlatyny – dotyczy około 0,3% gorączkujących pacjentów ze szkarlatyną<sup>(4)</sup>. Jednak aż 1/3 zakażeń uogólnionych wywołanych przez paciorkowce wikła się zespołem paciorkowcowego wstrząsu toksycznego, co może w krótkim czasie doprowadzić do zgonu chorego (wskaźnik śmiertelności 2–8%)<sup>(5,6)</sup>. Obecność paciorkowców we krwi, niezależnie od występowania objawów ogólnoustrojowych, stwierdza się u 2–4 na 100 000 dzieci; w dwóch opisanych seriach przypadków częstość występowania bakteriemii paciorkowcowej oszacowano na około 1–3 przypadki na 1000 pacjentów szpitali pediatrycznych<sup>(5–7)</sup>. W ostatnich latach w Europie i na świecie notuje się tendencję wzrostową zapadalności na sepsę paciorkowcową, zwłaszcza w czasie sezonu grypowego<sup>(8)</sup>, a także zwiększenie częstości powikłań ogólnoustrojowych zakażeń górnych dróg oddechowych o etiologii paciorkowcowej<sup>(5–7)</sup>. Przyczyny opisanego wzrostu zachorowań u pacjentów z prawidłową odpornością nie zostały wyjaśnione. Jedną z możliwości jest wpływ powszechnych szczepień ochronnych przeciwko pneumokokom, które mogą spowodować zastępowanie pneumokoków przez mniej typowe patogeny<sup>(7)</sup>. Również stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może stanowić czynnik ryzyka nadkażeń bakteryjnych, jak też maskować objawy

infekcji<sup>(4)</sup> oraz zmniejszać skuteczność niektórych antybiotyków<sup>(9)</sup>. Zakażeniom bakteryjnym sprzyjają wcześniejsze zakażenia wirusowe, w tym grypa, stwierdzona u opisanej pacjentki<sup>(10)</sup>. W badaniach na myszach zakażonych paciorkowcem grupy A dowiedziono, że szczepienie przeciwko grypie znacznie zmniejsza śmiertelność spowodowaną sepsą (z 78% do 15%)<sup>(11)</sup>. Do pozostałych stanów predysponujących do rozwoju bakteriemii u dzieci należą: ospa wietrzna i półpasiec, obniżona odporność, przerwanie ciągłości skóry oraz wiek niemowlęcy<sup>(4-6)</sup>, jednak w opisanym przypadku były one nieobecne. Lekiem z wyboru w zakażeniach paciorkowcowych pozostaje penicylina krystaliczna, podawana dożylnie w dawkach 200 000–400 000 j./kg dziennie co 4–6 godzin. W ciężkich zakażeniach można dołączyć klindamycynę w dawce 25–40 mg/kg dziennie, podawaną co 6–8 godzin, która hamuje wytwarzanie toksyn przez paciorkowce i zmniejsza śmiertelność. W zespole paciorkowcowego wstrząsu toksycznego korzyści może przynieść podanie immunoglobulin dożylnych.

W okresie około 3 tygodni po zakończonym leczeniu należy wykonać badanie obrazowe głowy w celu wykluczenia aktywnego stanu zapalnego i powikłań przebytego zapalenia zaprzegodowego oczodołu.

## WNIOSKI

Zachorowanie na grypę może być powikłane ciężkimi zakażeniami bakteryjnymi, w tym wywołanymi przez paciorkowce. Profilaktyka grypy za pomocą szczepień ochronnych oraz leczenie przyczynowe oseltamiwirem mogą zatem zapobiegać rozwojowi powikłań zagrażających życiu, takich jak zakażenia tkanek miękkich oczodołu, sepsa paciorkowcowa i zespół paciorkowcowego wstrząsu toksycznego.

### 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. Pritt BS, Patel R, Kirn TJ et al.: Point-counterpoint: a nucleic acid amplification test for *Streptococcus pyogenes* should replace antigen detection and culture for detection of bacterial pharyngitis. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 2413–2419.
2. Cohen JF, Bertille N, Cohen R et al.: Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7: CD010502.
3. Fanella S, Singer A, Embree J: Presentation and management of pediatric orbital cellulitis. *Can J Infect Med Microbiol* 2011; 22: 97–100.
4. Stevens DL, Tanner MH, Winship J et al.: Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N Engl J Med* 1989; 321: 1–7.
5. Laupland KB, Davies HD, Low DE et al.: Invasive group A streptococcal disease in children and association with varicella-zoster virus infection. Ontario Group A Streptococcal Study Group. *Pediatrics* 2000; 105: E60.
6. Tapiainen T, Launonen S, Renko M et al.: Invasive group A streptococcal infections in children: a nationwide survey in Finland. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: 123–128.
7. Dennison SH, Ask LS, Eriksson M et al.: Serious complications due to acute rhinosinusitis in children up to five years old in Stockholm, Sweden – still a challenge in the pneumococcal conjugate vaccine era. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019; 121: 50–54.
8. Scaber J, Saeed S, Ihekweazu C et al.: Group A streptococcal infections during the seasonal influenza outbreak 2010/11 in South East England. *Euro Surveill* 2011; 16: 19780.
9. Hamilton SM, Bayer CR, Stevens DL et al.: Effects of selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs on antibiotic efficacy of experimental group A streptococcal myonecrosis. *J Infect Dis* 2014; 209: 1429–1435.
10. Herrera AL, Huber VC, Chaussee MS: The association between invasive group A streptococcal diseases and viral respiratory tract infections. *Front Microbiol* 2016; 7: 342.
11. Okamoto S, Kawabata S, Fujitaka H et al.: Vaccination with formalin-inactivated influenza vaccine protects mice against lethal influenza *Streptococcus pyogenes* superinfection. *Vaccine* 2004; 22: 2887–2893.