

Maria Grunert, Michalina Malik, Kaja Lewandowska, Edyta Machura

## Inwazyjne zakażenie *Streptococcus pyogenes* – retrospektywna analiza kliniczna 6 przypadków

### Invasive *Streptococcus pyogenes* infection – a retrospective clinical analysis of 6 cases

Katedra i Klinika Pediatrii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Zabrze, Polska

Adres do korespondencji: Michalina Malik, Katedra i Klinika Pediatrii, ul. 3 Maja 13–15, 41-800 Zabrze, tel.: +48 32 370 42 83, faks: +48 32 370 42 92, e-mail: michalina.maalik@gmail.com

#### Streszczenie

W ostatnich latach obserwuje się wzrost inwazyjnych zakażeń wywołanych przez *Streptococcus pyogenes*. Przyczyny wzrostu zachorowań nie są do końca jasne. W pracy opisano przypadki 6 dzieci hospitalizowanych w ciągu roku z rozpoznaniem inwazyjnym zakażeniem tym patogenem. U 3 pacjentów stwierdzono ostre popaciorkowcowe zapalenie nerek oraz zapalenie płuc (powikłane u 1 pacjenta ropniakiem opłucnej), u 2 dzieci różę, w tym 1 przypadek róży nawrotowej, u 1 dziecka ropień na granicy kości udowej i tkanek miękkich. W pracy przeanalizowano przebieg kliniczny zakażenia oraz znaczenie badań diagnostycznych, w szczególności miana antystreptolizyny O, w potwierdzeniu zakażenia wywołanego przez *Streptococcus pyogenes*.

**Słowa kluczowe:** *Streptococcus*, dzieci, zapalenie płuc, ropień, diagnostyka

#### Abstract

In recent years, there has been a rise in the number of invasive infections caused by *Streptococcus pyogenes*. The reasons for the observed increased prevalence of the disease are not entirely clear. The present study describes the cases of 6 children hospitalised over a course of one year with a diagnosis of invasive infection due to this pathogen. Three patients were diagnosed with acute post-streptococcal glomerulonephritis and pneumonia (complicated by pleural empyema in 1 patient). Two patients had erysipelas (including one case of recurrent erysipelas), and 1 patient was found to have an abscess in the border area between the femur and soft tissues. The study analyses the clinical course of infection, and highlights the importance of diagnostic tests, particularly the antistreptolysin O titre test, in confirming the infection triggered by *Streptococcus pyogenes*.

**Keywords:** *Streptococcus*, children, pneumonia, abscess, diagnostics

## WSTĘP

**S***treptococcus pyogenes* (paciorkowiec  $\beta$ -hemolizujący grupy A; *group A Streptococcus*, GAS) jest Gram-dodatnim, katalazoujemnym ziarniakiem, należącym do liczącego ponad 50 gatunków rodzaju *Streptococcus*. Rodzaj ten skupia bakterie, które powodują infekcje licznej grupy gospodarzy, począwszy od człowieka po wiele gatunków zwierząt domowych i dzikich. Są one odpowiedzialne za szeroki wachlarz zakażeń o różnym stopniu ciężkości<sup>(1)</sup>. Pomimo ogromnego postępu medycyny i możliwości stosowania ciągle skutecznego wobec *S. pyogenes* antybiotyku – penicyliny – na całym świecie nadal notuje się wysoką zapadalność na infekcje *S. pyogenes*<sup>(2)</sup>. Są to przede wszystkim zakażenia nieinwazyjne, w większości o charakterze sporadycznym. Do najczęstszych spośród nich należą: zapalenie gardła i migdałków podniebiennych (angina paciorkowcowa), występujące szczególnie w krajach o klimacie umiarkowanym; powierzchowne zapalenia skóry (liszajec), częstsze w klimacie ciepłym i wilgotnym; ale również płonica, zapalenie zatok obocznych nosa, zapalenie ucha środkowego czy pochwy. Szacuje się, że globalnie w skali roku GAS jest przyczyną 616 mln przypadków infekcji gardła, a także 111 mln przypadków infekcji skórnych (głównie liszajca)<sup>(3,4)</sup>. Niektóre manifestacje zakażenia GAS, choć stosunkowo rzadkie, mają charakter inwazyjny, tzn. rozwijają się w fizjologicznie jałowych miejscach organizmu. Należą do nich zakażenia o przebiegu lekkim lub średnio ciężkim, takie jak zakażenie tkanki podskórnej (*cellulitis*), bakteriemia, róża, zapalenie mięśni, zapalenie płuc, zakażenie połogowe, zapalenie stawów, jak również o przebiegu ciężkim, takie jak paciorkowcowy zespół wstrząsu toksycznego, martwicze zapalenie powięzi, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych<sup>(1,5,6)</sup>. W 2.–3. tygodniu po przebytych paciorkowcowym zapaleniu gardła, najczęściej u młodych nieleczonych osób, mogą się rozwinąć ciężkie nieropne następstwa o podłożu immunologicznym – gorączka reumatyczna, kłębuszkowe zapalenie nerek<sup>(1,7,8)</sup>. Zakażenie GAS szerzy się drogą kropelkową albo poprzez bezpośredni kontakt z wydzieliną z błon śluzowych nosogardła osoby chorej lub nosiciela. Przenoszenie drobnoustroju może się też odbywać na drodze kontaktu z zakażoną raną lub zmienioną chorobowo skórą. Okres wylęgania choroby jest zróżnicowany, dla zapalenia gardła i migdałków wynosi 2–5 dni, dla zakażeń skóry jest nieco dłuższy i trwa 5–7 dni. Badania sugerują, że źródłem zakażenia i rozprzestrzeniania się GAS w środowisku domowym mogą być dzieci w wieku szkolnym ze względu na wysoką zachorowalność i nosicielstwo. Ta grupa dzieci często choruje na wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych, a to zwiększa rozsiew *S. pyogenes* i innych gatunków bytujących w nosogardle<sup>(8,9)</sup>.

## ZAKAŻENIA INWAZYJNE

Od lat 80. XX wieku obserwuje się stały wzrost zakażeń inwazyjnych GAS (*invasive group A Streptococcus disease*, iGASD) u dorosłych i dzieci, w tym również o ciężkim

przebiegu<sup>(9,10)</sup>. W Europie częstość iGASD waha się w zakresie 0,4–4,8 przypadku na 100 000 osób, przy czym śmiertelność u dzieci określana jest na 0–14%<sup>(11)</sup>. Czynniki ryzyka iGASD to płeć męska, okres późnej ciąży (po 30 Hbd) oraz okres 4 tygodni po porodzie. Do chorób współistniejących związanych z podwyższonym ryzykiem inwazyjnego zakażenia tym patogenem należą choroby serca, cukrzyca, nowotwory złośliwe, otyłość<sup>(12)</sup>. W ciągu 2 tygodni od momentu wystąpienia pierwszych objawów ospy wietrznej ryzyko iGASD zwiększa się 40-, a nawet 60-krotnie<sup>(7)</sup>. Stwierdzono również podatność na wtórne infekcje bakteryjne, w tym *S. pyogenes*, po przebytej grypie, co prawdopodobnie powiązane jest ze zwiększoną syntezą interleukin IL-1 $\beta$  i IL-10<sup>(7,13)</sup>. Przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może być pośrednim czynnikiem ryzyka martwiczego zapalenia powięzi czy paciorkowcowego zespołu wstrząsu toksycznego w mechanizmie opóźnienia wdrożenia antybiotykoterapii celowanej. Każde przerwanie ciągłości powłok skórnych stanowi wrota potencjalnego zakażenia<sup>(14)</sup>.

## BIAŁKO M A INWAZYJNOŚĆ

Główną adhezyną, a jednocześnie głównym czynnikiem wirulencji GAS jest opisane po raz pierwszy ponad 80 lat temu przez Rebecę Lancefield powierzchniowe białko M. Od momentu odkrycia stanowi ono przedmiot intensywnych badań, a informacje o jego budowie i roli w patogenezie GAS są stale uzupełniane, między innymi dzięki poznaniu sekwencji całego genomu bakteryjnego wielu szczepów *S. pyogenes*<sup>(5,7)</sup>. Białko M jest prawdopodobnie jednym z najlepiej opisanych czynników bakteryjnych odpowiedzialnych za zjadliwość *S. pyogenes*. Jego złożona struktura, funkcja, właściwości immunochemiczne i zmienność antygenowa wydają się unikatowe. Obecnie znanych jest ponad 90 serotypów i ponad 200 *emm* typów białka M, a określone typy serologiczne odpowiadają jego typom genetycznym. Stwierdzono, że za inwazyjne zakażenie GAS najczęściej odpowiadają typy *emm* 1, 3, 12, 28, 89, przy czym typ 1 jest najczęściej rozpoznawany w trakcie iGASD w krajach rozwiniętych<sup>(5,7)</sup>.

W ciągu ostatnich 10 lat notuje się znaczny wzrost zachorowań na szkarlatynę, którego przyczynę upatruje się w powstaniu nowej linii *emm1*, oznaczonej jako M1UK<sup>(5,15)</sup>.

## CEL PRACY

Celem pracy była analiza retrospektywna przebiegu klinicznego inwazyjnego zakażenia wywołanego przez *S. pyogenes* u dzieci hospitalizowanych w okresie roku.

## MATERIAŁ I METODY

W tab. 1 przedstawiono podstawowe dane demograficzne, wyniki badań, stosowane leczenie oraz przebieg kliniczny zakażenia u 6 dzieci hospitalizowanych z podejrzeniem inwazyjnego zakażenia *S. pyogenes* (4 dziewczynki, 2 chłopców w wieku 4–7 lat).

Numer pacjenta, inicjały, wiek, płeć	Choroby towarzyszące	Objawy i badanie przedmiotowe	Wyniki badań	Przebieg kliniczny	Rozpoznanie ostateczne; miesiąc
1. F.L., 5 lat, ♀	Alergia wziewna, szmer niewienny	Stan ogólny średni, nadwaga, osłuchowo nad polami płucnymi ściszenie szmeru pęcherzykowego oraz pojedyncze trzeszczenia nad lewym polem płucnym	CRP – 118 mg/l; WBC – 22,5 tys./ $\mu$ l; ASO – 973 IU/ml; kreatynina – 241 $\mu$ mol/l; eGFR wg Schwartz – 18 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ; mocznik – 20,5 mmol/l; kwas moczowy – 733 $\mu$ mol/l; D-dimery – 5,42 $\mu$ g/ml; LDH – 476 U/l; Na <sup>+</sup> – 130,5 mmol/l; K <sup>+</sup> – 3,39 mmol/l; albuminy – 31,14 g/l; witamina D <sub>3</sub> – 10,33 ng/ml; IgG – 9,36 g/l; ANA – ujemne; przeciwciała przeciwko <i>Mycoplasma pneumoniae</i> i <i>Chlamydia pneumoniae</i> w klasach IgM, IgG – ujemne; C3 – 0,47 g/l; C4 – 0,24 g/l; moc: białkomocz – 1,13 g/l, leukocyturia – 15–30 wpw; USG jamy brzusznej – nerki o wyraźnie podwyższonej echogeniczności warstwy korowej, obecność wolnego płynu w zatoce Douglasa o separacji do 21 mm; USG przeziękowe płuc – w polu górnym płuca lewego niejednorodna echogeniczność, częściowo opowietrzona konsolidacja o wymiarach 40 × 31 mm z widocznym bronchogramem powietrznym; u podstawy płuca lewego za warstwą płynu dość liczne zespoły śródmiąższowe; po stronie prawej ślad płynu w opłucnej; po stronie lewej widoczny płyn o warstwie do 8 mm w linii pachowej tylnej, a także obecny płyn w szczelinie międzypłatowej; RTG klatki piersiowej – masywne zmiany zapalne; USG serca – prawidłowe	5 dni przed hospitalizacją ostre zapalenie krtań i gorączka, leczone m.in. doustnym antybiotykiem (azytromycyna), oprócz tego objawy nieżytu żołądkowo-jelitowego oraz oliguria; leczenie: antybiotykoterapia, nawodnienie pozajelitowe; po 8 dniach poprawa stanu klinicznego, normalizacja składowej C3 dopełniacza oraz częściowa normalizacja wyników pozostałych badań laboratoryjnych, w tym istotna poprawa wydolności nerek (eGFR 68 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), normalizacja stężeń kwasu moczowego i mocznika oraz wzrost odczynu antystreptolizynowego do 1029 IU/ml; RTG klatki piersiowej – poprawa opowietrzenia pola dolno-środkowego płuca lewego, wzmożony rysunek okołoi odwłokowy po stronie prawej, o największym nasileniu w polu dolnym	Ostre popociorkowcowe zapalenie nerek; zapalenie płuc i opłucnej; listopad
2. P.P., 5 lat, ♀	Podejrzanie astmy oskrzelowej	Obrzęk powiek i twarzy, nad polami płucnymi dyskretnie ściszony szmer pęcherzykowy po stronie prawej, krwiomocz	CRP – 176 mg/l; WBC – 26,84 tys./ $\mu$ l; kreatynina – 136 $\mu$ mol/l; 232 $\mu$ mol/l; eGFR wg Schwartz – 18,25 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ; mocznik – 8,4 mmol/l; 15,7 mmol/l; kwas moczowy – 547 $\mu$ mol/l; D-dimery – 1,66 $\mu$ g/ml; ASO – 513 IU/ml; C3 – 0,36 g/l; C4 – 0,2 g/l; moc: białkomocz – 2,59 g/l, erytrocyturia (pokrywająca pole widzenia), acetonuria (++) ; gazometria – kwasica metaboliczna; USG jamy brzusznej – nerki zatarte o podwyższonej echogeniczności; RTG klatki piersiowej – zmiany w polu dolnym płuca prawego	2 tygodnie przed hospitalizacją infekcja dróg oddechowych; antybiotykoterapia dożylna w szpitalu rejonowym – ceftriaksom; 2 dni przed przyjęciem do szpitala cechy ostrej niewydolności nerek z istotną redukcją eGFR; leczenie: antybiotykoterapia, nawodnienie dożylnie, budezonid w nebulizacji; po normalizacji wyników badań pacjentkę wypisano do domu z zaleceniem dalszej kontynuacji antybiotykoterapii	Ostre popociorkowcowe zapalenie nerek; zapalenie płuc; październik
3. D.P., 6 lat, ♂	Otyłość, ospa wietrzna w wieku 4,5 roku	Zmiana rumieniowa podudzia prawego (ryc. 1) – obrzęk, zaczerwienienie, nadmierne ucieplenie, średnica około 7 cm, z niewielkim strupkiem w części centralnej, tkliwość palpacyjną w zakresie podudzia i uda prawego oraz powiększeniem odczynowym węzłów chłonnych pachwinowych po stronie prawej; poza tym zmiany o typie łupieżu pstrego na brzuchu oraz nadmierne rozwinęta tkanka podskórna (BMI 21,2 kg/m <sup>2</sup> , tj. >97. centyla)	CRP – 100,51 mg/l; WBC – 23,5 tys./ $\mu$ l; przewaga neutrofilii – 87,1%; ASO – 1355 IU/ml; D-dimery – 0,83 $\mu$ g/ml; moc – acetonuria (++++); posiew krwi, wymaz z gardła – jałowe; RTG kości podudzia – obrzęk tkanek miękkich, bez zmian kostnych; RTG miednicy i stawów biodrowych – wynik prawidłowy; USG pachwiny prawej – obecność owalnego węzła chłonnego o pogrubiałej warstwie korowej i odwłokowym unaczynieniu (wymary 2,6 × 0,8 cm); USG jamy brzusznej – poza dużą ilością gazów jelitowych prawidłowe	7 dni przed hospitalizacją drobny uraz podudzia prawego z przerwaniem ciągłości skóry, prawidłowo gojącej się; następnie stopniowo nasilający się obrzęk, zaczerwienienie, wzmożone ucieplenie i tkliwość podudzia prawego z towarzyszącą gorączką do 39°C, leczone początkowo miejscowo mupirociną; leczenie: antybiotykoterapia, nawodnienie dożylnie, profilaktyka przeciwzakrzepowa; poprawa stanu ogólnego ze stopniowym zmniejszaniem rumienia oraz normalizacją parametrów zapalnych	Róża podudzia prawego; listopad

Tab. 1. Przebieg kliniczny inwazyjnego zakażenia wywołanego przez *S. pyogenes* u hospitalizowanych dzieci

## WYNIKI

W 2018 roku na Oddziale Ogólnopediatrycznym Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 im. Prof. Stanisława Szyszko w Zabrze z przyczyn nagłych leczono 625 dzieci. Zakażenia inwazyjne *S. pyogenes*

stanowiły więc niespełna 1% przypadków hospitalizacji na tym Oddziale. Wszystkie zachorowania miały miejsce w okresie jesienno-zimowym – od września do marca. U pacjentów nie stwierdzono istotnych czynników predysponujących do zakażenia. Przed przyjęciem do szpitala antybiotykiem systemowym leczonych było 5 dzieci, pacjent z różą

Numer pacjenta, inicjały, wiek, płeć	Choroby towarzyszące	Objawy i badanie przedmiotowe	Wyniki badań	Przebieg kliniczny	Rozpoznanie ostateczne; miesiąc
4. S.F., 6 lat, ♂	Przerost migdałka gardłowego, wada wzroku – OP: +5,5 D, OL: +6,5 D	Stan ogólny dość dobry; niewielkie obrzęki powiek, kończyny górnej lewej; nieżyt nosa, hipertroficzne migdałki; wyczuwalne drobne węzły chłonne karkowe; osłuchowo trzeszczenia nad środkowym i dolnym płatem płuca prawego, ściszenie szmeru pęcherzykowego u podstawy płuca prawego; wątroba wystająca na około 2 cm spod łuku żebrowego	CRP – 66,16 mg/l; prokalcytonina – 4,74 ng/ml; HGB – 9,9 g/dl; HCT – 29%; RBC – 3,74 mln/ $\mu$ l; kreatynina – 67 $\mu$ mol/l; eGFR – 61,3 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ; kwas moczowy – 426 $\mu$ mol/l; D-dimery – 5,57 $\mu$ g; ASO – 795 IU/ml; białko całkowite – 58,1 g/l; albuminy – 32,11 g/l; C3 – 0,2 g/l; C4 – 0,29 g/l; moc: białkomocz – 3,3 g/l, leukocyturia – 15–30 wpw i erytrocyturia (erytrocyty świeże i wyługowane – 20–40 wpw); posiew krwi – jałowy; przeciwciała przeciwko <i>Mycoplasma pneumoniae</i> w klasach IgM, IgG – ujemne; przeciwciała przeciwko <i>Chlamydia pneumoniae</i> w klasie IgM – ujemne, w klasie IgG – dodatnie; USG jamy brzusznej – nerki o nieco zwiększonej echogeniczności oraz wolny płyn w jamie otrzewnej i międzypętlowo; RTG klatki piersiowej (ryc. 2) – płyn w prawej jamie opłucznej wnikaający do szczeliny poziomej oraz przymglenie pola dolnego i środkowego płuca prawego (zmiany zapalno-niedodmowe); USG opłucznej – istotna ilość wolnego płynu o separacji w zachyłku przeponowo-żebrowym do 25 mm; poziom płynu nieco powyżej kąta łopatki; w kolejnej dobie w badaniu USG progresja ilości płynu w prawej jamie opłucznej – separacja blaszek opłucznej w zachyłku przeponowo-żebrowym (40 mm), poziom płynu powyżej kąta łopatki; posiew płynu z jamy opłucznej – jałowy	5 dni przed hospitalizacją kaszel, gorączka do 39,5°C oraz okresowe dolegliwości bólowe w prawej okolicy podżebrzowej; wcześniejsza antybiotykoterapia dożylna w szpitalu rejonowym; w 5. dobie hospitalizacji torakoskopia, biopsja opłucznej ściennej, płukanie oraz drenaż jamy opłucznej; leczenie: antybiotykoterapia, nawodnienie dożylnie, leki przeciwgrzybicze i przeciwzakrzepowe, hipotensyjne; poprawa stanu ogólnego, utrzymujący się białkomocz, krwinkomoczi i nadciśnienie wtórne do choroby nerek; dalsza kontrola nefrologiczna	Zapalenie płuc; ropniak opłucznej; ostre popaciorokowcowe zapalenie nerek; styczeń
5. P.F., 4 lata, ♀	Brak	Stan ogólny dość dobry; przymusowe ułożenie prawej kończyny dolnej; skóra uda prawego nadmiernie ucieplona, wyczuwalne zgrubienie i bolesność tej okolicy, obrzęk – szerokość uda prawego większa o 2 cm w porównaniu z udem lewym; migdałki podniebienne powiększone, z nalotami; cichy szmer skurczowy nad sercem	CRP – 226,46 mg/l; prokalcytonina – 2,9 ng/ml; HGB – 10 g/dl; HCT – 29,2%; RBC – 3,96 mln/ $\mu$ l; ASO – 861 IU/ml; D-dimery – 3,32 $\mu$ g/ml; fibrynogen – 8,54 g/l; witamina D <sub>3</sub> – 17,17 ng/ml; przeciwciała przeciwko <i>Borrelia</i> w klasie IgM – 78,25 RU/ml – podwyższone, w klasie IgG – 4,54 RU/ml – ujemne; test Western Blot w kierunku boreliozy w klasie IgG – negatywny; RTG miednicy – wykluczenie zmian urazowych; USG uda prawego przy przyjęciu oraz USG Doppler układu żylnego kończyny dolnej – prawidłowe; MR uda prawego z kontrastem – cechy <i>osteomyelitis</i> 1/2 dalszej kości udowej prawej, podejrzenie wąskiego kanału przetoki oraz ropień na granicy kości udowej i tkanek miękkich 1/3 dalszej uda w części tylnej	4 dni przed hospitalizacją gorączka i bóle obu kończyn dolnych; 2-dniowy pobyt na rejonowym oddziale pediatrycznym – StrepTest dodatni, CRP 330 mg/l; konsultujący chirurg rozpoznał zapalenie powięzi głębokiej uda prawego; zastosowano antybiotykoterapię dożylną – ceftriakson i klindamycynę, którą kontynuowano w czasie pobytu na kolejnych oddziałach; w 8. dobie pobytu na Oddziale Ogólnopediatrycznym, po wykonaniu MR kończyny, przekazanie na Oddział Chirurgii Dzieci – odczerpanie jamy ropnia biopsji gruboigłową; w pobranym materiale brak wzrostu bakterii; leczenie: antybiotykoterapia dożylna, leki przeciwzakrzepowe, przeciwbólowe; normalizacja parametrów zapalnych, stopniowa regresja ropnia; dalsza antybiotykoterapia doustna – klindamycyna i kontrola w Poradni Chirurgicznej	Ropień na granicy kości udowej i tkanek miękkich; <i>osteomyelitis</i> ; ostre popaciorokowcowe zapalenie gardła i migdałków podniebnych; marzec

Tab. 1. Przebieg kliniczny inwazyjnego zakażenia wywołanego przez *S. pyogenes* u hospitalizowanych dzieci (cd.)

otrzymywał leczenie miejscowe. U wszystkich dzieci badania laboratoryjne wykazały znacznie podwyższone wskaźniki zapalenia – stężenie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein*, CRP) (66–226 mg/l), leukocytozę (do 26,84 tys./ $\mu$ l) oraz wysokie wartości miana antystreptolizyny O (ASO) u 5 dzieci (do 1355 IU/ml), przy czym u dziecka z nawrotem róży obserwowano wzrost miana ASO z 102 do 203 IU/ml. U 1 pacjenta uzyskano dodatni wynik StrepTestu,

u 1 w wymazie z nosa i gardła wyhodowano *S. pyogenes*. U 3 pacjentów wykonano posiew krwi i nie wyhodowano w nim bakterii. U wszystkich dzieci, u których wykonano badanie układu dopełniacza, stwierdzono obniżone wartości składowej C3 dopełniacza. U 3 dzieci na podstawie badania radiologicznego klatki piersiowej stwierdzono zmiany zapalne w płucach, u 2 spośród nich z zajęciem opłucznej. U dzieci z ostrym popaciorokowcowym zapaleniem nerek

Numer pacjenta, inicjały, wiek, płeć	Choroby towarzyszące	Objawy i badanie przedmiotowe	Wyniki badań	Przebieg kliniczny	Rozpoznanie ostateczne; miesiąc
6. C.Z., 7 lat, ♀	Brak	Stan ogólny średnio dobry; na całym ciele, w tym na lewym podudziu, liczne ślady po ukąszeniach komarów, pokryte strupkami; obrzęk podudzia lewego, skóra na podudziu napięta, z widocznym dość dobrze odgraniczonym, bolesnym, mocno ucieplonym rumieniem z tworzącymi się na jego powierzchni zmianami pęcherzowymi; gardło zaczerwienione, migdałki podniebienne powiększone, bez nalotów	CRP – 226 mg/l; prokalcytonina – 3,86 ng/ml; WBC – 19,94 tys./ $\mu$ l; ASO – 102 IU/ml; D-dimery – 1,23 $\mu$ g/ml; przeciwciała w klasie IgE całkowite – podwyższone; przeciwciała przeciwko <i>Borrelia</i> w klasie IgM – dodatnie, w klasie IgG – ujemne; test Western Blot w kierunku boreliozy w klasach IgM, IgG – ujemny; ANA – ujemne; posiew krwi – jałowy; moc – acetonuria (++)	2 dni przed hospitalizacją uraz podudzia lewego; następnie stopniowo nasilający się obrzęk kończyny dolnej lewej wraz z towarzyszącą gorączką do 39,2°C; ambulatoryjnie rozpoczęta antybiotykoterapia doustna; pojawienie się wymiotów; leczenie: antybiotykoterapia, nawodnienie dożylnie; znaczna poprawa zmian w obrębie podudzia lewego; nadal utrzymujący się obrzęk podudzia schodzący na stopę, niewielkie zaczerwienienie i ucieplenie tej okolicy oraz częściowa normalizacja wyników badań laboratoryjnych; dziewczynkę wypisano do domu na prośbę ojca	Róża podudzia lewego; wrzesień
6a. C.Z., 7 lat, ♀	Brak	Stan ogólny dość dobry; skóra nadmiernie ucieplona; obrzęk, zaczerwienienie, tkliwość palpacyjna podudzia lewego; obrzęk stawu skokowego lewego; liczne ślady po ukąszeniach przez owady na kończynach dolnych	CRP – 129 mg/l; prokalcytonina – 2,55 ng/ml; WBC – 19,17 tys./ $\mu$ l; ASO – 203 IU/ml; D-dimery – 0,54 $\mu$ g/ml; posiew krwi – jałowy; ANA – ujemne; wymaz ze zmian skórnych – ujemny; wymaz z nosa i z gardła – <i>S. pyogenes</i> ; kał na pasożyty – dodatni; moc – obecne erytrocyty wylugowane, wałeczki szkliste	Nawrót	Róża podudzia lewego; odczynowe popaciorkowcowe zapalenie nerek; lamblioza; październik

**ANA** – anti-nuclear antibodies, przeciwciała przeciwjądrowe; **ASO** – odczyn antystreptolizynowy; **BMI** – body mass index, wskaźnik masy ciała; **CRP** – C-reactive protein, białko C-reaktywne; **eGFR** – estimated glomerular filtration rate, współczynnik filtracji kłębuszkowej; **IgE, IgG, IgM** – immunoglobuliny E, G, M; **HCT** – hematokryt; **HGB** – hemoglobina; **LDH** – lactate dehydrogenase, dehydrogenaza mleczanowa; **MR** – magnetic resonance, rezonans magnetyczny; **RBC** – red blood cells; erytrocyty; **RTG** – badanie radiologiczne; **USG** – badanie ultrasonograficzne; **WBC** – white blood cells; leukocyty.  
 Normy wybranych parametrów: CRP <5 mg/l; prokalcytonina 0,1–0,5 ng/ml; ASO 10–100 IU/ml.

Tab. 1. Przebieg kliniczny inwazyjnego zakażenia wywołanego przez *S. pyogenes* u hospitalizowanych dzieci (cd.)

obserwowano zmiany w moczu pod postacią białkomoczu rzędu 1,13–3,3 g/l, erytrocyturii i leukocyturii.

Ustalono ostateczne rozpoznania kliniczne: u 3 dzieci rozpoznano ostre popaciorkowcowe zapalenie nerek oraz zapalenie płuc (u jednego pacjenta powikłane zapaleniem opłucnej, a u drugiego – ropniakiem opłucnej), u 2 dzieci rozpoznano różę, u 1 dziecka ropień na granicy kości udowej i tkanek miękkich. Interwencji chirurgicznej wymagało 2 dzieci (torakoskopia, nakłucie ropnia).

## OMÓWIENIE

W pracy dokonano retrospektywnej analizy przebiegu klinicznego inwazyjnego zakażenia GAS u dzieci hospitalizowanych w okresie roku. Wątpliwości może budzić fakt ustalenia rozpoznania inwazyjnego zakażenia *S. pyogenes* wyłącznie na podstawie obrazu klinicznego i wysokiego miana ASO, bez potwierdzenia bakteriologicznego.

Mikrobiologiczne potwierdzenie iGASD u dzieci dotyczy zwykle przypadków o ciężkim i bardzo ciężkim przebiegu i uzyskiwane jest w 85% przypadków, przy czym najczęściej wzrost *S. pyogenes* na konwencjonalnych pożywkach uzyskiwano z materiału z ropnia, najrzadziej zaś z krwi<sup>(10)</sup>. Warto podkreślić, że u wszystkich opisanych dzieci przed ustaleniem diagnozy stosowano antybiotykoterapię.

Wiadomo, że odpowiedź odpornościowa organizmu na zakażenie *S. pyogenes* wiąże się z syntezą wielu przeciwciał skierowanych przeciwko komórkowym i zewnątrzkomórkowym komponentom paciorkowca ropnego. Swoiste przeciwciała dla różnych serotypów *S. pyogenes*, podobnie jak przeciwciała dla antygenów komórkowych, oznaczane są zwykle w badaniach naukowych<sup>(16)</sup>. Diagnostyka serologiczna infekcji *S. pyogenes* opiera się na odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko enzymom zewnątrzkomórkowym, takim jak streptolizyna O, DNaza B, hialuronidaza, streptokinaza, przy czym do potwierdzenia infekcji rutynowo stosuje się oznaczenie miana ASO. Metoda pomiaru miana ASO została wprowadzona przez Todda w 1932 roku<sup>(17)</sup>.

ASO jest istotnym serologicznym markerem ostrej infekcji GAS, a jego stężenie zaczyna wzrastać po tygodniu od zakażenia, osiągając około 3.–6. tygodnia najwyższe wartości, które mogą się utrzymywać nawet przez kilka miesięcy. Wyraźny wzrost miana ASO obserwuje się w zakażeniu gardła oraz w gorączce reumatycznej<sup>(16)</sup>. W związku ze stosunkowo wysokim odsetkiem bezobjawowego nosicielstwa *S. pyogenes* (12–23% dzieci w wieku szkolnym, 5% osób dorosłych<sup>(8)</sup>) w górnych drogach oddechowych uważa się, że metodą referencyjną w rozpoznaniu zakażenia GAS powinno być dwukrotne oznaczenie miana ASO – na początku



Ryc. 1. Róża podudzia prawego – pacjent nr 3

infekcji oraz co najmniej po 14 dniach od wystąpienia jej objawów. W większości przypadków w praktyce klinicznej za przebiegiem infekcji GAS może przemawiać jednorazowo stwierdzone wysokie miano ASO<sup>(18)</sup>. Ogólnie uważa się, że miano ASO  $\geq 166$  IU/ml jest wiarygodnym potwierdzeniem przebytej infekcji paciorkowcowej<sup>(19)</sup>. W interpretacji wartości miana ASO należy jednak uwzględnić wszystkie czynniki, które mają na nie wpływ, tzn. wiek, płeć, strefę klimatyczną, stosowaną antybiotykoterapię. U opisywanych pacjentów miano ASO oznaczane było w 1. albo 2. tygodniu choroby, a jego wartości znajdowały się powyżej przyjętych norm referencyjnych. U większości dzieci odstąpiono od wykonania posiewu krwi ze względu na wcześniej wdrożoną antybiotykoterapię. Nie było możliwości wykonania badań molekularnych, które mogłyby zwiększyć czułość detekcji antygenu *S. pyogenes* dzięki analizie materiału genetycznego mikroorganizmu. Typowanie genetyczne białka M (typowanie *emm*) uważa się obecnie za metodę referencyjną, gdyż opierając się na sekwencjonowaniu wybranych fragmentów DNA, wykazuje nawet najmniejsze różnice w ich budowie. Dostępność tego badania jest jednak nadal ograniczona<sup>(8)</sup>.



Ryc. 2. Zmiany zapalno-niedodmowe płuca prawego – pacjent nr 4

Zapalenie płuc stwierdzone u 3 dzieci było skojarzone z ostrym zapaleniem nerek, co jest rzadko opisywane w literaturze<sup>(20)</sup>. Objawy zapalenia nerek występują 5–21 dni po zapaleniu gardła i górnych dróg oddechowych lub 3–4 tygodnie po zapaleniu skóry, co potwierdzają przypadki opisywanych pacjentów<sup>(6,21)</sup>.

Z dostępnych danych epidemiologicznych wynika, że częstość zapaleń płuc o etiologii *S. pyogenes* wzrasta i stanowi 4,9% zapaleń płuc u dzieci<sup>(10)</sup>. Może to być powiązane ze zmniejszeniem kolonizacji nosogardzieli przez serotypy szczepionkowe *Streptococcus pneumoniae*, co paradoksalnie umożliwia kolonizację serotypów nieszczepionkowych pneumokoków czy innych potencjalnych patogenów, w tym *S. pyogenes*. Wzrasta również częstość powikłań takich jak ropniak i wysięk opłucnej, za które w 19% przypadków odpowiada zakażenie GAS<sup>(22)</sup>.

U 50% pacjentów martwicze zapalenie powięzi/martwica kości rozwija się bez rozpoznania wrót zakażenia; infekcja zaczyna się głęboko w tkankach, często w miejscu krwiaka, przecięcia mięśni lub urazowego uszkodzenia stawu. Najprawdopodobniej bakterie drogą krwionośną przedostają się z gardła do głębokich tkanek miękkich; co więcej, nie jest do tego konieczne przebyte czy toczące się paciorkowcowe zapalenie gardła, do zakażenia może dochodzić na skutek nosicielstwa<sup>(4,14)</sup>. Ropień tkanek miękkich uda u prezentowanej dziewczynki poprzedzony był zapaleniem gardła.

Róża jest stosunkowo częstą chorobą, szczególnie u osób w starszym wieku, rzadziej występuje u dzieci i noworodków<sup>(4,23)</sup>. Czynnikiem ryzyka zakażenia u dzieci są otyłość, wyniszczenie, stany przebiegające z upośledzeniem odporności. Przyczyną tzw. róży nawrotowej może być niewłaściwe leczenie zakażenia – zbyt mała dawka antybiotyku, zbyt krótka antybiotykoterapia, brak elewacji kończyny, uszkodzenia skóry mogące stanowić wrota zakażenia (nieleczona grzybica, owrzodzenia), utrwalony obrzęk kończyny, przewlekła niewydolność żylna<sup>(23)</sup>. W manifestacjach

skórnych zakażenia *S. pyogenes* zwykle nie stwierdza się wzrostu miana ASO lub jest ono niższe niż w zakażeniach górnych dróg oddechowych, prawdopodobnie dlatego, że aktywność streptolizyny O jest hamowana przez cholesterol znajdujący się w tkance podskórnej<sup>(4)</sup>. Pomocne do ustalenia rozpoznania może być oznaczenie anty-DNazy B, która wykazuje tendencję wzrostową w zakażeniach skórnych tym patogenem<sup>(4)</sup>. Za etiologią *S. pyogenes* u dziewczynki z różą nawrotową mogą przemawiać: charakterystyczny obraz zmian skórnych – rumieniowe, dobrze odgraniczone od zdrowej tkanki; przerwanie ciągłości skóry w wywiadzie; obecność *S. pyogenes* w gardle w skojarzeniu z dwukrotnym wzrostem miana ASO w badaniach przeprowadzonych w ciągu miesiąca.

## WNIOSKI

Dzieci z inwazyjnym zakażeniem GAS stanowiły niewielki odsetek hospitalizowanych pacjentów. W obrazie klinicznym iGASD w niniejszej pracy dominowały zmiany zapalne w płucach skojarzone z zapaleniem nerek. Biorąc pod uwagę dane epidemiologiczne, w etiologii zapaleń płuc o ciężkim przebiegu należy uwzględnić udział paciorkowca ropnego. W związku z ograniczoną dostępnością nowoczesnych metod wykrywania *S. pyogenes* oraz antybiotykoterapią poprzedzającą hospitalizację w rozpoznaniu iGASD trzeba uwzględnić przebieg kliniczny choroby w połączeniu z markerem serologicznym, jakim jest ASO.

## Konflikt interesów

*Autorki 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. Szczypa K, Wilemska J, Hryniewicz W et al.: Mechanizmy wirulencji *Streptococcus pyogenes*. Post Mikrobiol 2012; 51: 3–15.
2. Meyer Sauteur PM, Burkhard A, Moehrlen U et al.: Pleural tap-guided antimicrobial treatment for pneumonia with parapneumonic effusion or pleural empyema in children: a single-center cohort study. J Clin Med 2019; 8: 698.
3. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK et al.: The global burden of group A streptococcal diseases. Lancet Infect Dis 2005; 5: 685–694.
4. Stevens DL, Bryant AE: Impetigo, erysipelas and cellulitis. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA (eds.): *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City (OK) 2016–. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333408/> [cited: 27 January 2020].
5. Barnett TC, Bowen AC, Carapetis JR: The fall and rise of Group A *Streptococcus* diseases. Epidemiol Infect 2018; 147: 1–6.
6. Khan ZZ, Salvaggio MR: Group A streptococcal (GAS) infections. Medscape [updated 2018 Sep. 07]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/228936-overview> [cited: 27 January 2020].
7. Efstratiou A, Lamagni T: Epidemiology of *Streptococcus pyogenes*. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA (eds.): *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City (OK) 2016–. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343616/> [cited: 27 January 2020].
8. Szczypa K, Wilemska J, Hryniewicz W et al.: Epidemiologia zakażeń *Streptococcus pyogenes*, struktura klonalna populacji i antybiotykoooporność. Post Mikrobiol 2013; 52: 223–232.
9. Bennett J, Moreland NJ, Oliver J et al.: Understanding group A streptococcal pharyngitis and skin infections as causes of rheumatic fever: protocol for a prospective disease incidence study. BMC Infect Dis 2019; 19: 633.
10. Fritz CQ, Edwards KM, Self WH et al.: Prevalence, risk factors, and outcomes of bacteremic pneumonia in children. Pediatrics 2019; 144: e20183090.
11. Suárez-Arrabal MC, Sánchez Cámara LA, Navarro Gómez ML et al. [Invasive disease due to *Streptococcus pyogenes*: changes in incidence and prognostic factors]. An Pediatr (Barc) 2019; 91: 286–295.
12. Couture-Cossette A, Carignan A, Mecier A et al.: Secular trends in incidence of invasive beta-hemolytic streptococci and efficacy of adjunctive therapy in Quebec, Canada, 1996–2016. PLoS One 2018; 13: e0206289.
13. Ochi F, Tauchi H, Jogamoto T et al.: Sepsis and pleural empyema caused by *Streptococcus pyogenes* after influenza A virus infection. Case Rep Pediatr 2018; 2018: 4509847.
14. Stevens DL, Bryant AE: Severe group A streptococcal infections. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA (eds.): *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City (OK) 2016–. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333425/> [cited: 27 January 2020].
15. Lynskey NN, Jauneikaite E, Li HK et al.: Emergence of dominant toxigenic MIT1 *Streptococcus pyogenes* clone during increased scarlet fever activity in England: a population-based molecular epidemiological study. Lancet Infect Dis 2019; 19: 1209–1218.
16. Saini N, Kumar D, Swarnim S et al.: Comparison of antistreptolysin O and anti-deoxyribonucleic B titers in healthy children to those with acute pharyngitis, acute rheumatic fever, and rheumatic heart disease aged 5–15 years. Ann Pediatr Cardiol 2019; 12: 195–200.
17. Todd EW: Antigenic streptococcal hemolysin. J Exp Med 1932; 55: 267–280.
18. Steer AC, Vidmar S, Ritika R et al.: Normal ranges of streptococcal antibody titers are similar whether streptococci are endemic to the setting or not. Clin Vaccine Immunol 2009; 16: 172–175.
19. Daniels R: Delmar's Guide to Laboratory and Diagnostic Tests: Organized Alphabetically, 2<sup>nd</sup> ed., Delmar, Clifton Park, NY 2009.
20. Özlü SG, Yılmaz AÇ, Bülbül M et al.: Lobar pneumonia and glomerulonephritis: an unusual association. J Nephrol Renal Ther 2016; 2: 009.
21. Skrzypczyk P, Pańczyk-Tomaszewska M, Szymanik-Grzelak H: Ostre kłębuszkowe zapalenie nerek. Borgis – Nowa Pediatria 2009; 1: 27–32.
22. Liese JG, Schoen C, van der Linden M et al.: Changes in the incidence and bacterial aetiology of paediatric parapneumonic pleural effusions/empyema in Germany, 2010–2017: a nationwide surveillance study. Clin Microbiol Infect 2019; 25: 857–864.
23. Kozłowska D, Myśliwiec H, Kiluk P et al.: Ocena kliniczna i epidemiologiczna pacjentów hospitalizowanych z powodu róży pierwotnej i nawrotowej. Przegl Epidemiol 2016; 70: 575–584.