

Neobvyklý nárůst invazivních pyogenních streptokoků u dětí

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.^{1,2}, Mgr. Pavla Kučová, Ph.D.³, MUC. Veronika Vašířová²,
MUC. Marek Teleky², MUDr. Kamila Michálková⁴

¹Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP Olomouc

²Dětská klinika, LF UP a FN v Olomouci

³Mikrobiologický ústav, LF UP a FN v Olomouci

⁴Radiologická klinika, LF UP a FN v Olomouci

Streptococcus pyogenes (streptokok skupiny A, GAS) může u dětí zapříčinit široké spektrum onemocnění, zejména faryngitidu a spálu. Méně často může způsobit závažné invazivní infekce, včetně nekrotizující fasciity, pneumonie, sepse a syndromu streptokokového toxického šoku. Infekce GAS vyžadující hospitalizaci je u mladších dětí stále spojena se závažným onemocněním a krátkodobou i dlouhodobou morbiditou. Včasné rozpoznání onemocnění a okamžitá antibiotická léčba je dnes nejúčinnější prevencí vážné komplikace GAS infekce. U dětí do 10 let je míra výskytu infekce invazivním streptokokem skupiny A (iGAS) v letošním roce vyšší než v letech předcházejících pandemii covidu-19, ale podstatně vyšší než v posledních dvou letech. V posledním roce na základě hlášení o nárůstu infekcí dolních cest dýchacích u dětí, zejména empyému, probíhá systematický sběr dat jednotlivých případů, abychom infekci iGAS lépe porozuměli. Prezентujeme dvě děti předškolního věku se spalovou angínou, která byla komplikovaná pleuropneumonií a respiračním selháním.

Klíčová slova: *Streptococcus pyogenes*, dítě, invazivní streptokokové infekce, iGAS, pleuropneumonie, respirační selhání.

Unusual increase of invasive pyogenic streptococci in children

Streptococcus pyogenes (group A streptococcus, GAS) causes a wide range of diseases in children, especially pharyngitis and scarlet fever. Less commonly, it can cause serious invasive infections, including necrotizing fasciitis, pneumonia, sepsis and streptococcal toxic shock syndrome. GAS infection requiring hospitalization is still associated with significant serious illness and short- and long-term morbidity in younger children. Early recognition of the disease and prompt antibiotic treatment is the most natural prevention of serious GAS complications today. In children under 10 years of age, the rate of infection with invasive GAS (iGAS) is higher than in the years preceding the COVID-19 pandemic, but significantly higher than in the last two years. In the last year, based on reports of an increase in lower respiratory tract infections in children, particularly empyema, systematic data collection of individual cases is underway to better understand iGAS. We present two preschool children with scarlet fever complicated by pleuropneumonia and respiratory failure.

Key words: *Streptococcus pyogenes*, child, invasive streptococcal infections, iGAS, pleuropneumonia, respiratory failure.

Úvod

Od roku 1874, kdy rakouský chirurg Theodor Billroth popsal u pacientů s erysipelem a infekcí rány „Kettenkokken“ (řetízové koky), zaměstnává pyogenní strepto-

kok skupiny A pozornost badatelů mnoha generací již 150 let. *Streptococcus pyogenes* (pyogenní streptokok – SPy) je lidským bakteriálním patogenem, který je široce rozšířen a každoročně je původcem více než 700

milionů infekcí na celém světě. Může být příčinou široké škály klinických projevů od mírných lokalizovaných až po život ohrožující invazivní infekce s vysokou mírou fatality (1, 2). Dodnes nebyly dostatečně objasněny mnohé



prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.
Dětská klinika LF UP a FN Olomouc
vladimir.mihal@fnol.cz

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2023;24(5):336-342

Článek přijat redakcí: 2. 10. 2023

Článek přijat k publikaci: 9. 10. 2023

„záhady“, které se skrývají za jeho rolí v patogenезi onemocnění a zdánlivě různorodých klinických projevech. Ve vzácných případech může pyogenní streptokok zejména u osob s oslabeným imunitním systémem vést k závažnému onemocnění zvanému **invazivní streptokoková infekce** s vysokou morbiditou a mortalitou (3, 4, 5).

V prosinci 2022 oznámila Světová zdravotnická organizace zvýšený výskyt případů spály a infekcí způsobených iGAS v Evropě i ve Spojených státech. Loňská epidemie těchto bakteriálních infekcí však znejistila očekávání, způsobila onemocnění desítek lidí a od září ve Velké Británii zapříčinila úmrtí 16 dětí mladších 15 let (6). Infekce s etiologií iGAS se staly předmětem zájmu veřejného zdravotnictví i v ČR. V roce 2023 oznámila NRL pro streptokokové nákazy výrazně vyšší počet invazivních izolátů SPy (u dospělých a dětí) za období prosinec 2022/leden 2023 (celkem 57 izolátů; z nich 4 děti do 18 let). Celkem bylo v NRL vyšetřeno v období prosinec 2022/leden 2023 134 izolátů s pozitivním nálezem SPy. Úmrtí bylo zaznamenáno u 25 pacientů. Nejčastějšími typy invazivních pyogenních streptokoků byly emm1 z 38 izolátů a emm49 z 23 izolovaných vzorků (5, 7, 8, 9, 10). Ve stejném období podzim/2022–jaro/2023 upozornila Pracovní skupina sekce intenzivní medicíny při České pediatrické společnosti ve své recentní publikaci na zvýšený výskyt velmi závažných invazivních infekcí SPy, s léčbou v síti jednotek intenzivní péče ČR (11). Retamoza R et al. upozornili na nárůst izolátů *Streptococcus pyogenes* v sekretu ze středouší v období mezi lety 2018–2023 u dětí do 19 let v Nemocnici Strakonice. V roce 2022 byl SPy izolován ze středouší celkem u deseti dětí a v roce 2023 až u 24 dětí, kdy v pozitivním záchytu dominoval především *S. pneumoniae*, *H. influenzae* a *M. catarrhalis* (5).

V březnu až dubnu 2023 jsme hospitalizovali na naší JIRP dva pacienty v předškolním věku se spálou. Oba pacienti se v dalším průběhu náhle zhoršili a progredovali do respiračního selhání pod obrazem pneumonie s pleurálním výpotkem a výraznou mobilizací myelopoézy. **Pleurální výpotek** u obou velmi podobných pacientů s infekcí indukovanou invazivním pyogenním streptokokem byl odlišný: u 4leté pacientky jsme z empyému

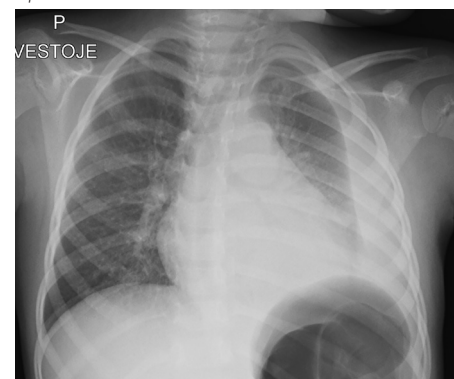
vykultivovali *Streptococcus pyogenes* (typ emm1); fluidothorax u 5letého pacienta byl při kultivaci opakovaně sterilní, stejně jako opakované kultivace krve. U první pacientky byl léčebný průběh zdoluhavý a komplikovaný konsolidací plicního parenchymu a četnými pneumatokélemi. Hospitalizace trvala 6 týdnů a do domácí péče byla pacientka propuštěna se zánětlivým reziduem a drobnými pneumatokélemi; 5letý chlapec byl v dobrém klinickém stavu propuštěn do ambulantní péče dětského pneumologa do 14 dnů.

Popis klinických případů

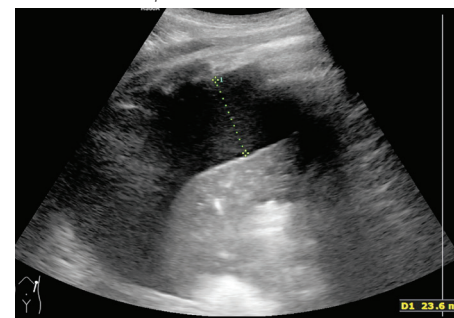
Případ 1 – dříve zdravá 4letá dívka byla přeložena z regionálního dětského oddělení nemocnice pro pleuropneumonii s počínající respirační tísní. Šest dnů měla horečky s maximem do 40 °C, ale dva dny před hospitalizací se přidal vlhký kašel a průjem, navštívili pohotovost, kde bylo provedeno orientační laboratorní vyšetření (CRP 20 mg/l). Antibiotika nedostala, dále pouze symptomatická léčba (antipyretika). Následující den se náhle zhoršila, začala si stěžovat na bolest břicha. Na vyšetření u PLDD zvracela s vláknou krve, byla odeslána RZP do nemocnice, kde při přijetí výrazně bolestivá, schvácená, dehydratovaná, na hrudníku a třísech byl patrný drobný **skarlatiformní exantém** (dodatečně bylo potvrzeno, že spálový exantém byl na kůži patrný již v době, kdy se před dvěma dny měnil klinický obraz nemoci). Vlevo bazálně bylo dýchání výrazně oslabené. Před zahájením ATB léčby byla odebraná hemokultura, která zůstala sterilní. PCR genovou sondou byla ze stěru z nosohltanu zjištěna pozitivita na **metapneumovirus**. Prostý rentgenový snímek plic potvrdil fluidothorax s konsolidací dolního levého plicního laloku (**Obr. 1**). Ultrazvukové vyšetření břicha prokázalo malé množství volné tekutiny do šíře 10 mm, střevní kličky byly s výraznou plynou náplní, difúzní distenze tračníku, ale bez známek ileu. SpO₂ 96 %, CRP 236 mg/l, PCT 27,4 µg/l. Hemoglobin 134 g/l, trombocyty 316 × 10⁹/l, leukocyty 11,1 × 10⁹/l (s převahou neutrofilů – 79 %). Vzhledem k základnímu onemocnění (faryngitida, spála) byla zahájena i.v. ATB léčba krystalickým penicilinem G, dále byla iniciována parenterální aplikace krystaloidů. Pacientka byla v klinicky stabilizovaném stavu

přeložena na JIRP dětské kliniky: při přijetí byla unavená, bledá, ale kontaktní s GCS 15, **tachydyspnoe 45/min, SpO₂ na 5 l kyslíku 95%**, patrný byl **alární souhyb, zatahovala jugulum i podžebří**, dominovalo velké objemné, meteoristické břicho s bubínkovým poklepem a ojedinělou peristaltikou, močila při vyšetření, nebyla peritoneální, maximální bolestivost břicha kolem pupku, poklep byl nebolestivý, **dýchání bylo oslabené, vlevo trubicovité, v axile i dorzálně byly slyšet chrůpky**, AS 180/min, sinusový rytmus, TK 115/70 mmHg, dutina ústní i jazyk povleklé, hydratace byla hraniční, tonzily velké zarudlé granulované bez čepů, drobnoskvřinatý exantém na patře, celotělový exantém s maximem v podbřišku a genitálu, periferie byla teplá, kapilární návrat byl rychlý, otoky neměla, zornice byly miotické, reaguující, skléry byly anikterické, spojivky byly zarudlé, četné drobné submandibulární LU, ABR byla příznivá. Ultrazvukové vyšetření levé poloviny hrudníku prokázalo v pleurální dutině mírně zahuštěný výpotek do 30 mm a konsolidací plicního parenchymu v dolním laloku plic (**Obr. 2**). Stejný den byl provedený prostý snímek plic vleže se zave-

Obr. 1. Prostý snímek plic ve stoje, syté zastínění podél laterální stěny hrudní odpovídající výpotku v pleurální dutině vlevo



Obr. 2. Ultrazvukové vyšetření levé poloviny hrudníku prokázalo v pleurální dutině mírně zahuštěný výpotek a konsolidaci plicního parenchymu v dolním laloku levé plicé dorzálně

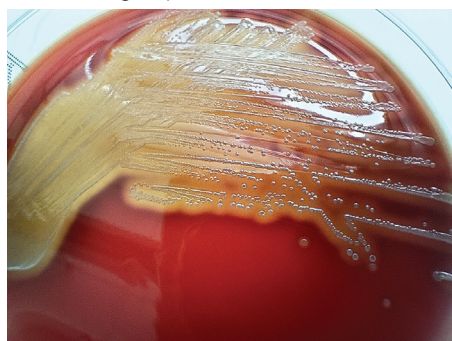


dením hrudního sání (**Obr. 3**). Punktát pleurálního výpotku: **Streptococcus pyogenes** +++ (penicilin C, erytromycin C, klindamycin C, tetracyklin C, kotrimoxazol C) (**Obr. 4 a 5**). V národní referenční laboratoři pro streptokovy

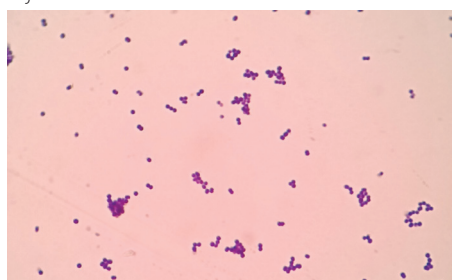
Obr. 3. Prostý snímek plic vleže, zhotoven stejný den, zavedeno hrudní sání vlevo, konec uložen hluboko v oblasti bránice. Rozšíření měkkých částí laterální stěny hrudní vlevo patrně hematodem. Cestou VII zaveden ČŽK do oblasti PS. NG sonda



Obr. 4. Streptococcus pyogenes po 24hod. kultivaci na krevním agaru při 35 °C



Obr. 5. Mikroskopický preparát: grampozitivní koky Streptococcus pyogenes v řetízích, shlucích i ojedíněle

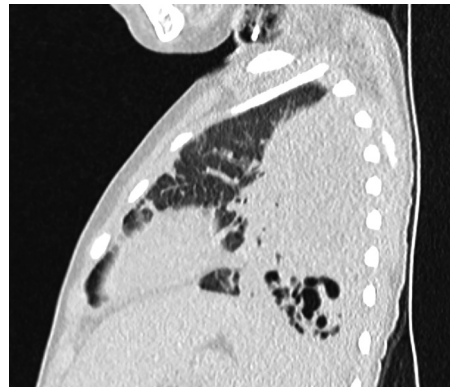


Obr. 6. CT plic, provedeno 11. den, byla patrna konsolidace plicního parenchymu v dolním laloku levé plice s četnými pneumatokélami



kové nákazy (NRL/STR) byl **potvrzen genotyp emm1**. Byly provedeny krevní testy, které prokázaly leukopenii $3,08 \times 10^9/l$ s výraznou neutrofilii 83 % a s extrémním posunem doleva (78 %) a výraznou vakuolizací cytoplazmy neutrofilů, toxickými granulacemi i Döhleho inkluzemi. Jádra neutrofilů byla pelgeroidní (neutrofilní segment 35 %, neutrofilní tyč 35 %, neutrofilní metamyelocyt 12 %, neutrofilní myelocyt 1 %, monocyt 5 %, lymfocyt 10 %, plazmatická buňka 2 %), hemoglobin 108 g/l. Výrazná elevace CRP 229,7 mg/l, prokalcitoninu 37,7 µg/l. Jedenáctý den léčby již pozorujeme vzestup leukocytů $26,82 \times 10^9/l$, hemoglobin 106 g/l, trombocyty $1138 \times 10^9/l$. ATB léčba krystalickým penicilinem byla doplněna podle citlivosti o gentamycin a cefalosporin 3. generace (celkem 14 dnů), potom změna na kryst. penicilin + Meropenem. Od 4. dne léčby byla zahájena kortikoterapie (Prednison tbl.) v sestupných dávkách do konce pobytu

Obr. 7. CT plic, stejné vyšetření, sagitální rekonstrukce, je zachycena ohraničená kolekce tekutiny v pleurální dutině vlevo, nasedající na zadní stěnu hrudní. Kaudálněji konsolidovaný dolní lalok levé plice s pneumatokélami



Obr. 8. Prostý snímek plic, v odstupu asi 6 týdnů od začátku onemocnění. Pleurální výpotek již nepřítomen. Vlevo bazálně retrokardiálně ještě přetrvává reziduum zánětlivé infiltrace s drobnými pneumatokélami



na JIRP. Na CT vyšetření plic byla patrna konsolidace plicního parenchymu v dolním laloku levé plice s četnými pneumatokélami (**Obr. 6**) a při sagitální rekonstrukci byla zachycena ohraničená kolekce tekutiny v pleurální dutině vlevo, nasedající na zadní stěnu hrudní. Kaudálněji byl patrný konsolidovaný dolní lalok levé plice s pneumatokélami (**Obr. 7**). Pod CT kontrolou byl zaveden hrudní drén a centrální žilní katetr cestou levé v. jugularis interna. Pro desaturaci dívka napojena na vysoko-průtokovou oxygenoterapii. Z hrudního drénu byla opakovaně po aplikaci fibrinolytické léčbě alteplasou odsávána hojná hnisavá sekrece. Již na JIRP byla ordinována intenzivní dechová rehabilitace. V odstupu asi 6 týdnů od začátku onemocnění byl proveden prostý snímek plic. Pleurální výpotek již nepřítomen. Vlevo bazálně retrokardiálně ještě přetrvávalo reziduum zánětlivé infiltrace s drobnými pneumatokélami (**Obr. 8**). V dobrém klinickém stavu byla pacientka propuštěna do domácí péče.

Případ 2 – Pětiletý chlapec bez předchozí klinické anamnézy byl přeložen z regionální nemocnice. Anamnesticky byl PLDD v ambulantní léčbě pro spalovitou angínu, léčen perorálním penicilinem (Ospen tbl.), **vysoké horečky přetrvávaly i v průběhu ATB léčby penicilinem a antipyretiky**. Od 8. dne léčby byl dva dny afebrilní. Další den **výrazné zhoršení stavu**, opět vysoké horečky do 39 °C, bolesti dolních končetin, dráždivý kašel, elevace zánětlivých parametrů a začal „zvláště chodit – pokřiveně“. Při držení těla měl levé rameno níž než pravé, doma udával bolesti nožiček. Byl vyšetřen ortopedem bez prokázané synoviality. Vyvinulo se skoliotické držení těla. Jeho potíže objasnil prostý snímek plic, který prokázal **homogenní zastření pravé poloviny hrudníku výpotkem v pleurální dutině** (**Obr. 9**). Před zahájením léčby byl proveden odběr krve na mikrobiologické vyšetření (hemokultivace) s negativním nálezem. Byly provedeny vstupní krevní testy, které prokázaly anémii, hemoglobin 84 g/l, leukocytóza $21,56 \times 10^9/l$, s posunem doleva, mírnou trombocytemií $711 \times 10^9/l$. CRP 171,09 mg/l, prokalcitonin 0,21 µg/l. Pro akutně vzniklou respirační tíseň (při 3l O₂/min. kyslíkovými brýlemi SpO₂ 96%) byl pacient urgentně přeložen na JIRP dětské kliniky. Pokračováno oxygenoterapií a bylo indikováno zavedení hrudního

sání do pravé pleurální dutiny. CŽK cestou vena subclavia vpravo byl zaveden do pravé síně. Na kontrolním prostém snímku plic byla retrokardiálně bazálně vlevo výraznější kresba až proužkovité stíny v plicním parenchymu (**Obr. 10**). ATB léčba byla rozšířena o cefalosporiny III. generace (Taximed), gentamycin a makrolidy. Lokálně byla aplikována altepláza. Na prostém snímku plic se po 3 dnech zřetelně zmenšilo množství tekutiny v pleurální dutině vpravo, přetrvává ještě syté zastínění podél laterální stěny hrudní, odpovídající fluidothoraxu, v dolním plicním poli vpravo nehomogenní konsolidace plicního parenchymu při zánětlivé infiltraci (**Obr. 11**). Poté od 6. dne byla zavedena ATB léčba zúžená na Taximed po dobu dalších 10 dnů. Pozorujeme kolísavé tachydyspnoe, periferie byla teplá s dobrým kapilárním návratem, oligurie bez viditelných otoků, tlak měl přiměřený, AS pravidelnou, tachykardie, dýchání vpravo bylo difúzně trubcové, při bázi oslabené, hrudní drén odvedl jen malé množství tekutiny.

Průkaz DNA na původce atypických pneumonií byl negativní, slabě pozitivní byly adenoviry, ze stěru nosohltanu byl PCR metodou prokázán *Streptococcus pneumoniae*. Vzhledem k vysoké citlivosti metody průkazu DNA (PCR) nelze pouze z tohoto výsledku stanovit definitivní diagnózu. Dále z výtěru z krku *Enterobacter asburiae*. Opakované hemokultivace (při ATB léčbě) byly **negativní** stejně jako **negativní** opakované kultivace pleurálního výpotku. Pacient byl postupně vertikalizován, byla zahájena intenzivní dechová rehabilitace. Na UZ hrudníku před propuštěním přetrvává drobný výpotek do 1 cm, nasazeny byly perorální kortikoidy. V celkově stabilizovaném stavu byl 10. den hospitalizace propuštěn do domácí péče.

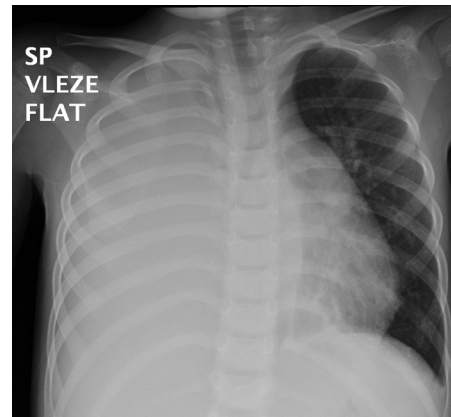
Diskuze

Infekce SPy se nejčastěji projevuje jako mírná bolest v krku (často nazývaná jako hnisavá angína) nebo kožní infekce. Příležitostně může vést k onemocnění zvanému spála, které obvykle postihuje malé školáky a je charakterizováno bolestí v krku, vysokou horečkou a hrubou kožní vyrážkou. Pokud se infekce SPy zachytí včas, lze ji obvykle léčit antibiotiky. Streptokoková infekce skupiny A (GAS) je považována za nejčastější příčinu bakteriální

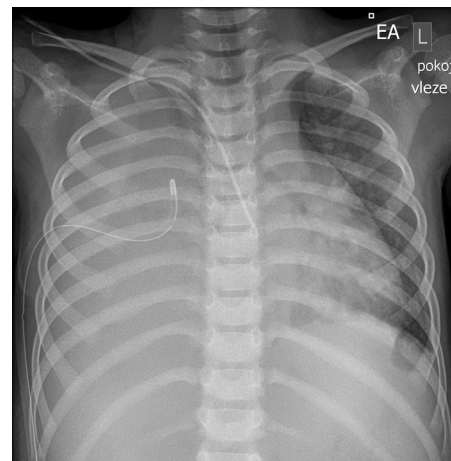
faryngitidy u dětí školního věku, která může postihnout i jejich mladší sourozence. Výskyt zánětu hltanu způsobeného bakteriemi GAS obvykle vrcholí v zimních měsících a na začátku jara. Často jsou hlášeny **epidemie ve školách a školách**. V současné době neexistuje žádná licencovaná vakcína proti pyogennímu streptokoku, ačkoli se vyvíjí několik nadějných kandidátů. Děti jsou vystaveny zvýšenému riziku streptokokové infekce vzhledem k vysokému výskytu nazofaryngeální kolonizace. Včasná diagnostika invazivních streptokokových infekcí dětí mladších < 5 let může být náročná, jelikož klinické příznaky, jako je horečka, podrážděnost, rýma a únava, mohou být velmi nespecifické stejně, jako je snížená chuť k jídlu nebo bolesti břicha. Streptokoková faryngitida se v první linii snadno diagnostikuje pomocí rychlého testu na detekci antigenu (Rapid Strep Test), s vysokou specificitou i senzitivitou a/nebo bakteriální kultivací po výtěru z obou palatinálních tonzil. Lékem první volby je dodnes penicilin. Důležitý je i akcent na dobrou hygienu rukou, ale i celkovou osobní hygienu, prováděnou v souladu se zásadami hygieny (3).

Streptococcus pyogenes může ve vzácných případech, zejména u osob oslabeným imunitním systémem, vyvolat závažné onemocnění nazývané **invazivní streptokoková infekce** s vysokou morbiditou a mortalitou (8, 9). Toto onemocnění může probíhat jako bakteriemie nebo sepse, či se může rozvinout až streptokokový syndrom toxického šoku (STSS), meningitida či nekrotizující fasciitida. Při izolaci *Streptococcus pyogenes* z normálně sterilního místa u pacientů s nekrotizující fasciitidou (NF), syndromem streptokokového toxického šoku (STSS), bakteriemií bez identifikovaného ložiska nebo fokální infekcí s bakteriemií nebo bez ní (např. meningitida, pneumonie, septická artritida) lze předpokládat infekci způsobenou iGAS (12). Klinický průběh onemocnění s etiologií iGAS může být fulminantní, těžký nebo s orgánovou dysfunkcí: diseminovaná intravaskulární koagulace (10–20 %), jaterní dysfunkce (17 %), syndrom toxického šoku (5–15 %), hypotenze (10–15 %), respirační selhání (10–15 %) nebo renální selhání (5 %) (13, 14). U těžkých invazivních infekcí a vzhledem k závažnosti onemocnění musí být léčba účinná jak na etiologické agens (baktericidní β -lak-

Obr. 9. Prostý snímek plic vleže, homogenní zastínění pravé poloviny hrudníku výpotkem v pleurální dutině. Pravou polovinu bránice nelze ohraničit. Hrubá plicní kresba vlevo bazálně retrokardiálně



Obr. 10. Prostý snímek plic vleže, zavedeno hrudní sání do pravé pleurální dutiny. CŽK cestou vena subclavia zaveden do první síně. Pravou polovinu bránice nelze ohraničit. Vlevo výraznější kresba až proužkovité stíny v plicním parenchymu retrokardiálně bazálně



Obr. 11. Prostý snímek plic vleže, kontrolní vyšetření po 3 dnech, vpravo hrudní drén, zřetelně se zmenšilo množství tekutiny v pleurální dutině vpravo, přetrvává ještě syté zastínění podél laterální stěny hrudní, odpovídající fluidothoraxu, v dolním plicním poli vpravo nehomogenní konsolidace plicního parenchymu při zánětlivé infiltraci. CŽK cestou vena subclavia zaveden do pravé síně



tamy), tak na jeho exotoxiny (bakteriostatické linkosamidy). Úmrtnost na iGAS může rychle mnohonásobně stoupnout až na 60–70 % při jakémkoliv zpoždění kombinované ATB léčby (18, 19). Canetti et al. provedli v letech 2012–2015 **epidemiologickou studii** v kohortě **děti** s prokázanou infekcí **iGAS**. Z výsledků vyplynulo, že u mladších dětí byl poměr iGAS na 100 000 obyvatel: 1–3/100 000; u kojenčů: 3–5/100 000; hospitalizované děti s iGAS tvořily: 0,3–0,9%; medián věku při přijetí byl: 4 roky (0,1–17 let); s mírnou převahou chlapců: (56%); **nejčastější klinickým projevem byla pneumonie: (39%)**; nižší CFR (case fatality rate) byla u dětí než u dospělých: (4/20%) (15).

Onemocnění dětí virovými infekcemi, jako jsou plané neštovice, chřipka, SARS-Cov-2, ale i jiné respirační viry (RSV, RV, metapneumovirus, adenovirus, virus Ebsteina-Barrové, cytomegalovirus aj.), se často překrývají s rozvojem iGAS infekce nebo ji předcházejí. Vytváří se podobná **synergie**, kterou pozorujeme mezi invazivními kmeny *Streptococcus pneumoniae* nebo *Neisseria meningitidis* a chřipkovými viry, ale i dalšími respiračními viry. Heinige P et al. prokázali virovou synergii v souboru dětských pacientů s onemocněním s etiologií iGAS, kteří byli léčeni na JIRP v České republice u **23 pacientů (44 %)** z 58 dětí s přímým důkazem infekce SPy. Nejčastěji to byla VZV (varicella zoster virus), chřipka A nebo B, dále metapneumoviry, EBV, RSV SARS-Cov-2 a bocaviry (11). I naše 4letá pacientka s faryngitidou a spálou a postupným rozvojem hnisavé pleuropneumonie byla v první fázi nejasného horečnatého onemocnění, bez spálového exantému (bez antibiotické léčby) a s hodnotou CRP 20 mg/l vyšetřena PCR genomovou sondou s průkazem **metapneumovirů**. Pro iGAS je zajímavá a podle mnohých infektologů již příznačná přítomnost tzv. „**fenoménu nespecifického febrilního prodromu**“, trvajícího několik málo dní před začátkem infekce iGAS u dětí, který je kromě vysokých teplot obvykle chudý na další klinické nálezy. Patogenní spektrum pyogenních streptokoků zahrnuje i toxinem/**superantigeny** zprostředkovaná onemocnění, jako jsou nehnisavé komplikace GAS: akutní revmatická horečka, post-streptokoková reaktivní artritida, spálová horečka, syndrom streptokokového toxického

septického šoku, akutní glomerulonefritida a pediatrické autoimunitní neuropsychiatrické onemocnění asociováno se streptokoky skupiny A (PANDAS). Rozsáhlá kmenová diverzita, předpokládá více jako 200 emm genotypů, zřejmě v budoucnu napomůže vysvětlit rozmanitost nebo intenzitu pozorovaných klinických projevů (17).

Cytokiny se úzce podílejí na vrozené i adaptivní imunitní odpovědi na bakteriální infekce. U dětí s detekovaným iGAS dochází v akutní fázi onemocnění k výraznému zvýšení plazmatických hladin IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 a IL-18 než u dětských pacientů s neinvazivním průběhem. Na patogenezi onemocnění se podílí i současné potlačení produkce TNF- α a IL-12. Bylo potvrzeno, že **nadměrná cytokinová odpověď souvisí se závažností onemocnění**. U pacientů s převážně **invazivním onemocněním** je zvýšený počet bílých krvinek (neutrofilie s posunem doleva), hladina C-reaktivního proteinu a C3 složky komplementu (20). Tato vyšetření by se vhodně dala použít pro pomocnou laboratorní charakteristiku iGAS (20). Naše obě děti měly výraznou neutrofilii s extrémním posunem doleva i výrazným zvýšením sérových hodnot CRP.

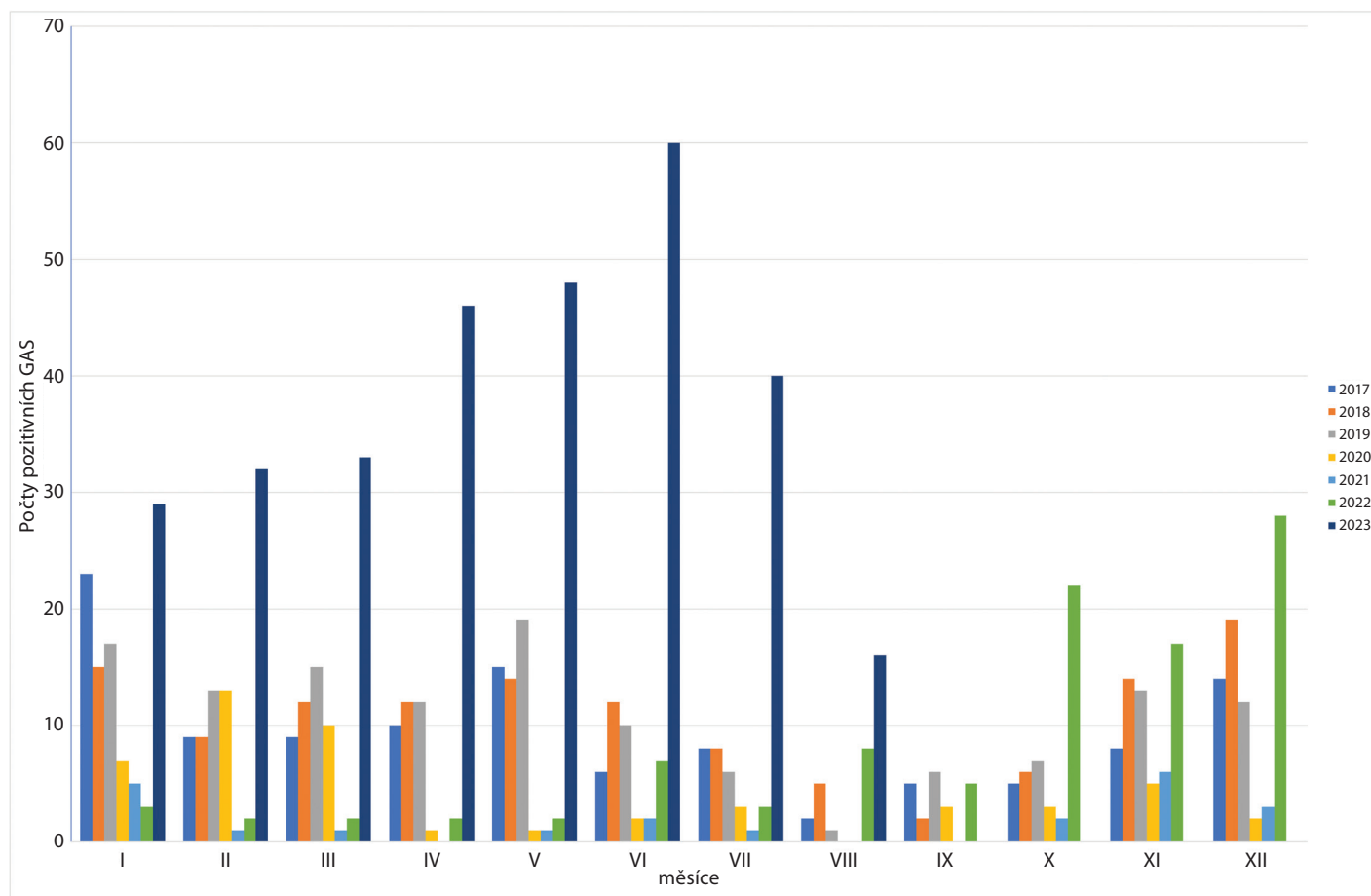
GAS infekce jsou nemoci podléhajícími hlášení pouze v omezeném počtu zemí, proto je v tomto okamžiku obtížné posoudit celkovou úroveň cirkulace v evropském nebo celosvětovém regionu. Ve Velké Británii, kde je u dětí dlouhodobě zaveden systémový monitoring (surveillance), byl zvýšený výskyt spály zaznamenán již několik let před pandemií covidu-19. V Anglii je spála pečlivě sledována a lékaři jsou povinni hlásit případy onemocnění zdravotnickým orgánům. Od poloviny září do poloviny listopadu 2022 bylo v Anglii nahlášeno 4622 případů spály, zatímco ve stejném období za posledních pět let to bylo v průměru 1 294 případů (4, 6). **Spála je jen špičkou ledovce streptokokových onemocnění, je to velmi viditelný ukazatel toho, co se děje v komunitě**. Jedna z teorií říká, že nedostatečná expozice streptokokům skupiny A během epidemiologické uzávěry (lockdownu) na vrcholu pandemie covidu-19 znamenala, že mladší věkové skupiny dětí nemají proti bakteriím dostatečnou imunitu. Podle molekulárních mikrobiologů je však zatím příliš

brzy na to, aby bylo možné s jistotou říci, zda za nárůstem výskytu streptokoka A stojí právě tato skutečnost. Nejde totiž jen o to, že těchto infekcí přibývá, ale také o to, že SPy se začíná chovat jinak jako doposud. Klinický průběh nemoci je jiný, často variabilní (dvoufázový), objevují se formy nemoci, které připomínají jiné původce (**pneumokoky**), a ne pyogenní streptokoky. Klinická odpověď na standardní léčbu (penicilin) je mnohdy pomalejší, horečka trvá mnoho dní po započaté ATB léčbě a často je i méně spolehlivá, navzdory stále trvající dobré citlivosti streptokoků in vitro na β -laktamová antibiotika (18, 19).

Nárůst streptokokových infekcí v letošním roce byl zaznamenán i ve Fakultní nemocnici Olomouc. Podle zatím nepublikovaných dat byl v první polovině roku 2023 (leden až červen) prokázán kmen *Streptococcus pyogenes* u celkem 340 dětí, z toho u 4 % pacientů se jednalo o invazivní infekci, kdy byl kmen GAS detekován z likvoru, krve nebo tkání. U dalších 4 % pacientů se jednalo o močovou či urogenitální infekci. Přes 4 % pacientů mělo pozitivní kultivaci ve stěrech z kůže nebo povrchových ran a největší podíl dětských pacientů, nad 86 %, mělo kmen GAS identifikován z horních či dolních cest dýchacích. Z našich dat vyplývá troj až čtyřnásobný vzestup streptokokových infekcí u dětí do 18 let oproti předcovidovým letům (2017–2019) (Graf 1). V době pandemie covidu-19 (2020–2022) je zřetelné snížení výskytu bakterií spojených s infekty dýchacích cest (mj. i *Streptococcus pyogenes*), a to díky epidemiologickým opatřením platným na území ČR.

V letech 2012–2016 (před pandemií covidu-19) byly shromážděny demografické, klinické, mikrobiologické údaje celkem 320 dětí ve věku od 1 měsíce do 18 let, přijatých s infekcí GAS do 41 nemocnic v 6 evropských zemích. Můžeme velmi dobře tyto údaje použít a porovnat je s nynějším epidemickým vzestupem v období 22/23. Celkem 195 (**61 %**) **pacientů mělo sepsi**. U dvou set třiceti šesti (74 %) pacientů byl GAS zjištěn z normálně sterilního místa. Již v tomto období byly nejčastějšími místy infekce **dolní cesty dýchací (LRTI) (22 %)**, kůže a měkké tkáně (SSTI) (23 %) a kosti a klouby (19 %). Ve srovnání s pacienty, kteří nebyli hospitalizováni na jednotce intenzivní péče, měli pacienti hospitalizovaní

Graf 1. Sloupcový graf znázorňující troj až čtyřnásobný vzestup infekcí způsobené *Streptococcus pyogenes* u dětí do 18 let oproti předcovidovým letům (2017–2019) ve Fakultní nemocnici Olomouc



na JIP častěji LRTI (39 % vs. 8 %), infekci bez ložiska (22 % vs. 8 %) a intrakraniální infekci (9 % vs. 3 %); a byli mladší (medián 40 měsíců). Šest pacientů (2 %) na jednotce PICU zemřelo. Více pacientů bylo přijato v zimě a na jaře ($p < 0,001$). Míra úmrtnosti na infekce spojené s etiologií *Streptococcus pyogenes* se v literatuře značně liší od 0 % do 19 % (21).

U 5letého chlapce se spalovou angínou, doporučil PLDD léčbu V-penicilinem po dobu 10 dnů. Průběh onemocnění byl neobvyklý, horečky po antipyreticích ani po ATB léčbě se neupravily a trvaly do konce prvního týdne, další dva dny byl chlapec bez teplot a celkově se zlepšil. Další den došlo ke zhoršení stavu, znovu výstup vysokých teplot do 39 °C, stěžoval si na bolest dolních končetin, dráždivě kašlal, v laboratoři došlo k elevaci zánětlivých parametrů a začal „zvláště pokřiveně chodit“. Vyhledával úlevovou polohu. Jeho potíže objasnil prostý snímek plic, který prokázal homogenní zastření pravé poloviny hrudníku výpotkem v pleurální dutině. Před zahájením léčby byl proveden odběr krve na mikrobiolo-

gické vyšetření (hemokultivace) s negativním nálezem. Pro rozvoj respirační tísně byl pacient přeložen na JIRP dětské kliniky. Zahájena byla oxygenoterapie a hrudní sání. ATB léčba byla, rozšířená o i.v. cefalosporiny 3. generace, gentamycin a makrolidy do negativních výsledků PCR testů na atypické pneumonie. Slabě pozitivní byly adenoviry, ze stěru nosohltanu byl PCR metodou prokázán *Streptococcus pneumoniae*. Hemokultivace (při ATB léčbě) stejně jako opakované kultivace pleurálního výpotku byly sterilní. Když délku léčby včetně rekonvalescence a rozsahu plicního postižení porovnáváme s pacientkou s pleuropneumonií/empyémem a s pozitivním nálezem *Streptococcus pyogenes* v pleurálním výpotku, průběh onemocnění 5letého chlapce byl výrazně kratší (10 dnů na JIPR) a rekonvalescence probíhala mnohem rychleji. Dětská radioložka použila pro odlišení obou pleurálních výpotků (u dívky empyém) u chlapce **fluidothorax**.

Zánět je jednou z hlavních fyziologických reakcí na infekční onemocnění, který může mít

za následek „vedlejší škody“. I když je infekční agens eliminováno, zánětlivá reakce může být opožděná a vést k postinfekční zánětlivé reakci (**Post-infectious inflammatory reaction PIIR**). Nedávno byla zveřejněna souvislost mezi novým dětským zánětlivým onemocněním a SARS-CoV-2, která byla označena jako dětský zánětlivý multisystémový syndrom časově spojený se SARS-CoV-2 (PIMS-TS) nebo multisystémový zánětlivý syndrom (u dětí) (MIS-C) (22). PIIR zahrnuje široké spektrum projevů podle etiologického agens. Nedávno byl popsán například multisystémový zánětlivý syndrom u dětí s infekcí **CORonaVirus Diseases 2019** nebo postinfekční reakce, které byly zaznamenány u infekcí způsobených streptokokem skupiny A (23). Když porovnáme rizikové faktory pro rozvoj PIIR dle Abrahamové P et al. byl medián pro rozvoje všech zařazených PIIR dětských pacientů od začátku onemocnění 8 dnů (5–12), stejně jako u našeho pacienta. Čas mezi rozvojem PIIR a počtem dnů s apyrexii byl v souboru PIIR 3 dny (2–5), u našeho pacienta 2 dny. Maximum teplot u PIIR pacientů

byla 39°C. U našeho pacienta ale po znovu objevení horečky nedošlo ke zvýšení proteínů akutní fáze. Patofyziologie PIIR není známa, ale s ohledem na literaturu a dosavadní výsledky byla navržena nová **hypotéza** (24). Hypotetická je rovněž naše úvaha, jak vysvětlit neobvyklý průběh iGAS onemocnění u 5letého chlapce se spálovou angínou, rozvojem pleurálního výpotku, dvoufázovým profilem febrilní křivky i relativně rychlou úpravu rtg nálezu a krátkodobou rekonvalescenci.

Několik autorů již v roce 1999 vyslovilo také hypotézu nerovnováhy zánětlivé reakce mezi bakteriemi, vylučujícími **prozánětlivé agonisty** a imunitním systémem. Mechanismy, kterými se řídí infekční a zánětlivé procesy vyvolávající poškození buněk a tkání *in vivo*, by mohly paradoxně zahrnovat škodlivé synergické „vzájemné působení“ mezi prozánětlivými agonisty pocházejícími z mikrobů a hostitele (23). Lze předpokládat, že hypotéza

postinfekční zánětlivé reakce bude dalším studiem dětských pacientů s invazivním typem bakterií (pneumokoky, meningokoky, pyogenní streptokoky) buď potvrzena, nebo naopak dospějeme k odlišnému poznání.

Závěr

Důležitým krokem k lepší detekci invazivních forem GAS je podpora jeho rychlého a častého testování a neodkladné léčby.

Pokud současný nárůst závažných forem invazivních kmenů *Streptococcus pyogenes* souvisí s covidovým pandemickým sociálním distancováním, lze předpokládat, že se v příštích letech incidence způsobené pyogenním streptokokem vrátí ke svým běžným hodnotám současně s výrazným posílením komunitní imunity. Vzhledem k tomu, že současný nárůst případů iGAS je celkově **relativně nízký**, hlášené případy nejsou způsobeny novým kmenem a že onemocnění je snadno léčitelné

antibiotiky, WHO a ECDC v současné době odhadují, že **riziko**, které iGAS představuje pro celou populaci, bude **nízké**.

Stojí za zvážení

- Úlohou epidemiologů i lékařů je snaha zvýšit povědomí veřejnosti o nadměrném výskytu závažných infekcí, zapříčiněných pyogenním streptokokem.
- Včasně rozpoznání a rychlé zahájení specifické a podpůrné léčby u těžkých forem iGAS je život zachraňující postup. Vhodná je identifikace blízkých kontaktů.
- Orgány veřejného zdraví by měly zvážit aktivity zaměřené na zvyšování informovanosti lékařů prvního kontaktu a široké veřejnosti, zejména učitelů školek a škol.

Projekt Národní ústav pro výzkum rakoviny
(Program EXCELES, ID: LX22NP05102) –
Financováno EU – Next Generation EU).

LITERATURA

- Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, et al. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(11):685-694.
- Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(3):470-511.
- Garancini N, Ricci G, Ghezzi M, et al. Invasive Group A streptococcal infections: are we facing a new outbreak? A case series with the experience of a single tertiary center. *Ital J Pediatr*. 2023;19;49(1):88-94.
- Ledford H. Why is strep surging – and how worried are scientists? *Nature*. 2022 Dec;612(7941):603. doi: 10.1038/d41586-022-04403-y. PMID: 36494446.
- Retamoza R, Gregora M, Fleischmannová J, et al. Povstání pyogenních streptokoků. *Pediatr. praxi*. 2023;24(4):33-36.
- Case Definition for Invasive Group A Streptococcal Infection (iGAS). In: www.hpsc.ie [Internet]. 2022 Dec 22. [cited 2023 May 28]. Available from: <https://www.hpsc.ie/az/other/groupastreptococcalinfection/casedefinition/>.
- Beneš J, Rozsypal H. Diskuse k výskytu závažných streptokokových infekcí. In: infektologie.cz [Internet]. 2023 Mar 03. [cited 2023 May 29]. Available from: <https://infektologie.cz/zprava23-06.htm>.
- Kozáková J. Aktuálně z NRL pro streptokokové nákazy. In: szu.cz [Internet]. 2023 Feb 03. [cited 2023 May 28]. Available from: <https://szu.cz/tema/a-z-infekce/s/streptokokova-infekce/aktualne-z-nrl-pro-streptokokove-nakazy/>.
- Beneš J, Džupová O. Upozornění na výskyt závažných invazivních streptokokových infekcí. In: infektologie.cz [Internet]. 2023 Feb 28. [cited 2023 May 29]. Available from: <https://infektologie.cz/zprava23-05.htm>.

- Aktuálně z NRL pro streptokokové nákazy [Internet]. [cited 2023 May 29]. Available from: <https://szu.cz/tema/a-z-infekce/s/streptokokova-infekce/aktualne-z-nrl-pro-streptokokove-nakazy/>.
- Heinige P, Prchlík M, Zaal T, et al. Upozornění pracovní skupiny sekce intenzivní medicíny při České pediatričské společnosti na opakovaný výskyt velmi závažných invazivních infekcí pyogenními streptokoky v ČR. *Čes-slov Pediatr*. 2023;78(5):281-282.
- Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B, et al. Epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *J Clin Microbiol*. 2008;46:2359-2367.
- 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(2):123-128.
- Avire NJ, Whitley H, Ross K. A Review of *Streptococcus pyogenes*: Public health risk factors, prevention and control. *Pathogens*. 2021;22;10(2):248-265.
- Canetti M, Carmi A, Paret G, et al. Invasive group A streptococcus infection in children in central Israel in 2012-2019. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;1;40(7):612-616.
- Nagy A, Reyes JA, Chiasson DA. Fatal pediatric streptococcal infection: A clinico-pathological study. *Pediatr Dev Pathol*. 2022;25(4):409-418.
- Ibrahim J, Eisen JA, Jospin G, Coil DA, et al. Genome analysis of *Streptococcus pyogenes* associated with pharyngitis and skin infections. *PLoS One*. 2016 Dec 15;11(12):e0168177. doi: 10.1371/journal.pone.0168177. PMID: 27977735; PMCID: PMC5158041.

- Zimbelman J, Palmer A, Todd J. Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive *Streptococcus pyogenes* infection. *Pediatr Infect Dis*. 1999;18(12):1096-100.
- Johnson AF, LaRock CN. Antibiotic treatment, mechanisms for failure, and adjunctive therapies for infections by group A streptococcus. *Front Microbiol*. 2021;4;12:760255. doi: 10.3389/fmicb.2021.760255. PMID: 34803985; PMCID: PMC8601407.
- Wang S-M, Lu I-H, Lin YL, et al. The severity of *Streptococcus pyogenes* infections in children is significantly associated with plasma levels of inflammatory cytokines. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;61(2):165-169.
- Boedda NP, Atkins L, de Groot R, et al. Group A streptococcal disease in paediatric inpatients: a European perspective. *Eur J Pediatr*. 2023;182(2):697-706.
- Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021;180(7):2019-2034.
- Abraham P, Marin G, Filleron A, et al. Evaluation of post-infectious inflammatory reactions in a retrospective study of 3 common invasive bacterial infections in pediatrics. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Sep 23;101(38):e30506. doi: 10.1097/MD.00000000000030506. PMID: 36197203; PMCID: PMC9509192.
- Ginsburg I, Ward PA, Varani J. Can we learn from the pathogenetic strategies of group A hemolytic streptococci how tissues are injured and organs fail in post-infectious and inflammatory sequelae? *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999;25(4):325-338.