

## KLINIČKA SLIKA, LIJEČENJE I ISHOD INVAZIVNIH INFEKCIJA S BAKTERIJOM STAPHYLOCOCCUS AUREUS U DJECE

MARKO POKORN<sup>1</sup>, NATAŠA ŠVENT KUČINA<sup>2</sup>, MANICA MÜLLER PREMUR<sup>2</sup>, MOJCA GROŠELJ GRENC<sup>3</sup>, GORAZD KALAN<sup>3</sup>, JANEZ BRECELJ<sup>4</sup>

*Invazivne stafilokokne infekcije u zadnjih godina u svijetu i kod nas češće se pojavljuju.*

**Metode:** Analizirali smo kliničke i laboratorijske podatke te ishod liječenja djece od 0-15 godina, koja su od 1. 6. 2006. do 31. 12. 2010. bila liječena na Klinici za infektivne bolesti u Ljubljani zbog invazivne infekcije s *S. aureus*. Izolati smo testirali na prisustvo Panton Valentine leukocidina (PVL). Pregledali smo i dokumentaciju djece, koja je u istom razdoblju bila liječena zbog etiološki neobjašnjenih infekcija koštanog sustava.

**Rezultati:** U četiri i pol godine, liječeno je bilo 19 djece, 17 je imalo infekciju koštanog sustava, jedno infekciju umjetnog srčanog conduita, a jedno infekciju ležišta pacemakera. Djeca su u prosjeku antibiotik primala 48 dana, 11/19 djece bilo je operirano. Dvoje djece sa osteomielitisom razvilo je kronički oblik bolesti. Svi izolati stafilokoka bili su osjetljivi na meticilin, a četiri bila su pozitivna na PVL. Troje PVL pozitivne djece imalo je nekrozantnu pneumoniju sa pneumotorakom a četvrto imalo je lokalno invazivnu koštanu infekciju sa progresom u kronički oblik. Djeca sa etiološki neobjašnjenim osteomielitisom bila su liječena kraće vrijeme sa odličnim ishodom.

**Zaključak:** Invazivne stafilokokne infekcije većinom su lokalizirane na koštani sustav i usprkos dugotrajnom liječenju dolazi do komplikacija. PVL pozitivne infekcije imaju teži tok bolesti.

Deskriptori: STAPHYLOCOCCUS AUREUS, DIJETE, INVAZIVNA INFEKCIJA, OSTEOMIELITIS, SEPTIČKI ARTRITIS, ENDOKARDITIS, PNEUMONIJA, PANTON-VALENTINE LEUKOCIDIN

### Uvod

*Staphylococcus aureus*, po Gramu pozitivni kok, jedan je od najučestalijih uzročnika bakterijskih infekcija kod djece, u SAD je čak na prvom mjestu (1). Bakterija je normalno prisutna na koži kod do 25-50% osoba, češće je prisutna kod osoba sa kožnim bolestima, kod in-

travenskih narkomana, osoba sa žilnim kateterima, kod medicinskog osoblja i također kod djece, zbog veće izloženosti respiratornim sekrecijama (1).

*S. aureus* ima brojne virulencijske čimbenike, tako toksine, koji prouzrokuju pore u staničnoj stijenci (alfa hemolizin, Panton-Valentine leukocidin, PVL), superantigene (toksin sindroma toksičnog šoka-1, TSST-1, enterotoksin), inhibitore fagocitoze (polisaharidna kapsula, protein A) i molekule, koje omogućuju izbjegavanje imunskog sustava (protein, koji inhibira kemotaksu, stafilolizin, aureolizin) (2). U posljednjim godinama posvuda u svijetu invazivne stafilokokne su učestalije, u SAD taj se porast učestalosti podudarao sa pojavom izvanbolnički stečenog (engl. community acquired) na meticilin otpornoga *S. aureus* (MRSA) (3, 4). Pored ostalog, godine 2002. Gillet i suradnici upozorili su na *S. aureus*,

koji luči PVL, koji kod mlađih bolesnika prouzrokuje nekrozantnu pneumoniju sa smrtnošću od 75% (5).

Na Klinici za infektivne bolesti Univerzitetnog kliničkog centra u Ljubljani u zadnjih godina također bilježimo porast učestalosti tako invazivnih stafilokoknih infekcija kao i infekcija koštanog sustava, zato smo odlučili napraviti retrospektivnu analizu slučajeva invazivnih infekcija, uzrokovanih *S. aureus* i slučajeva etiološki neobjašnjenog osteomielitisa kod djece, mlađe od 15 godina, koji su bili liječeni na našoj klinici u razdoblju od 1. 6. 2006. do 31. 12. 2010.

### Metode

U analizu smo uključili sve pacijente, mlađe od 15 godina, koji su u spomenutome razdoblju bili liječeni na Klinici za infektivne bolesti UKC Ljubljana i kod kojih je bio *S. aureus* izoliran iz he-

Tablica 1.

*Klinička slika, liječenje i ishod bolesti kod djece sa invazivnim stafilokoknim infekcijama. NR... nije rađeno, OM... osteomielitis, SA... septični artritis*

Table 1

*Clinical data, treatment and outcome of children with invasive staphylococcal infections. ND... not done, OM... osteomyelitis, SA... septic arthritis*

Broj Case	dob (mjeseci) age (months)	spol sex	ugrožavajući čimbenici risk factors	klinička prezentacija clinical presentation	komplikacije complications	liječenje treatment	ishod outcome	PVL
1	99	m		artritis skočnog zgloba ankle arthritis	endokarditis mitralnog zalistka mitral valve endocarditis	konzervativno conservative	bp normal	0
2	154	ž	gimnastika gymnastics	spondilodiscitis Th11-12 spondylodiscitis Th11-12		konzervativno conservative	bp normal	0
3	54	ž		koksitis coxitis	nekrozantna pneumonija, pneumotoraks necrotizing pneumonia, pneumothorax	intenzivna terapija, mehanska ventilacija, operacija intensive care, mechanical ventilation, surgery	bp normal	1
4	14	ž	udarac blunt injury	OM nadlaktnice OM of humerus		operacija surgery	bp normal	0
5	121	m	pad kod košarke basketball injury	OM i SA na 6 mjesta OM and SA at 6 locations	nekrozantna pneumonija, pneumotoraks necrotizing pneumonia, pneumothorax	intenzivna terapija, drenaža, operacija intensive care, pulmonary drain, surgery	relaps OM poslije godinu dana - operacija chronic OM - operated after 1 year	1
6	177	m	implantacija pacemakera pacemaker implantation	infekcija pacemakera pacemaker infection	pneumonija pneumonia	operacija surgery	bp normal	0
7	163	m	CT angiografija CT angiography	sepsa, endokarditis conduita pulm. arterije sepsis, pulmonary artery conduit endocarditis	septički šok, početni ARDS septic shock, incipient ARDS	intenzivna terapija, operacija intensive care, surgery	bp normal	0
8	158	m	kožna infekcija, sport skin infection, sports	OM zdjelice OM of the pelvis		operacija surgery	bp normal	NR ND
9	84	ž	udarac blunt injury	SA sakroiliakalnog zgloba SA of the sacroiliac joint		konzervativno conservative	bp normal	0
10	145	m	udarac blunt injury	SA sakroiliakalnog zgloba SA of the sacroiliac joint		konzervativno conservative	bp normal	0
11	154	ž	badminton badminton	OM zdjelice OM of the pelvis		konzervativno conservative	bp normal	0
12	102	m	nogomet, udarac blunt football injury	OM tibije OM of tibia		konzervativno conservative	bp normal	0
13	71	ž	uganuće na rolerima twisted ankle on rollerskates	OM tibije OM of tibia		operacija surgery	relaps OM poslije 4 mjeseca - operacija chronic OM - surgery after 4 months	1
14	23	m	paronihija paronychia	koksitis, OM femura coxitis, OM of the femur		surgery	bp normal	NR ND

<sup>1</sup>Klinika za infeksijske bolesti i vrućinska stanja, Univerzitetni klinički center Ljubljana

<sup>2</sup>Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Univerza v Ljubljani

<sup>3</sup>Klinični oddelek za otroško kirurgiju i intenzivno terapiju, Univerzitetni klinički center Ljubljana

<sup>4</sup>Ortopedska klinika, Univerzitetni klinički center Ljubljana

Adresa za dopisivanje:

As. mag. Marko Pokorn, dr. med.

Klinika za infeksijske bolesti i vrućinska stanja Univerzitetni klinički center Ljubljana SI-1525 Ljubljana, Japljeva 2

E-mail: marko.pokorn@mf.uni-lj.si

15	141	m		OM tibije i zdjelice OM of the tibia and pelvis		konzervativno conservative	bp normal	NR ND
16	152	m	paronihija paronychia	OM zdjelice OM of the pelvis		operacija surgery	bp normal	0
17	13	ž		koksitis coxitis		operacija surgery	bp normal	NR ND
18	22	m		koksitis, OM femura coxitis, OM of the femur	septički šok, nekrozantna pneumonija, empiem, purpura fulminans septic shock, necrotizing pneumonia, empyema, purpura fulminans	intenzivna terapija, mehanska ventilacija, ECMO, operacija intensive care, mechanical ventilation, ECMO, surgery	nekroza femura, amputacije vrškova prstiju necrosis of the femur, amputation of the distal phalanges on hands and feet	1
19	170	m	paronihija paronychia	SA sakroiliakalnog zgloba, apscesi u zdjelici SA of the sacroiliac joint, pelvic abscesses	konzervativno conservative	bp normal	NR ND	

mokulture. Pregledali smo dokumentaciju, kliničke slike, dijagnostičke postupke, liječenje i ishod bolesti. Kod većine izolata *S. aureus* obavili smo i testiranje na prisustvo PVL sa metodom PCR (5). U istom razdoblju analizirali smo i slučajeve etiološki neobjašnjenog akutnog osteomielitisa, te smo rezultate usporedili sa stafilokoknim infekcijama koštanog sustava.

#### Rezultati

U pregledanom razdoblju liječeno je bilo 19 djece sa pozitivnom hemokulturom iz koje je izoliran *S. aureus*, 12 dječaka i 7 djevojčica. Prosječna dob djece bila je 106 mjeseci, odnosno 8 godina i 10 mjeseci (13-177 mjeseci). Najčešći oblik infekcije bile su infekcije koštanog sustava kod 17 djece, jedno dijete je imalo infekciju ležišta pacemakera te jedno endokarditis conduita pulmonalne arterije. Kod jednog djeteta sa artritisom skočnog zgloba ustanovili smo endokarditis mitralnog zalistka. Podatke o djeci predstavlja Tablica 1.

Od 17 djece sa osteomielitisom (OM) i septičkim artritisom (SA), 6 se aktivno bavilo sportom, 6 je imalo ozljedu (udarac) prije pojava simptoma, a petoro imalo je lokaliziranu infekciju kože ili potkožja. Kod djeteta sa infekcijom pacemakera do infekcije je došlo mjesec i pol poslije implantacije, a dječak sa infekcijom conduita pulmonalne

arterije imao je CT angiografiju 14 dana prije pojave simptoma. Prosječno trajanje simptoma prije prijema u bolnicu bilo je 4,2 (1-28) dana, u većini slučajeva bilo je kratko (mediana 3 dana), jedino je 13-godišnja djevojčica sa spondilodicitisom bolove imala 28 dana prije hospitalizacije. U laboratorijskim nalazima, prosječna brzina sedimentacije eritrocita (SR) bila je 65 (27-116) mm/sat, koncentracija C-reaktivnog proteina bila je 113 (6-347) mg/L a prosječna koncentracija leukocita u perifernoj krvi bila je 10.4 (0.8-23.6) × 10<sup>9</sup>/L.

Kod 16 od 17 slučajeva sumnje infekcije koštanog sustava napravljena je bila scintigrafija sa tehnejem i u svih pacijenata bila je pozitivna. Magnetna rezonancija napravljena je u 12 slučajeva, a kod 18 od 19 djece napravljen je ehokardiogram. Troje djece imalo je nekrotizantnu pneumoniju sa spontanom pneumotoraksom, dvoje djece bilo je mehanički ventilirano, jedno od njih bilo je i na ECMO. Operativni zahvat bio je potreban kod 11 djece. Od djece sa OM i SA, 8 (47%) je trebalo operaciju, kod djeteta sa infekcijom pacemakera bilo je potrebno implantirati novi pacemaker na suprotnoj strani, a kod djeteta sa infekcijom conduita pulmonalne arterije, žilna proteza bila je zamijenjena, usto bila je potrebna i drenaža apscesa.

Antibiotično liječenje u prosjeku trajalo je 48,3 (28-84) dana, parenteralni antibiotik djeca su u prosjeku primala

27,4 (7-58) dana. Kod svih 19 liječenju je započeto kloksacilinom, 10 je nastavilo sa oralnim kloksacilinom a četvero klindamicinom. Kod dvoje djece zbog nuspojava liječenja kloksacilinom liječenje je završeno vankomicinom, a dvogodišnji dječak sa teškom sepsom na ECMO 14 dana primao je i linezolid i rifampicin. Sva djeca su na kraju terapije bila bez kliničkih znakova bolesti, osim dvogodišnjeg dečka, koji je imao PVL pozitivnu infekciju, i kod kojeg je došlo do amputacije vršljaka nekoliko prstiju na dlanovima i stopalima uslijed teške sepse sa fulminantnom purpurom. Pored toga kod dvoje djece bila je potrebna ponovna operacija zbog kroničkog OM, 4 odnosno 12 mjeseci poslije završetka liječenja.

Svi izolati *S. aureus* bili su osjetljivi na meticilin. Četiri izolata od četrnaest testiranih bila su pozitivna na PVL. Troje djece, koje su imali PVL pozitivnu infekciju, bilo je liječeno u intenzivnoj terapiji. Svi troje su imali nekrozantnu pneumoniju sa spontanom pneumotoraksom. Četvrto dijete sa PVL pozitivnom infekcijom imalo je OM tibije, djevojčica je bila operirana poslije 14 dana antibiotične terapije jer lokalno nije došlo do poboljšanja, iz operativnog materijala bio je izoliran *S. aureus* i poslije zahvata primala je terapiju još 4 tjedna. Četiri mjeseca poslije završetka terapije bila je ponovo operirana zbog Brodiejevog apscesa na istom mjestu. I dijete kod kojeg

je poslije 12 mjeseci došlo do kroničnog osteomielitisa, imalo je infekciju sa PVL pozitivnim *S. aureus*. Smrtnih slučajeva nije bilo, sva djeca su imala normalan neurološki ishod bolesti.

U istom razdoblju liječeno je bilo još desetoro djece sa etiološki neobjašnjenim OM ili SA. Djeca se po polu i dobi nisu razlikovala od djece sa stafilokoknim OM i SA. Kod šestoro u anamnezi bila je ozljeda ili bavljenje sportom, dvoje djece imalo je varicelu tjedan dana prije pojave OM. Kod svih desetoro bilo je prisutno samo po jedno koštano žarište, jedno dijete imalo je i artritis susjednog zgloba. Prosječno trajanje antibiotičkog liječenja bilo je kraće (38,4 dana) ali u usporedbi sa dokazanim stafilokoknim infekcijama razlika nije bila značajna. Jedino je trajanje intravenskog antibiotičkog liječenja kod ove djece bilo bitno kraće (prosječno 11,5 dana, 5-21 dana), razlika je statistički značajna (p < 0.01). Kod četvero djece potreban je bio operativni zahvat i kod svih konačni ishod bolesti bio je dobar.

#### Diskusija

Invazivne stafilokokne infekcije najčešće se lokaliziraju na kosti i zglobove. U našoj seriji pacijenata čak 90% je imalo ili OM ili SA. Šestoro djece aktivno se bavilo sportom, a šestoro su u prije pojave infekcije pretrpjeli pad ili udarac, što je poznati rizični čimbenik za infekciju (7). Pri pokusu, pri kojem su dvjema skupinama mladih zečića prouzrokovali iatrogeno stafilokoknu bakteremiju, a jednoj skupini su za to vrijeme napravili frakturu metafize kosti, ni jedan zečić iz grupe sa netaknutim kostima nije imao osteomielitis za razliku od druge grupe, gdje su sve životinje na mjestu frakture imale osteomielitis (8). Najčešća lokacija kod naših pacijenata bio je donji ekstremitet (9/17, 53%), što je u skladu sa objavljenim rezultatima iz literature (9, 10).

SR i CRP kod većine pacijenata bili su povišeni, mada kod nekih bolesnika začuđujuće normalni usprkos dugotrajnoj anamnezi. Kod 44 djece sa hematogenim OM, povišena koncentracija leukocita (>12×10<sup>9</sup>/L) bila je prisutna samo kod 35% (11). Kod svih 16 od 17 bolesnika sa stafilokoknim OM i SA, koji su imali napravljenu scintigrafiju tehnejem, ona

je bila pozitivna. Senzitivnost scintigrafije za prikaz OM iznosi 80-100% (12). MR, koja se smatra metodom izbora za prikaz OM, bila je napravljena kod 12 bolesnika.

Dva bolesnika od 19 (10,5%) sa stafilokoknom bakteremijom imala su endokarditis, jedan na nativnom zalistku a drugi na umjetnom conduitu. Naši rezultati su u suglasnosti sa objavljenim rezultatima iz Južnoafričke republike, gdje su u 11% djece sa stafilokoknom bakteremijom ultrazvukom utvrdili endokarditis (13). U retrospektivnoj analizi 51 stafilokoknih bakteremija našli su 6 (11,8) definitivnih i 4 (7,8%) moguća primjera endokarditisa. Kod 9 od tih desetoro djece bila je prisutna urođena srčana mana (14). U zadnjih godina kod nas svim bolesnicima sa pozitivnom hemokulturom na *S. aureus* napravimo transtorakalni ehokardiogram, mada je njegova senzitivnost oko 50% (15).

Liječenje je kod naših pacijenata sa stafilokoknim infekcijama bilo jako dugo, tako intravensko kao i ukupno trajanje antibiotičke terapije. Peltola i suradnici liječili su pedesetero djece sa stafilokoknim OM prosječno 23 dana, 85% djece intravenski antibiotik primali su 4 dana ili kraće. Poslije godinu dana ni kod jednog djeteta nije bilo posljedica bolesti (10). Naše trajanje liječenja koštanah stafilokoknih infekcija bilo je skoro sedam puta duže, a cjelokupno liječenje skoro dva puta duže. Moguće objašnjenje je u činjenici, da su Peltola i suradnici kod 80% djece napravili biopsiju kosti ili kirurški zahvat već u samom početku - to je imalo tako dijagnostičke kao i terapeutske posljedice. Iako u samom članku to nije spomenuto, može se zaključiti, da je kod njihovih pacijenata hemokultura bila pozitivna u samo 42% slučajeva (10). Naši pacijenti su imali težu kliničku sliku, a usporedive laboratorijske nalaze. Nedavno Peltola i suradnici objavili su rezultate slično kratkog liječenja 131 primjera akutnog hematogenog OM, djeca su ukupno bila liječena 20 odnosno 30 dana, a intravenski antibiotik primala su 2-4 dana. Kod 5 od 67 djece, koja su bila liječena 20 dana i kod 4 od 64 djece u 30-dnevnoj skupini bilo je potrebno produžiti liječenje zbog sporog poboljšanja kliničkog stanja (16).

Ishod bolesti kod većine djece bio je dobar. Kod dvoje djece bila je potrebna reoperacija zbog kroničnog osteomielitisa odnosno Brodieovog apscesa, kod skoro šestogodišnje djevojčice 4 mjeseca poslije završetka liječenja antibiotikom a kod desetogodišnjeg dečka čak 12 mjeseci poslije početne epizode OM. Kod trećeg djeteta sa najtežim tokom bolesti došlo je do amputacije vrškova prstiju dlanova i stopala a vjerojatno će imati i posljedice na oboljelom femuru - zasad je od infekcije prošlo tek 7 mjeseci. Po podacima iz literature kronički OM javlja se u prosjeku u oko 5%, što je manje nego kod naših pacijenata (17%) (17).

Četiri od 14 testiranih izolata *S. aureus* bilo je pozitivno na PVL. Troje djece sa PVL pozitivnom infekcijom imalo je pored OM ili SA i nekrozantnu pneumoniju sa spontanom pneumotoraksom, dvogodišnji dječak imao je tešku sepsu sa fulminantnom purpurom. Svi troje bili su u intenzivnoj njezi, dvoje na mehaničkoj ventilaciji, jedno od njih 14 dana na ECMO. Gillet i suradnici su 2002. objavili rezultate analize primjera stafilokokne pneumonije i usporedili PVL pozitivne i PVL negativne infekcije. Prosječna dob bolesnika sa PVL pozitivnom stafilokoknom pneumonijom bila je 14 godina, onih sa PVL negativnom 70 godina. PVL pozitivni slučajevi češće su imali gripi sličnu bolest prije prijema u bolnicu, bili su teže bolesni i češće imali su leukopeniju u perifernoj krvi. Smrtnost PVL pozitivnih infekcija bila je čak 75% za razliku od 48% kod PVL negativnih slučajeva (5). U Sloveniji u godini 2006. objavljen je slučaj letalne pneumonije kod 30-godišnjeg muškarca sa PVL pozitivnim stafilokokom (17). PVL pozitivni stafilokoki prisutni su bili u 3 od 31 izolata izvanbolnički stečenog MRSA (18). PVL prouzrokuje pore u stijenki leukocita, a kad se injicira u kožu pokusnih životinja, na mjestu injiciranja nastaje opsežna nekroza (19). Antistafilokokni penicilin u subinhibitornim koncentracijama jako pojačava njegovu sintezu dok je klindamicin i linezolid sprječavaju (20). Zato se za liječenje PVL pozitivne stafilokokne pneumonije preporuča upotreba spomenutih antibiotika, a kod najtežih slučajeva daje se i imunoglobuline (21, 22). In vitro pokusi pokazali su,

Tablica 2.

Klinička slika i liječenje djece sa etiološki neobjašnjenim osteomielitisom. OM... osteomielitis

Table 2

Clinical data and treatment in children with culture-negative osteomyelitis. OM... osteomyelitis

broj case	dob (mjeseci) age (months)	spol sex	ugrožavajući čimbenici risk factors	lokalizacija localisation	liječenje treatment
1	174	m	sport sports	OM klavikule OM of the clavicle	konzervativno conservative
2	112	m	udarac blunt injury	OM petne kosti OM of the calcaneus	operacija surgery
3	59	m	udarac blunt injury	OM zdjelice OM of the pelvis	konzervativno conservative
4	22	m	varičela varicella	OM proksimalnog femura OM of the proximal femur	konzervativno conservative
5	34	m		OM distalnog humerusa OM of the distal humerus	operacija surgery
6	148	m	furunkul furuncle	OM distalnog femura OM of the distal femur	konzervativno conservative
7	32	m	varičela varicella	OM distalnog femura OM of the distal femur	operacija surgery
8	35	ž	ozljeda blunt injury	OM proksimalnog femura OM of the proximal femur	konzervativno
9	171	m		OM distalne tibije OM of the distal tibia	konzervativno
10	138	ž	udarac blunt injury	OM distalne tibije, artritis skočnog zgloba OM of the distal tibia, ankle arthritis	operacija surgery

da se imunoglobulinima može blokirati efekt PVL na leukocite (23). Intenzivnim liječenjem bolesnika sa PVL pozitivnom stafilokoknom pneumonijom može se poboljšati ishod bolesti, upotrebom ECMO oštećena pluća mogu se ventilirati nižim tlakovima (24).

Četvrto dijete sa PVL pozitivnim *S. aureus* imalo je OM tibije, poslije 14 antibiotika bila je operirana zbog lokalnog perzistiranja znakova bolesti, iz kosti bio je izoliran *S. aureus* (MSSA) i poslije zahvata bila je još 4 tjedna na terapiji. Poslije 4 mjeseca došlo je do Brodieovog apscesa i bila je potrebna reoperacija i dugotrajno liječenje antibiotikom (8 tjedana). I dječak kod kojeg je poslije 12 mjeseci došlo do kroničkog OM imao je PVL pozitivnu infekciju. PVL pozitivni stafilokoki uzrokuju lokalnu destrukciju kosti kod bolesnika sa OM (25, 26). Dohin i suradnici su usporedili tok OM kod PVL pozitivnih i PVL negativnih infekcija kod djece. Od 14 PVL pozitivnih infekcija, čak 6 djece bilo je septi-

čkih ili u septičkom šoku (kod 17 PVL negativnih infekcija nije bilo nijednog septičkog bolesnika), kod prijema CRP je bio kod PVL pozitivnih viši dva i pol puta, čak kod 11 od 14 PVL pozitivne djece došlo je do lokalnog širenja infekcije i apscediranja (kod PVL negativnih samo kod jednog od 17). PVL pozitivna djeca hospitalizirana su bila prosječno 45,5 dana (PVL negativna 13 dana), intravensko antibiotično liječenje trajalo je kod PVL pozitivnih 48, a kod PVL negativnih 11,3 dana. Od PVL pozitivne djece čak 71% bilo je operirano (prosječno 3 zahvata na bolesnika) za razliku od 3 od 17 PVL negativne djece (po jedan zahvat kod svakog). Sva djeca su preživjela ali samo dvoje iz PVL pozitivne skupine bez posljedica (26).

Vjerojatno ćemo ubuduće sve invazivne stafilokokne izolate testirati na prisustvo PVL i kod pozitivnih infekcija biti agresivniji sa kirurškim pristupom i možda odabrati antibiotike koji koče sintezu PVL. Analiza primjera etiološki

neobjašnjenih OM pokazala je, da su to blaže infekcije, koje se liječe kraće vrijeme i prije se može prijeći na peroralni antibiotik. Sa aspiracijom kosti (koja se kod nas ne prakticira) sigurno bi poboljšali mikrobiološku dijagnostiku. Sva djeca bila su liječena antistafilokoknim penicilinom ili klindamicinom i kod svih ishod bolesti bio je normalan. Vjerojatno se u većini slučajeva radilo o stafilokoknim infekcijama.

#### Zaključak

Invazivne stafilokokne infekcije u svijetu i kod nas u zadnje vrijeme češće se pojavljuju. U četiri i pol godine u našoj ustanovi nismo imali slučaj invazivne infekcije sa MRSA, ali kao i u SAD i drugdje u Europi pojavljuju se primjeri teških infekcija koje uzrokuju PVL pozitivni stafilokoki. Kod tih pacijenata treba voditi brigu o pravilnom izboru antibiotika. Inače, kod naših pacijenata liječenje je bilo (pre)dugotrajno i sigurno

se sistematičnim i multidisciplinarnim pristupom može poboljšati pristup i liječenje djece sa invazivnim stafilokoknim infekcijama.

#### LITERATURA

- Lowell GS, Daum RS. Staphylococcus aureus. In: Long S, ed. Principles and practice of pediatric infectious diseases, 3<sup>rd</sup> ed. Churchill Livingstone 2009.
- Bartlett AH, Hulten KG. Staphylococcus aureus pathogenesis: secretion systems, adhesins, and invasins. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 860-1.
- Gonzalez BE, Hulten KG, Dishop MK, Lamberth LB, Hammerman WA, Mason EO, Jr. et al. Pulmonary manifestations in children with invasive community-acquired Staphylococcus aureus infection. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 583-90.
- Lo WT, Lin WJ, Tseng MH, Wang SR, Chu ML, Wang CC. Risk factors and molecular analysis of Pantone-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 713-8.
- Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M et al. Association between Staphylococcus aureus strains carrying gene for Pantone-Valentine leukocidin and highly lethal necrotizing pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002; 359: 753-9.
- McClure JA, Conly JM, Lau V, Elsayed S, Louie T, Hutchins W et al. Novel multiplex PCR assay for detection of the Staphylococcal virulence marker Pantone-Valentine leukocidin genes and simultaneous discrimination of methicillin susceptible from resistant Staphylococci. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1141-4.
- Güler N, Oneş U, Yazicioğlu M, Yaşın I, Salman N, Somer A. Community-acquired severe staphylococcal septicemia in children: the relationship with blunt trauma. *Acta Paediatr Jpn* 1998; 40: 441-5.
- Whalen JL, Fitzgerald RH Jr, Morrissy RT. A histological study of acute hematogenous osteomyelitis following physeal injuries in rabbits. *J Bone Joint Surg Am* 1988; 70: 1383-92.
- Feigin RD, Pickering LK, Anderson D, Keeney RE, Shackelford PG. Clindamycin treatment of osteomyelitis and septic arthritis in children. *Pediatrics* 1975; 55: 213-23.
- Peltola H, Unkila-Kallio L, Kallio MJT. Simplified treatment of acute staphylococcal osteomyelitis of childhood. *Pediatrics* 1997; 99: 846-50.
- Unkilla-Kallio L, Kallio MJT, Peltola H, Eskola J. Serum C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate, and White Blood Cell Count in Acute Hematogenous Osteomyelitis of Children. *Pediatrics* 1994; 93: 59-62.
- Connolly LP, Connolly SA, Drubach LA, Jaramillo D, Treves ST. Acute hematogenous osteomyelitis of children: assessment of skeletal scintigraphy-based diagnosis in the era of MRI. *J Nucl Med* 2002; 43: 1310-6.
- Friedland IR, duPlessis J, Cilliers A. Cardiac complications in children with Staphylococcus aureus bacteremia. *J Pediatr* 1995; 127: 746-8.
- Valente AM, Jain R, Scheurer M, Fowler VG Jr, Corey GR, Bengur AR et al. Frequency of infective endocarditis among infants and children with Staphylococcus aureus bacteremia. *Pediatrics* 2005; 115: 15-9.
- McDonald JR. Acute infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23: 643-64.
- Peltola H, Pääkkönen M, Kallio P, Kallio MJ, Osteomyelitis-Septic Arthritis Study Group. Short-versus long-term antimicrobial treatment for acute hematogenous osteomyelitis of childhood: prospective, randomized trial on 131 culture-positive cases. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 1123-8.
- Piltaver Vajdec I, Tretjak M, Slemenik Pušnik C, Benko D, Fišer J, Tomič V. Staphylococcus aureus, nosilec gena za Pantone-Valentine leukocidin, in letalna nekrotizirajoča pljučnica pri mlademu imunokompetentnem bolniku. *Zdrav Vestn* 2006; 75: 829-32.
- Grmek-Kosnik I, Dermota U, Ribic H, Ravnik M, Kavcic M, Harlander T et al. Analysis of Slovenian MRSA strains with susceptibility patterns suggestive of CA-MRSA. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121: 552-7.
- Ward PD, Turner TH. Identification of staphylococcal Pantone-Valentine leukocidin as a potent dermonecrotic toxin. *Infect Immun* 1980; 28: 393-7.
- Dumitrescu O, Boisset S, Badiou C, Bes M, Benito Y, Reverdy ME et al. Effect of antibiotics on Staphylococcus aureus producing Pantone-Valentine leukocidin. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1515-9.
- Anon. Guidance on the diagnosis and management of PVL-associated Staphylococcus aureus infections in England. Health Protection Agency, 2008. Dostupno na [http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb\\_C/121869-9411960](http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/121869-9411960).
- Morgan MS. Diagnosis and treatment of Pantone-Valentine leukocidin (PVL)-associated staphylococcal pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 289-96.
- Gauduchon V, Cozon G, Vandenesch F, Genestier AL, Eyssade N, Peyrol S et al. Neutralization of Staphylococcus aureus Pantone-Valentine leukocidin by intravenous immunoglobulin in vitro. *J Infect Dis* 2004; 189: 346-53.
- Noah MA, Dawrant M, Faulkner GM, Hill AM, Harvey C, Hussain A et al. Pantone-Valentine leukocidin expressing Staphylococcus aureus pneumonia managed with extracorporeal

real membrane oxygenation: experience and outcome. *Crit Care Med* 2010; 38: 2250-3.

- Bocchini CE, Hulten KG, Mason EO, Jr., Gonzalez BE, Hammerman WA, Kaplan SL. Pantone-Valentine leukocidin genes are associated with enhanced inflammatory response and local disease in acute hematogenous Staphylococcus aureus osteomyelitis in children. *Pediatrics* 2006; 117: 433-40.
- Dohin B, Gillet Y, Kohler R, Lina G, Vandenesch F, Vanhems P et al. Pediatric bone and joint infections caused by Pantone-Valentine leukocidin-positive Staphylococcus aureus. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 1042-8.

### Summary

#### CLINICAL MANIFESTATIONS, TREATMENT AND OUTCOME OF INVASIVE STAPHYLOCOCCUS AUREUS INFECTIONS IN CHILDREN

M. Pokorn, N. Švent Kučina, M. Müller Premru, M. Grošelj Grenc, G. Kalan, J. Brečelj

*In recent years, the incidence of invasive staphylococcal infections has been increasing in our country and elsewhere.*

**Methods:** *Clinical and laboratory data and outcome of invasive S. aureus infections in children <15 years of age, hospitalised at the Department of infectious Diseases in Ljubljana from 1<sup>st</sup> June 2006 to 31<sup>st</sup> December 2010 have been reviewed. Staphylococcal isolates were tested for the presence of Panton-Valentine leukocidin (PVL). Also, medical charts of children with culture-negative osteomyelitis treated in the same period were analysed.*

**Results:** *In a 4.5-year period, 19 children with invasive S. aureus infection were seen, 17 had osteoarticular infection, one had prosthetic valve endocarditis and one had pacemaker infection. Mean duration of antibiotic therapy was 48 days, surgical treatment was required in 11/19 children. In two children chronic osteomyelitis developed. All staphylococcal isolates were methicillin-sensitive, 4 were PVL-positive. Three children with PVL-positive infections developed necrotising pneumonia with spontaneous pneumothoraces, the remaining child had locally invasive osteomyelitis with progression into chronicity. Children with culture-negative osteomyelitis required shorter treatment with excellent outcome.*

**Conclusion:** *The majority of invasive staphylococcal infections affect the osteoarticular system and in spite of prolonged antibiotic treatment do not always have a favourable outcome. PVL-positive isolates have a more severe disease course.*

Descriptors: STAPHYLOCOCCUS AUREUS, CHILD, INVASIVE INFECTION, OSTEOMYELITIS, SEPTIC ARTHRITIS, ENDOCARDITIS, PNEUMONIA, PANTON-VALENTINE LEUKOCIDIN