

## PROMJENJIVA PRIRODA BOLESTI UZROKOVANIH STREPTOKOKOM GRUPE A

IVO IVIĆ\*

Od osamdesetih godina 20. stoljeća u razvijenim zemljama značajno se promijenio spektar i naše viđenje bolesti koje uzrokuje beta-hemolitički streptokok grupe A (SGA). Šarlah, do prije četrdesetak godina često vrlo teška bolest s brojnim komplikacijama, čak ni danas nije tako rijetka, ali je rijetko vrlo teška bolest. Znatno više zbog njihove težine nego li zbog učestalosti, povećala se važnost bolesti poput streptokoknog toksičnog šok sindroma (STŠS) i nekrotizirajućeg fasciitisa. Reumatska vrućica (RV) postala je relativno rijetka, ali je sve veće značenje drugih poststreptokoknih imunoloških komplikacija poput streptokoknog reaktivnog artritis (SRA) i pedijatrijskog autoimunskog neuropsihijatrijskog poremećaja povezanog sa streptokoknom infekcijom (PANDAS). Stoga ovaj članak opisuje one streptokokne i poststreptokokne bolesti čiji je značaj porastao tijekom zadnjih trideset godina: toksični šok sindrom i nekrotizirajući fasciitis, te reaktivni artritis i pedijatrijski autoimunski neuropsihijatrijski poremećaji.

Deskriptori: STREPTOKOK GRUPE A, TOKSIČNI ŠOK SINDROM, NEKROTIZIRAJUĆI FASCIITIS, REAKTIVNI ARTRITIS, PEDIJATRIJSKI AUTOIMUNSKI NEUROPSIHIJATRIJSKI POREMEĆAJI

## UVOD

*Streptococcus pyogenes* ili streptokok grupe A (SGA) uzrokuje široki spektar bolesti (Tablica 1). Određeni serotipovi SGA imaju veći afinitet za sluznicu ždrijela, dok drugi imaju znatno veći afinitet za kožu kao ulazna vrata infekcije. Streptokokna angina, erizipel i impetigo nadalje su vrlo česte bolesti u čijoj se kliničkoj prezentaciji do današnjih dana ništa korišteno nije promijenilo. Invazivne infekcije s razvojem bakterijemije i sepse oduvijek su bile relativno rijetke i rezervirane samo za posebno osjetljive skupine bolesnika. Tako je SGA povijesno bio važan uzročnik puerperalne sepse, no zahvaljujući mjerama antiseptičke ova bolest je u razvijenim zemljama, pa i u Hrvatskoj, postala rijetka. U patogenezi infekcija uzrokovanih SGA, pored invazivne komponente, od velikog značenja je učinak streptokoknih toksina. I dok se u prošlosti to osobito odnosilo

na razvoj težih kliničkih oblika šarlaha, danas je se njihov učinak očituje u sve češćoj pojavi streptokoknog toksičnog šok sindroma (STŠS) i nekrotizirajućeg fasciitisa.

Slijedeća važna skupina oboljenja su različite imunološke komplikacije streptokokne infekcije. Danas je u razvijenim zemljama sve manje liječnika koji se susretnu s nekom od klasičnih poststreptokoknih imunoloških komplikacija poput reumatske vrućice (RV) i glomerulonefritisa. No i dalje je čest reaktivni artritis, manifestacija koja nerijetko donosi diferencijalno dijagnostičke dileme prema reumatskoj vrućici. U pogledu imunoloških komplikacija od strane središnjeg živčanog sustava, pored Sydenhamove horeje kao dijela reumatske vrućice, pijogeni streptokoki su povezani s pojavom opsosivno-kompulzivnih poremećaja i tikova obuhvaćenih kraticom PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections) (1, 3, 4). S manje sigurnosti streptokokna upala ždrijela uzročno se povezuje i s mnogim drugim bolestima, primjerice s pojavom akutnog oblika psorijaze (*psoriasis guttata*) u djece (5, 6).

U ovom članku su opisane manifestacije streptokoknih infekcija kojih je značaj osobito porastao posljednjih tridesetak godina: streptokokni toksični šok sindrom i nekrotizirajući fasciitis, te reaktivni artritis i PANDAS.

## STREPTOKOKNI TOKSIČNI ŠOK SINDROM I NEKROTIZIRAJUĆI FASCIITIS

Pod nazivom STŠS podrazumijeva se takva streptokokna infekcija koju prati nagla pojava šoka i više organsko zatajenje. Ovo je, uz stafilokokni toksični šok sindrom, jedan od najfulminantnijih oblika bolesti kojeg smrtnost veća i od meningokokne sepse. Najčešće ishodište mu je streptokokni nekrotizirajući fasciitis. Jednom viđena, teško se zaboravlja brzina kojom relativno dobroćudna upala prelazi u smrtonosni oblik bolesti (7, 8).

## Epidemiologija

STŠS prvi put je opisan 1987. godine (9). Javlja se sporadično, ali su u zatvorenim kolektivima poput domova zaoblježene manje epidemije. Bolest je rjeđa u djece nego u odraslih. STŠS se razvija u 5-15% invazivnih streptokoknih infekcija mekih tkiva kao što su celulitis i

Tablica 1.  
Bolesti koje uzrokuje *Streptococcus pyogenes*

Table 1  
Diseases caused by *Streptococcus pyogenes*

Patogenetski model Pathogenetic model	Bolesti Diseases
Površne infekcije Superficial infections	Faringitis, vaginitis, impetigo, erizipel Pharyngitis, vaginitis, impetigo, erysipelas
Duboke infekcije sa ili bez bakterijemije Deep infections with or without bacteremia	Celulitis, nekrotizirajući fasciitis, puerperalna sepsa, puerperalna sepsa, penumonija, meningitis Celulitis, necrotising fasciitis, puerperal sepsis, pneumonia, meningitis
Infekcije s izraženom učinkom toksina Infections with marked impact of toxins	Šarlah, sindrom toksičnog šoka Scarlat fever, toxic shock syndrome
Imunski posredovane bolesti Immune mediated diseases	Reumatska vrućica, poststreptokokni glomerulonefritis, reaktivni artritis, PANDAS* Rheumatic fever, poststreptococcal glomerulonephritis, reactive arthritis, PANDAS*

\*PANDAS: pedijatrijski autoimunski neuropsihijatrijski poremećaj povezan sa streptokoknom infekcijom  
pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection

nekrotizirajući fasciitis. Od sluzničkih infekcija kao ishodišta bolesti najznačajnija je upala rodnice, a vrlo rijetko i upala ždrijela. Smrtnost mu je manja u djece (5-10%) nego u odraslih (30-80%) (10). Osobito težak tijekom ima STŠS praćen nekrotizirajućim fasciitisom, a smrtnosti ove "kombinacije" porasla je od oko 30% u 1980-im na gotovo 50% u zadnja dva desetljeća. Za razliku od streptokokne sepse, većina bolesnika je bez jasnog predispozicijskog čimbenika. Od predispozicija koje su češće, navodi se krajnja životna dob, dijabetes melitus, kirurški zahvati, nepenetrantne (istegnuće mišića, kontuzija, hematoma) i penetrantne ozljede (razderotine, ogrebotine, opekline, ubodi kukaca), varicela, te nesteroidni protuupalni lijekovi (koji se često koriste nakon ozljeda!) (7, 8, 11).

## Patogeneza i patološke promjene

Većina infekcija najvjerojatnije nastaje izravnim unošenjem SGA u vidljivo oštećena meka tkiva. No u slučajevima nepenetrantnih ozljeda, izgleda da je infekcija mekih tkiva posljedica tihe bakterijemije s najvjerojatnijim polazištem iz ždrijela (7).

SGA stvara egzotoksine kao što su streptokokni pirogeni egzotoksin (SpeA, SpeB, SpeC, SpeE, te streptokokni superantigen (SSA) koji imaju svojstva superantigena. Takozvani obični antigeni stimuliraju upalni odgovor od strane T limfocita tek nakon što budu prerađeni u

antigen-predočavajućim stanicama. Posljedica je toga je aktiviranje samo oko 0,01% klonova T limfocita. Superantigeni zaobilaze antigen-predočavajuće stanice. Oni se izravno i istovremeno vezuju za molekule klase II MHC i za receptore T limfocita. Posljedica toga je aktivacija 20-30% klonova domaćinova T limfocita i masivno oslobađanje citokina (TNF, INF $\gamma$ , IL1 $\beta$ , IL6), ciklooksigenaze2, 5-lipoksigenaze, inducibilne sintetaze dušik oksida, tkivnog faktora, PAI1 (plazminogen aktivator inhibitor1), slektina, te molekula MIP (makrofagni inflamatorni protein), ICAM (intracelularne adhezijske molekule) i VCAM (vaskularne celularne adhezijske molekule).

Konačni učinci ovih događanja su razvoj snažnog sistemnog upalnog odgovora, vazodilatacija i hipotenzija, oštećenje endotela kapilara i njihovog permeabiliteta, diseminirana intravaskularna koagulacija i potrošna koagulopatija, oštećenja tkiva, poremećaj svijesti, slabljenje funkcije srca i drugih vitalnih organa (8, 10).

Sojevi SGA koji imaju M1 protein osobito su često upleteni u nastanak najinvazivnijih oblika infekcije mekih tkiva i razvoj STŠS, pa se drži da M1 protein također ima svojstva superantigena (12). Većina gena koji kodiraju streptokokne superantigene nalaze se u genomu bakterije u obliku fagosoma (bakteriofaga), pa se vjerojatno mogu prenositi između različitih sojeva SGA (8).

Nekrotizirajući fasciitis je duboka infekcija potkožnog tkiva koja uzrokuje destrukciju fascija i masnog tkiva. Sama koža (dermis) može biti zahvaćena, ali je nerijetko, barem u početku, pošteđena.

## Klinička slika

Klinička slika STŠS gotovo je neodvojiva od popratne duboke infekcije mekih česti, najčešće streptokoknog nekrotizirajućeg fasciitisa. Najčešća lokalizacija je na donjim ekstremitetima. Gotovo 50% bolesnika ima podatak o nekakvoj ozljedi, često sasvim banalnoj, na mjestu kasnijeg razvoja upale. Tijek bolesti može se podijeliti u tri faze (7, 11):

- Početak bolesti obilježen je naglim porastom tjelesne temperature uz tresavicu, bolove u mišićima, povraćanje i proljeve. Više od pola bolesnika postaje smeteno i nemirno. U bolesnika sa jasnim ulaznim mjestom infekcije (primjerice varicella ili razderotina kože) u pravilu je od početka vidljivo upalno crvenilo i otok mekih tkiva. U preostale polovice bolesnika koji nemaju vidljivog ulaznog mjesta infekcije, na mjestu budućeg nekrotizirajućeg fasciitisa prvih 12 do 24 sata bolesnici javljaju neuobičajeno jaku bolnost koja onemogućava kretanje ekstremiteta, a da pri tome nema vidljivih promjena na koži. Prva faza bolesti traje 24 do 48 sati.

\*Klinički bolnički Centar Split  
Klinika za infektologiju

Adresa za dopisivanje:  
Doc. dr. sc. Ivo Ivić  
KBC Split, Klinika za infektologiju  
21000 Split, Šoltanska 1  
E-mail: iivic@kbsplit.hr

2. U drugoj fazi, uz prethodno opisane simptome, bolesnik postaje hipotenzivan, tahikardan i tahipnoičan. Na mjestu upale, uz otok, pojavljuje se crvenilo ili već postojeće crvenilo može potamniti i mogu se pojaviti bistri mjehuri. Snimanje zahvaćenog područja pomoću kompjutorizirane tomografije (CT) ili magnetske rezonancije (MR) pokazuje samo jaki edem bez formiranja tekućih kolekcija, što je nalaz bez specifičnosti za nekrotizirajući fasciitis. U ovoj kritičnoj fazi bolesti nerijetko bolesnici bivaju pušteni na kućno liječenje s krivo postavljenom dijagnozom akutnog gastroenteritisa, tromboflebitisa, istegnuća mišića ili uganuća skočnog zgloba. U djeteta s varicelom koje je intoksicirano ili je duže od 4 dana visoko febrilno nužno je pažljivi pregled kako se ne bi previdjelo razvoj infekcije mekih česti. Pored lokalnih promjena uzrokovanih dubokom infekcijom mekih tkiva, može se pojaviti generalizirani makulozni kožni osip koji podsjeća na šarlah.

3. U trećoj fazi nastupa šok i zatajivanje organa. Bolesnik je hipotenzivan, disponičan i oliguric. Razvija se nekroza tkiva, a bule postaju hemoragične. Ovakve kožne promjene su kasni znaci stanja koje životno ugrožava bolesnika.

Oko 60% bolesnika sa STŠS ima pozitivne hemokulture. Laboratorijski nalazi su osobito korisni u drugoj fazi dok se još nije razvio šok i dok još nisu jasno vidljive karakteristične kožne promjene. Povišene vrijednosti kreatinina (dvostruko veće od normalnih) i respiratorna alkalozna u acidobaznom statusu rani su znaci mogućeg razvoja šoka. Povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (CPK) upućuju na zahvaćenost mišićne fascije, a možda već samog mišića, upalnim procesom. Broj leukocita je povećan ili normalan uz neutrofiliju i izraženo skretanje prema nezrelim oblicima. Trombocitopenija zbog diseminirane intravaskularne koagulacije, metabolička acidoza i hipoksemija zbog akutnog respiratornog distresa su nalazi kasne faze bolesti (7, 13).

## Dijagnoza

Za bolesnika sa STŠS presudno je postaviti dijagnozu prije razvoja šoka, jer je nakon toga smrtnost iznimno visoka. Od svih simptoma bolesti, osim intoksiciranosti, najveću pažnju treba posvetiti jakoj boli koju febrilni bolesnici javljaju na mjestu nekrotizirajućeg fasciitisa. Snimanja pomoću CT i MR su korisna jedino za lokalizaciju infekcije. Najkorisnija je metoda za rano postavljanje rane dijagnoze nekrotizirajućeg fasciitisa je biopsija kože i potkožnog tkiva, te histopatološki pregled kriorezova. Ovo je važno jer je radikalni kirurški debridman, uz konzervativne mjere liječenja, presudan za uspješno liječenje bolesnika sa STŠS i nekrotizirajućim fasciitisom (13). Da bi se postavila dijagnoza toksičnog šok sindroma, pored hipotenzije (sistolički tlak ispod pete percentile za dob), bolesnik mora imati još barem 2 od 6 kriterija:

- kreatinin dvostruko veći od najveće normale vrijednosti za dob;
- postojanje koagulopatije (trombociti ispod  $100 \times 10^9/L$ , ili znaci diseminirane intravaskularne koagulacije kao što je produženo protrombinsko vrijeme, snižene vrijednosti fibrinogena i porast razgradnih produkata fibrinogena);
- oštećenje jetara (alanin aminotransferaza, asparat aminotransferaza ili bilirubin dvostruko većih vrijednosti od najvećih normalnih);
- znaci akutnog respiratornog distresa (akutna pojava plućnih infiltrata bez znakova zatajenja srca) ili znaci difuznog poremećaja permeabilneta kapilara (nagla pojava općih edema ili pleuralnih i peritonealnih izljeva s hipoalbuminijom);
- pojava generaliziranog eritematозnog makuloznog osipa koji se može kasnije ljuštiti;
- nekroza mekih tkiva (nekrotizirajući fasciitis, miozitis ili gangrena).

Uz navedene kriterije, dijagnoza STŠS je sigurna ako je SGA izoliran s uzorka koji je primarno sterilan (krv, ce-

rebrospinalni likvor, tekućina iz pleure, peritoneuma ili zgloba, bipotata tkiva ili kirurške rane), a dijagnoza je vjerojatna ako je SGA izoliran iz nesterilnih mjesta (ždrijelo, rodnica ili površne kožne lezije) (8, 14).

## Liječenje

Liječnici u jedinicama intenzivnog liječenja su prvi koji trebaju dijagnostički procijeniti i terapijski zbrinuti ovakve bolesnike. Uz mjere intenzivnog liječenja, specifični terapijski postupci vezani za STŠS su izbor antibiotika, primjena intravenskih imunoglobulina, te radikalni kirurški zahvat i hiperbarička oksigenacija ako bolesnik istovremeno ima nekrotizirajući fasciitis.

**Antibiotici:** Iako je SGA svugdje u svijetu univerzalno osjetljiv na penicilin, izgleda da bi klindamicin mogao biti učinkovitiji. Mehanizam djelovanja klindamicina je supresija sinteze bakterijskih proteina, pa tako i bakterijskih superantigena. Pored toga, veličina bakterijskog inokuluma i stadij rasta bakterije ne utječu na učinkovitost klindamicina, a on također olakšava fagocitiranje SGA i ima dugotrajan postantibiotski učinak. Mnogi stručnjaci trenutno preporučaju istovremenu primjenu penicilina G i klindamicina (11, 13).

**Intravenski imunoglobulini G:** Uvođenje intravenskih imunoglobulina G (IVIG) u liječenje STŠS-a temelji se na pretpostavci o njihovom neutralizirajućem učinku na streptokokne toksine. Naime, osobe sa invazivnim streptokoknim infekcijama imaju značajno niže koncentracije superantigen-neutralizirajućih protutijela nego kontrole (15). Nedovoljno je kvalitetnih studija na temelju kojih bi se mogao zauzeti konačan stav o učinkovitosti IGIV. U mnogim istraživanjima primjena IVIG dovela je do značajnog smanjenja smrtnosti (i do 50%), a pored primjene u ranoj fazi bolesti vjerojatno je potrebno dati više od jedne doze IVIG (7). Kako primjena IVIG nosi i rizik od značajnih nuspojava, jedna od preporuka je da ih se uvede u liječenje tek ukoliko nakon 6 sati agresivne potporne terapije nema znakova poboljšanja (8).

**Kirurško liječenje:** Ukoliko bolesnik ima nekrotizirajući fasciitis nije moguće dovoljno naglasiti važnost što ranije kirurške eksploracije i što radikalnijeg kirurškog debridmana (do u zdravo). Kirurška eksploracija nerijetko je jedini način za postavljanje dijagnoze. Na potrebu za kirurškom eksploracijom upućuje febrilnost praćena jakim bolom i povišene vrijednosti CPK. Radiološke pretrage ne smiju biti razlog za odgađanje zahvata jer se brzina napredovanja bolesti mjeri satima. Isto tako, ako nekroza napreduje ne treba se sustezati od ponavljanih debridmana dok god ih je anatomski moguće izvoditi (11).

**Hiperbaričko oksigenacijsko liječenje:** Usprkos nekim ohrabrujućim izvješćima, još uvijek nema konačnih stavova o eventualnoj učinkovitosti hiperoksigenacijske terapije na tijek nekrotizirajućeg fasciitisa. U ustanovama koje raspolažu barokomorom najčešće se uvažava moguća korist od ovakvog liječenja (16).

## STREPTOKOKNI REAKTIVNI ARTRITIS

Da je reaktivni artritis koji nastaje nakon streptokokne infekcije bolest različita od akutne reumatske groznice datira iz 1982. kada su taj stav u svojem radu iskazali Goldsmith i Long. Streptokokni reaktivni artritis se definira kao negnojna upala zgloba koja se nastaje nakon infekcije SGA ali koja ne ispunjava revidirane Jonesove kriterije za postavljanje dijagnoze RV (17, 18). Praksa je pokazala da postoje brojne granične situacije u kojima je teško razlučiti SRA od moguće RV. Kako bi se, s jedne strane, izbjeglo nepotrebno uvođenje antibiotske profilakse u slučaju SRA i, s druge strane, pravovremeno odlučilo na njeno uvođenje kad je u pitanju RV, pokušalo se utvrditi jasnije kriterije razlikovanja između ove dvije bolesti. Međutim, dok je za neke moguća jasna diferencijacija, za druge razlika nije tako sigurna (19-25).

## Čimbenici patogena i domaćina

**M serotip streptokoka:** Jednako kao i reumatska vrućica, reaktivni artritis se u pravilu javlja nakon streptokokne upale ždrijela. Od preko 80 tipova M proteina, jednog od ključnih patogenih principa

streptokoka, reumatsku vrućicu u pravilu uzrokuju tkozvani M protein klasa I streptokoki, odnosno M serotipovi 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19 i 24. Nije opsežnije istraživano koji M serotipovi najčešće uzrokuju reaktivni artritis, pa nije moguće kazati kakvo je moguće učešće "reumatogenih" sojevi streptokoka u njegovom nastanku (26, 27).

**Nasljedje:** Obiteljska predispozicija je u podjednakoj mjeri uočena i u bolesnika sa RV i sa SRA. I do 15% bolesnika sa SRA ima HLA-B27 što je rijetkost među bolesnicima s RV. Zastupljenost HLA-DRB\*01 značajno je veća u bolesnika s SRA nego u bolesnika s RV i u općoj populaciji, dok je među bolesnicima s RV značajno veća zastupljenost HLA-DR2 u bijelaca i HLA-DR4 u crnaca (24, 27). Međutim, iako postoje određene razlike u zastupljenosti HLA genotipova, ni u RV kao ni u SRA nema dominacije jednog određenog genotipa.

**Dob bolesnika:** Obzirom na dob bolesnika SRA pokazuje dva vala veće pojavnosti. Prvi val u razdoblju od 8-14 godine života što se u znatnoj mjeri podudara s najvećom pojavnosću akutne reumatske vrućice, te drugi u dobi od 21-30 godina života (25, 28). Stoga u pedijatrijskoj praksi bolesnikova dob ne daje dovoljno podataka za razlikovanje jedne od druge bolesti.

## Klinička slika

U SRA dječje dobi zahvaćenost samo jednog zgloba vidi se u 30%, zahvaćenost 2-4 zgloba u 42% i više od 4 zgloba u 38% bolesnika (24). U preko 80% bolesnika sa SRA upala zglobova je nemigrirajućeg karaktera (25). Stoga, ako artritis nije monoartikularan, najvažnija osobina SRA koja ga razlikuje od RV je njegov nemigrirajući karakter. Također je vrlo značajna razlika u povlačenju zglobnih simptoma na primjenu salicilata. Nakon 72 sata primjene salicilata značajno poboljšanje doživi manje od 5% bolesnika sa SRA, dok se ono vidi u više od 50% bolesnika s RV, većinom već unutar 48 sati (24, 28).

Oko 20% djece sa SRA u zahvaćenom zglobovima osjeća bol duže od 6 tjedana nakon započetog liječenja,

nerijetko i mjesecima. Za razliku od njih, u bolesnika s RV zglobne tegobe uglavnom prestaju unutar tjedan dana i rijetko traju duže od 4 tjedna (25). Nakon prve epizode SRA u 12% bolesnika je moguć jedan ili više relapsa artritisa. Relapsi su pravilu povezani s ponovnom streptokoknom infekcijom ždrijela, a pokazalo se da antibiotska profilaksa i tonzilektomija u takvih bolesnika mogu spriječiti nove relapse (25, 29, 30).

**Karditis i reaktivni artritis:** Do 2% djece s dijagnozom SRA u kasnijem tijeku, obično nakon više mjeseci, ipak razvijaju simptome karditisa, dok to nije slučaj s odraslim bolesnicima (25). Stoga je razložno pitanje nisu li reaktivni artritis i reumatska groznica različite manifestacije patogenetski iste bolesti, i ako jesu, je li opravdana antibiotska profilaksa i u slučaju reaktivnog artritisa? Kad god je to moguće treba isključiti postojanje subkliničkog karditisa elektrokardiografskim, pa i ultrazvučnim pregledom srca.

## Dijagnoza

U procesu postavljanja dijagnoze potrebno je utvrditi odgovara li klinička slika reaktivnom artritisu i je li on uzrokovan streptokoknom infekcijom. Glavne razlike između reumatske vrućice i streptokoknog reaktivnog artritisa prikazane su Tablici 2. Dijagnoza reaktivnog artritisa je izgledna ako su ispunjeni slijedeći uvjeti:

- kratko vrijeme latencije (manje od 10 dana);
- nemigrirajući karakter artritisa;
- zahvaćenost malih zglobova ruku i nogu ili zgloba kuka;
- vrijeme odgovora na terapiju salicilatima duže od 3 dana;
- odsustvo karditisa.

Za etiološku potvrdu, isto kao i u reumatskoj vrućici, mogu poslužiti izolacija SGA u kulturi, ili pozitivan brzi test na streptokokni polisaharid protutijela ili podatak o šarlahu. Većina bolesnika sa streptokoknim reaktivnim artritisom

Tablica 2.

Diferencijalna dijagnoza između akutne reumatske vrućice i streptokoknog reaktivnog artritisa

Table 2

Differential diagnosis between acute rheumatic fever and streptococcal reactive arthritis

Osobina Feature	Reumatska vrućica Rheumatic fever	Streptokokni reaktivni artritis Streptococcal reactive arthritis
Medijan latencije (raspon) Median of latency (ranges)	20 (7-30) dana/days	7 (1-30) dana/days
Prezentacija artritisa Presentation of arthritis	Migrirajući Migratory	Nemigrirajući, dugotrajan ili se može vraćati Non-migratory, prolonged or may return
Lokalizacija artritisa Localisation of arthritis	Veliki zglobovi: skočni, koljeni, ručni i lakatni Big joints: ankle, knee, wrist, elbow	Mali zglobovi ruku i nogu; zglob kuka Small joints of hands and feet; hip joint
Poliartritis Polyarthritis	Pravilo Rule (always)	Moguć Possible
Odogovor na salicilate i druge nesteroidne protuupalne lijekove Response to salicylates and other nonsteroidal antiinflammatory drugs	Brz Fast	Slab Weak

ima podatak o prethodnoj simptomatskoj upali ždrijela, znatno rjeđe o nekoj drugoj lokalizaciji streptokokne infekcije. Streptokokno kliconoštvo u dječjoj populaciji je vrlo česta pojava pa, ukoliko upala ždrijela nije bila simptomatska, time još uvijek nije nedvojbeno potvrđena povezanost s reaktivnim artrititom. Pored toga, potrebno je detaljnom anamnezom i ponekad dodatnom obradom razmotriti i druge moguće infekcijske uzroke.

Reaktivni artritis može se pojaviti nakon preboljenja akutne crijevne infekcije koje uzrokuju bakterije iz roda *Shigella*, *Salmonella* i *Yersinia*. U adolescenciji treba biti uzeta u obzir i *Chlamidia trachomatis*. Još češće nego u streptokoknom reaktivnom artrititu ovdje se radi o HLA-B27 pozitivnim bolesnicima. Reaktivni artritis također može nastati nakon sepse koje uzrokuju *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae* (31).

#### Liječenje

Nema jedinstvenog stava o načinu liječenja SRA. Odgovor na liječenje nesteroidnim antireumaticima je sporiji nego u RV pa se o načinu i dužini liječenja treba rukovoditi individualnim odgovorom. Vrlo rijeko je potrebno posegnuti za kortikosteroidima (24, 28). Antibiotičko liječenje akutne epizode faringitisa ne utječe na pojavu relapsa. No antibiotička profilaksa ima smisla u slučaju relapsa

nakon dokazane streptokokne infekcije (25). Kod svakog relapsa potrebno pažljivo isključiti mogućnost pojave karditisa.

#### PANDAS

Sydenhamova horeja je klasična neurološka autoimunska komplikacija streptokokne infekcije uzrokovana lezijom bazalnih ganglija (4). Ona nerijetko nastupa nakon znatno dužeg razdoblja latencije nego druge manifestacije akutne RV, a može se pojaviti i kao njena jedina manifestacija u vrijeme kada je već teško sa sigurnošću dokazati prethodnu streptokoknu infekciju (27). U bolesnika sa Sydenhamovom horejom protutijela na antigene M proteina streptokoka djeluju kao antineuronska protutijela (tzv. molekularna mimikrija), i izgleda da serumske razine ovih protutijela koreliraju s težinom kliničke slike (32).

Krajem osamdesetih godina prošlog stoljeća tijekom epidemije reumatske groznice koja zahvatila Salt Lake City i dolinu rijeke Ohio, pored klasične Sydenhamove horeje, Swedo je uočila znatno širi spektar neuroloških manifestacija poput nagle pojave straha, gubitka pažnje, opsesivno-kompulzivnih simptoma i tikova, te je nekoliko godina kasnije sa svojim suradnicima oblikovala termin PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection) (33, 34).

#### Patologija i patogeneza

Opsesivno-kompulzivni poremećaj je povezan sa strukturnim i funkcionalnim poremećajem bazalnih ganglija i orbito-frontalnog korteksa, odnosno pripadajuće kortikostriato-talamičke veze (35). Neki autori su u bolesnika s PANDAS dokazali postojanje antineuronskih protutijela koja križno reagiraju sa streptokoknim antigenima (36,37), no drugima to nije uspjelo (38, 39). U prilog imunske prirode bolesti govori povoljan učinak plazmafereze i primjene intravenskih imunoglobulina G u ovakvih bolesnika (40).

Iako je uočeno da se u sezoni povećane učestalosti streptokokne infekcije ždrijela i šarlaha pojavljuje veći broj djece sa opsesivno-kompulzivnim poremećajima i tikovima, ne priklanjaju se svi autori povezanosti PANDAS i streptokokne infekcije. Opsesivno-kompulzivni poremećaji se pojavljuju u 1-2% djece školske dobi, a prolazni tikovi u gotovo 10-25% djece rane školske dobi, pa je moguće da se radi o slučajnoj povezanosti ovih relativno čestih neuropsihijatrijskim tegoba i isto tako vrlo čestih streptokoknih infekcija u ovoj životnoj dobi (41, 42). Danas se pod nazivom PANDAS uglavnom podrazumijeva podskupina djece s opsesivno-kompulzivnim poremećajima i/ili tikovima u kojih se simptomi redovito pojavljuju ili pogoršavaju neposredno nakon streptokokne infekcije, u pravilu nakon upale ždrijela (4).

#### Klinička slika

Prema originalnom opisu Swedove i suradnika predloženo je 5 kriterija za postavljanje dijagnoze PANDAS:

- simptomatologija opsesivno-kompulzivnog poremećaja i/ili tikovi;
- pojava poremećaja u životnoj dobi od 3-12 godina;
- nagli početak simptoma i/ili tijek bolesti u epizodama;
- vremenska povezanost s SGA infekcijom;
- odsustvo čiste horeje u neurološkom nalazu (34).

Naziv opsesivno-kompulzivni dolazi od latinskih riječi *obsessio* (opsjednutost, navaljivanje) i *compulsio* (primorenost, prisilnost). Glavne značajke poremećaja su ponavljajuće opsesivne misli i/ili kompulzivne (prisilne) radnje uz intenzivan osjećaj anksioznosti. Tako se, primjerice, vide opsjednutost kontaminacijom bakterijama i primoranost na učestalo pranje ruku, opsjednutost strahom od nadolazeće opasnosti ili slikama nasilja što prisiljava bolesnika na stalna provjeravanja, rituali pranja i raspoređivanja (4).

Tikovi su iznenadni, brzi, nekontrolirani i ponavljajući pokreti dijelova tijela. Osim onih uobičajenih (licem, ramenima, rukama ili nogama, treptanje očima, grimase, njuškanje) obuhvaćaju i dio bolesnika s Tourettovim sindromom (multipli psihički i motorni tikovi od kojih je barem jedan vokalni, primjerice stalno čišćenje grla, puckanje jezikom itd). Pored već navedenih simptoma u PANDAS se mogu susresti noćno i učestalo dnevno mokrenje, teškoće učenja, poremećaj sna, poremećaj s deficitom pažnje i hiperaktivnošću, depresija, razdražljivost, tuga, emocionalna labilnost, te fine ili grube teškoće pisanja. Sa znatno nesigurnijom povezanošću, kao postreptokokne manifestacije spominju se i drugi poremećaji poput distonije, mioklonusa, opsoklonus-mioklonusa, parkinsonizma i stereotipija (35, 43, 44).

Simptomi se naglo javljaju, unutar tjedan dana nakon infekcije ždrijela, a roditelji to opisuju kao nastup "preko

noći" ili "iz vedra neba", što se ne vidi na PANDAS slučajevima opsesivno-kompulzivnih poremećaja i tikova. Simptomi su u punini izraženi tijekom nekoliko tjedana i duže, postupno popuštaju tijekom više tjedana i mjeseci, i obično se postupno izgube do ponovne epizode streptokokne infekcije. Preko 80% bolesnika s PANDAS imaju istovremeno opsesivno-kompulzivni poremećaj i tikove (35, 43).

PANDAS je oko 2,5 puta češći u dječaka nego u djevojčica. Prosječna dob pojave opsesivno-kompulzivnog poremećaja je s 3,3 godine, a tikova s 7,4 godina (34). Za sada nema dobro dokumentiranih istraživanja koja bi sa streptokoknom infekcijom povezivala pojavu opsesivno-kompulzivnog poremećaja i tikova u adolescenciji i odrasloj dobi.

#### Dijagnoza

Nagla pojava opsesivno-kompulzivnog poremećaja i tikova koji se pogoršavaju tijekom 24-48 sati i koji su nastupili neposredno nakon dokazane streptokokne infekcije, već u svojoj prvoj ataci jako upućuju na PANDAS. Međutim, da bi se opsesivno-kompulzivni poremećaj ili tikove s više sigurnosti moglo svrstati u PANDAS bilo potrebno u barem dvije epizode dokazati da je pojava ili pogoršanje simptoma prethodila streptokokna infekcija (42, 43).

Kao dokaz streptokokne infekcije može poslužiti kultura brisa ili nalaz pozitivnih streptokoknih protutijela. Protutijela na streptolizin O (ASO) postaju pozitivna 2 tjedna nakon infekcije i postižu maksimalne titrove nakon 3 do 6 tjedna, dok su titrovi anti-DNA-aza protutijela najveći nakon 6 do 8 tjedna. Visina titrova nije presudna i ne korelira s težinom bolesti, ali je za dokaz svježih infekcija važno dokazati porast titra u parnim uzorcima seruma (43).

#### Liječenje

Svaku akutnu epizodu streptokokne infekcije potrebno je liječiti antibiotici- ma kako bi se izbjegla pojava bilo koje od imunoloških komplikacija. Nije poznato sprječava li rano liječenje akutne epizode streptokokne infekcije razvoj

PANDAS. Međutim, ako se PANDAS već pojavio izgleda da antibiotsko liječenje neprepoznate streptokokne infekcije skraćuje trajanje neuroloških simptoma (43, 45).

O mogućoj primjeni penicilinske profilakse u bolesnika s PANDAS nema jasnih stavova. Iako se prema nekim istraživanjima čini da profilaktička primjena penicilina smanjuje učestalost i težinu novih epizoda neuropsihijatrijskih poremećaja, dizajn istraživanja i broj bolesnika ne dopuštaju donošenje konačnih zaključaka (43). Ipak, malo je autora koji nakon druge atake nisu posegnuli za primjenom penicilinske profilakse (4).

Iako dosadašnji rezultati nisu nedvojbeni, izgleda da izmjena plazme putem plazmafereze i primjena IVIG mogu imati povoljni terapijski učinak na bolesnike s PANDAS (35, 40). Tako se navodi redukcija simptoma od oko 50% neposredno nakon primjene IVIG ili plazmafereze, a u 80% bolesnika jednogodišnje poboljšanje se procjenjuje kao "puno bolje" i "izrazito bolje" u odnosu na početno stanje. Istom terapijom ovakvi učinci se ne postižu u bolesnika koji ne udovoljavaju definiciji PANDAS (4).

Iako je bilo izvješća o mogućem povoljnom učinku kortikosteroidne terapije, jedan opis pogoršanja simptoma nakon njihove primjene otklonio je interes za daljnim istraživanjem ove terapije (43).

#### Trenutno stanje terapijskog pristupa PANDAS:

- Prvi terapijski izbor su:
  - inhibitori transporta serotonina (klomipramin, fluoksetin, sertraline i drugi) koji povećavaju koncentraciju ekstralcelularnog serotonina;
  - kognitivna bihevioralna psihoterapija.
- Svakom bolesniku s PANDAS treba uzeti bris ždrijela i ako je kultura pozitivna provesti 10 dana antibiotskog liječenja. Ako je bris negativan, treba pokušati dokazati svježiju infekciju utvrđivanjem porasta titra ASO.

- Odluku o profilaktičkoj primjeni penicilina (ili u slučaju alergije nekog drugog antibiotika poput azitromicina) treba donijeti na individualnoj osnovi (43, 46).

## LITERATURA

- Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 470-511.
- Sriskandan S, Faulkner L, Hopkins P. Streptococcus pyogenes; insight into the function of the streptococcal superantigens. *Biochem Cell Biol* 2007; 39: 12-9.
- Sinder LA, Swedo SE. Post-streptococcal autoimmune disorders of the central nervous system. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 359-65.
- Swedo SE, Sinder LA. PANDAS: current status and directions for research. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 900-7.
- Owen CM, Chlamers RJ, O'Sullivan T, Griffiths CE. Antistreptococcal interventions for guttae and chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): 1976.
- Krishnamurty K, Walker A, Gropper CA, Hoffmann C. To treat or not to treat? Management of guttate psoriasis and pityriasis rosea in patients with evidence of group A streptococcal infection. *J Drugs Dermatol* 2010; 9: 241-50.
- Bisno AL, Stevens DL. Streptococcus pyogenes. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ur. Principles and practices of infectious diseases. 7. izd. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010; 2593-610.
- Loppin E, Ferguson A. Gram-positive toxic shock syndromes. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 281-90.
- Cone LA, Woodard DR, Schlievert PM, Tomory GS. Clinical and bacteriological observations of toxic shock-like syndrome due to Streptococcus pyogenes. *N Engl J Med* 1987; 317: 146-9.
- Chuang YY, Huang YC, Lin TY. Toxic shock syndrome in children: epidemiology, pathogenesis, and management. *Paediatr Drugs* 2005; 7: 11-25.
- Lew DP, Southwick FS. Skin and soft tissue infections. U: Shanahan J, Brown RY, ur. Infectious diseases, a clinical short course. 2. izd. New York: McGraw-Hill Companies, Inc, 2007; 256-72.
- Pahlamn LI, Olina AI, Darenberg J et al. Soluble M1 protein of Streptococcus pyogenes triggers potent T cell activation. *Cell Microbiol* 2008; 10: 404-14.
- Chesney JP, Davis PJ. Toxic shock syndrome. U: Fiegin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, ur. Textbook of pediatric infectious diseases. 5. Izd. Philadelphia: Elsevier Inc, 2004; 836-59.
- Working Group on Severe Streptococcal Infections. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome: Rationale and consensus definition. *JAMA* 1993; 269: 390-1.
- Basma H, Norrby-Teglund A, Guedez Y et al. Risk factors in the pathogenesis of invasive group A streptococcal infections: role of protective humoral immunity. *Infect Immun* 1999; 67: 1871-77.
- Edlich RF, Cross CL, Dahlstrom JJ, Long WB. Modern concepts of the diagnosis and treatment of necrotizing fasciitis. *J Emerg Med* 2010; 39: 261-5.
- Goldsmith DP, Long SS. Poststreptococcal disease of childhood - a changing syndrome. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 18.
- American heart association. Special writing group of the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease in the Council on cardiovascular disease in the young. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones criteria, 1992 update. *JAMA* 1992; 268: 2069-73.
- Hahn RG, Knox LM, Forman TA. Evaluation of Poststreptococcal illness. *Am Fam Physician*. 2005; 71: 1949-54.
- Barash J, Mashlach E, Navon-Elkan P, Berkun Y, Harel L, Tauber T, Padeh S, Hashkes PJ, Uziel Y. Differentiation of post-streptococcal reactive arthritis from acute rheumatic fever. *J Pediatr* 2008; 153: 696-9.
- Helam-van MIL AH. Acute rheumatic fever and poststreptococcal reactive arthritis reconsidered. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 437-42.
- Logan D, McKee PJ. Poststreptococcal reactive arthritis. *J Am Pediatr Med Assoc* 2006; 96: 362-6.
- Birdi N, Hoskin M, Clulow MK, Duffy CM, Allen U, Petty RE. Acute rheumatic fever and poststreptococcal reactive arthritis: diagnostic and treatment practices of the pediatric subspecialists in Canada. *J Rheumatol* 2001; 28: 1681-8.
- Tuttar E, Ataly S, Yilmaz E, Ucar T, Kocak G, Imamoglu A. Poststreptococcal reactive arthritis in children: is it really a different entity from rheumatic fever? *Rheumatol Int* 2002; 22: 80-3.
- Mackie SL, Keat A. Poststreptococcal reactive arthritis: what is it and how do we know? *Rheumatology* 2004; 43: 949-54.
- Bessen DE, Veasy LG, Hil HR, Augustine NH, Fischetti VA. Serologic evidence for a class I group A streptococcal infection among rheumatic fever patients. *J Infect Dis* 1995; 172: 1608-11.
- Bisno AL. Nonsuppurative Poststreptococcal sequelae: rheumatic fever and glomerulonephritis. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ur. Principles and practices of infectious diseases. 7. izd. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010; 2611-22.
- Lenon D. Acute rheumatic fever. U: Fiegin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, ur. Textbook of pediatric infectious diseases. 5. Izd. Philadelphia: Elsevier Inc, 2004; 413-26.
- Arnold MH, Tyndall A. Poststreptococcal reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 686-8.
- Kobayashi S, Tamura N, Akinoto T et al. Reactive arthritis induced by tonsillitis. *Acta Otolaryngol* 1996; 523: 206-11.
- Krogstad P. Osteomyelitis and septic arthritis. U: Fiegin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, ur. Textbook of pediatric infectious diseases. 5. Izd. Philadelphia: Elsevier Inc, 2004; 713-36.
- Husby G, Van de Rijl, Zabriskie JB et al. Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J Exp Med* 1976; 144: 1094-110.
- Swedo SE. Sydenham's chorea. A model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorder. *JAMA* 1994; 272: 1788-91.
- Swedo SE, Leonard HL, Garvey M et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of 50 cases. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 264-71.
- Saxena S, Rauch SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000; 23: 563-8.
- Morshed SA, Parveen S, Leckan JF et al. Antibodies against neural nuclear cytoskeletal, and streptococcal aepitopes in children and adults with Tourette's syndrome, Sydenham's chorea, and autoimmune disorders. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 566-77.
- Kiessling LS, Marcotte AC, Culpepper L. Antineuronal antibodies: tics and obsessive-compulsive symptoms. *J Dec Behav Pediatr* 1994; 15: 421-5.
- Loiselle CR, Lee O, Moran TH, Singer HS. Striatal microinfusion of Tourette syndrome and PANDAS sera: failure to induce behavioral changes. *Mov Dis* 2004; 19: 390-6.
- Martino D, Defazio G, Givannoni G. The PANDAS subgroup of tic and childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *J Psychosom Res* 2009; 67: 547-57.
- Perimutter SJ, Letman SF, Garvey MA et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous gammaglobulin for obsessive-compulsive disorders and tic disorders in childhood. *Lancet* 1999; 354: 1153-8.

- Mell LK, Davis RL, Owens D. Association between streptococcal infection and obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome, and tic disorders. *Pediatrics* 2005; 116: 56-60.
- Moretti G, Pasquini M, mandarelli G, Tarsitani L, Biondi M. What every psychiatrist should know about PANDAS: a review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2008; 4: 13.
- De Oliveira SK. PANDAS: a new disease? *J Pediatr* 2007; 83: 201-8.
- Betancourt YM, Jimenez-Leon JC, Jimenez-Betancourt CS, Castillo VE. Autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection in the childhood: PANDAS. *Rev Neurol* 2003; 36 (1): 95-107.
- Murphy ML, Pichichero ME. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder with group A streptococcal infection (PANDAS). *Arch pediatr Adolesc med* 2002; 156: 356-61.
- Sinder LA, Swedo SE. Antibiotic prophylaxis against group A beta-hemolytic streptococci with azithromycin and penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders. *Pediatr Res* 2004; 55: 69.

## Summary

## THE CHANGING NATURE OF DISEASES CAUSED BY GROUP A STREPTOCOCCUS

I. Ivić

*Since the eighties of the 20<sup>th</sup> century the spectrum and our viewing of disease caused by beta-hemolytic group A streptococcus (GAS) has significantly changed in developed countries. Scarlet fever, forty years ago often very serious disease with many complications, even today is not so rare, but it is rarely very severe disease. Much more because of their severity than because of their incidence, the importance of the diseases such as streptococcal toxic shock syndrome (STSS) and necrotizing fasciitis has increased. Rheumatic fever (RV) has become relatively rare, but importance of other poststreptococcal immunological complications such as streptococcal reactive arthritis (SRA) and pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection (PANDAS) is growing. Therefore, this article describes poststreptococcal and streptococcal diseases whose importance has increased over the last thirty years: streptococcal toxic shock syndrome and necrotizing fasciitis, reactive arthritis and pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders.*

Descriptors: GROUP A STREPTOCOCCUS, TOXIC SHOCK SYNDROME, NECROTIZING FASCIITIS, REACTIVE ARTHRITIS, AUTOIMMUNE NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS