

КАЗУИСТИКА

Некротизујући фасциитис узрокован стрептококом групе А

Драган Микић[★], Иванко Бојић[★], Миломир Ђокић[★], Војкан Станић[†],
Владислав Степић[†], Душко Мићевић[‡], Слободан Рудњанин[‡],
Александар Радосављевић[§], Јованка Мићић^{||}, Бранка Томановић^{||},
Весна Беговић[★], Светлана Поповић[¶]

Војномедицинска академија, [★] Клиника за инфективне и тропске болести,
[†] Клиника за кардијалну и грудну хирургију, [‡] ЗПМ – Институт за ваздухопловну
медицину, [§] Институт за радиологију, ^{||} Клиника за анестезиологију и
интензивну терапију, [¶] ЗПМ – Институт за микробиологију, Београд

У раду је приказан први случај доказане некротизујуће фасциитиса узроковане стрептококом групе А у Југославији. Ради се болеснику старом 28 година, који се разболео из јуне здравља, са симптомима и знацима тешке инфективне синдрома и јаке бола у пределу десне пазушне јаме. Спроведена је парентерална антибиотска, суиститиуциона и суоперативна терапија уз радикалну хируршку ексцизију некротичних ткива до у здраво. Захваљујући рано постављеној дијагнози и благовремено примењеном агресивном лечењу код болесника није дошло до развоја стрептококног токсичког шок синдрома. Оптужиен је из Клинике као излечен два месеца након пријема.

К л ј у ч н е р е č и : fasciitis, nekrotizujući; dijagnoza; streptococcus pyogenes; antibiotici; hirurgija, operativne procedure; hiperbarička oksigenacija; lečenje, ishod.

Увод

Последњих десетак година у медицинској литератури широм света истиче се чињеница да је инциденца тешких мултисистемских обољења, изазваних инвазивним типом стрептокока групе А (СГА), у сталном порасту. Истовремено, због агресивне деструкције меких ткива (инфекција се шири док хирурзи раде), која је праћена шоком, мултиорганском дисфункцијом и високим mortalитетом од преко 50%, *flesh-eating bacteria* изазива узнемиреност болничког особља и привлачи велику пажњу популарних медија (1–7). Међу оболелима од некротизујућег фасциитиса (НФ), миозитиса и других болести узрокованих СГА у чијој клиничкој слици доминира стрептококни токсички шок синдром (СТШС), све више је деце и одраслих, претходно здравих индивидуа, нај-

чешће од 20 до 50 година старости (2–14). НФ је бактеријско обољење суперфицијалне фасције, које се карактерише рапидном прогресијом запаљења на кожу и поткожна мека ткива, брзим развојем септичког / токсичког шока, мултиорганске дисфункције и високим mortalитетом (15). Данас је познато да је већи број случајева ове болести узрокован полиморфном бактеријском флором, али и поред тога инвазивни типови СГА остају најважнији узрочници НФ, јер брзина којом могу индуковати локалну инфекцију, токсички шок, мултиорганску дисфункцију и смрт не може се упоредити ни са једним другим инфективним узрочником (2, 13–17).

У раду приказујемо болесника са некротизујућим фасциитисом узрокованим СГА, код кога је захваљујући брзо постављеној дијагнози и мултидисциплинарном терапијском приступу лечење било успешно.

Приказ болесника

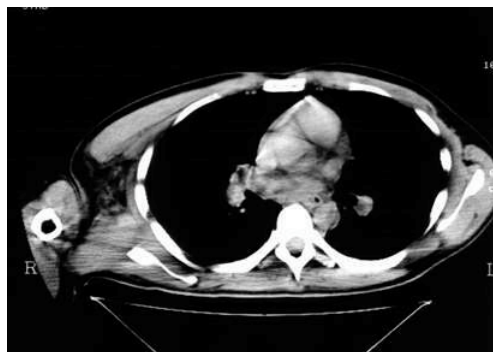
Болесник у животној доби од 28 година примљен је у Клинику за инфективне болести ВМА у тешком општем стању дана 10. фебруара 2001. године. Разболео се дан раније, из пуног здравља, после већег физичког напора, појавом дрхтавице, високе температуре, јаке главобоље, малаксалости, вртоглавице, мучнине, болова у трбуху, течних столица и болова у мишићима руку и ногу. Неколико сати касније осетио је јак бол у пределу десне стране грудног коша. Одраније има повишен крвни притисак и алергију на пеницилин. Приликом пријема је високофебрилан - $40,4^{\circ}\text{C}$, зажареног лица, дехидриран, узнемирен, конфузан са болном гримасом на лицу. Уочава се анталгични положај десне руке и ограничена активна и пасивна покретљивост у десном раменом зглобу. Постоји блага асиметрија грудног коша због отока у пределу десне пазушне јаме. Кожа над овом регијом је нормалних карактеристика, изразито болна на палпацију. Наредног дана јавља се еритем који се као и оток брзо шири према десној клавикули и низ десну страну грудног коша (слика 1). Респираторни покрети су због описаног бола редуковани, срчана фреквенца је 120/min, крвни притисак 160/90 mm Hg, затим 130/70 mm Hg. Постоји палпаторна осетљивост илеоцекално, спленомегалија, крустозна промена на кожи десног кажипрста и промена љубичасте боје (4×2 cm) на кожи десне подлактице.



Сл. 1 – Еритем и оток у пределу десне пазушне јаме код болесника са НФ узрокованим СГА

У лабораторијским налазима узетим у првих 36 сати по пријему SE је 55, еритроцити $3,76 \times 10^{12}/\text{l}$, хемоглобин 102 g/l, леукоцити $15,7 \times 10^9/\text{l}$, гранулоцити 94%, тромбоцити $95 \times 10^9/\text{l}$, гликемија 8,9 mmol/l, Na^+ 133 mmol/l, K^+ 3,2 mmol/l, креатинин 73 $\mu\text{mol/l}$, билирубин 24,3 $\mu\text{mol/l}$, AST 95 U/l, креатин киназа 825 U/l, затим 1 884 U/l, лактати 2,6 mmol/l, албумини 36 g/l, C реактивни протеин 422,0 mg/l, фибриноген 5,2 g/l, холестерол 2,9 mmol/l, антиромбин III 0,75 j, протромбинско време 0,63, фибрин деградациони производи > 40 g/l, активно РТТ 43, фактор V 0,63, фактор VII 0,44. Брисом ждрела изолована је сапрофитна флора, хемокултуре су биле стерилне, а антистрептолизински титар

200 јединица. Компјутеризованом томографијом регистрован је едем коже и поткожног масног ткива, уз едем и делимичну раслојеност мишића предела десне аксиле и латералног зида грудног коша без патолошких колекција течности и гаса (слика 2).



Сл. 2 – Компјутеризована томографија грудног коша код болесника са НФ узрокованим СГА

Одмах након пријема започета је парентерална антибиотска терапија (цефпиром 4 g, клиндамицин 2 400 mg, гентамицин 240 mg, метронидазол 1 500 mg на дан) уз надокнаду волумена течности, корекцију електролитног дисбаланса, примену имуноглобулина (10 g) и криопреципитата (56 j). Другог дана хоспитализације учињена је широка инцизија у пределу десне аксиле, а потом и радикална хируршка ексцизија, при чему је урађена некротомија до у здраво (РН налаз: *Inflamatio suppurativa et necrotica panniculi adiposi*). Спроведена је хипербаричка оксигенација и хипералиментација. Брисом оперативне ране и културом некротичног ткива узетог из аксиле изолован је β хемолитички СГА, а у терапију, уместо гентамицина и метронидазола, укључен је имипенем у дневној дози од 1 500 mg. И поред примењене терапије долази до ширења еритема на десну супраклавикуларну регију, где је магнетном резонанцом виђен оток и повећање интензитета сигнала коже, поткожног масног ткива и дисталног дела стерноклеидомастоидног мишића. Урађена је и друга радикална хируршка ексцизија некротичног ткива (слика 3), након чега болесник постаје афебрилан уз побољшање општег стања и заустављање даљег напредовања запаљења.



Сл. 3 – Радикална хируршка ексцизија некротичних ткива код болесника са НФ узрокованим СГА

Наредног дана долази до нормализације вредности креатин киназе и смањења вредности *C* реактивног протеина (38,7 mg/l), а седам дана касније анти-стрептолизински титар је негативан. Болесник је у првих 10 дана хоспитализације на телесној тежини изгубио 14 kg. Непуна два месеца од пријема отпуштен је из Клинике (слика 4).



Сл. 4 – Болесник са НФ узрокованим СГА пред отпуст из Клинике

Дискусија

Последњих неколико година у САД се годишње региструје преко 1 500 случајева НФ изазваног СГА, а све је чешћи и у земљама западне Европе и широм света. Сматра се да је пораст инциденце ове болести, као и СТПС рефлексација појаве и дисеминације сигурно вирусног М серотипа СГА у популацији која има мали преегзистирајући имунитет. Подаци из литературе указују да болест често остаје непрепозната, што може бити један од разлога зашто у домаћој литератури до сада није забележен нити један опис НФ узрокованог СГА (2, 4, 12, 14, 18–20). Обољење се јавља углавном спорадично, мада се описују и мање болничке епидемије (2, 6, 12, 14). Може се развити на било ком делу тела, најчешће на екстремитетима, док су друге локализације много ређе. Трауме коже, некад и минорне, често су улазна врата инфекције, што је највероватније био случај и код нашег болесника (14, 16, 21, 22).

Патогенеза болести везује се за факторе вирусности СГА, који припадају фамилији суперантигена: протеин М, стрептококни пирогени егзотоксини (СПЕ) и други екстрацелуларни производи, који убрзавају ширење инфекције. СПЕ имају бројне системске ефекте, који се остварују преко стимулације масивне продукције и ослобађања $TNF\ \alpha$, $IL-1\ \beta$, $IL-6$, али и других медијатора из моноцита и ткивних макрофага,

затим преко директног токсичног ефекта на ендотел крвних судова и активације Т хелијског одговора (23–25). Овако покренут синдром системског запаљењског одговора доводи до пораста температуре, деструкције меких ткива, развоја СТПС, синдрома мултиорганске дисфункције и често смрти.

НФ је једно од најозбиљнијих познатих обољења код људи, код кога некад због настале сепсе, брзог развоја шока и мултиорганске дисфункције смрт може наступити за 24–96 сати. Смртност прелази 50% и у значајној је зависности од времена постављања дијагнозе, која је због непрепознавања болести често закаснела. Болесници у раној фази НФ и поред минорних промена на кожи изгледају јако болесни. Иницијално се јавља велики, дифузни, нејасно ограничен оток коже и поткожног ткива, што је забележено и код нашег болесника. Бол у захваћеном делу региструје се у преко 85% случајева, веома је интензиван и често имитира друге болове (4, 12–15). Најкарактеристичнији клинички налаз у току НФ изазваног СГА је рана појава хипотензије, уз развој СТПС и дисфункције више органа и система. Удруженост НФ и СТПС је веома висока и креће се и до 100%. Промена менталног статуса, са развојем коме, као и хипотензија испод 90 mm Hg јавља се код 55% оболелих, адултни респираторни синдром код близу 60%, а акутна бубрежна инсуфицијенција код око 80% болесника и чешћи су него код других инфекција (2, 4, 12, 14). Код нашег болесника, који је имао тешку сепсу, у току неколико првих сати након пријема дошло је до развоја хипотензије, али се СТПС није развио захваљујући рано постављеној дијагнози и рано отпочетој адекватној терапији. Из истог разлога није дошло ни до развоја мултиорганске дисфункције, мада је при пријему забележена промена менталног статуса и поремећај коагулације.

Дијагноза НФ узрокованог СГА је превасходно клиничка. Висока температура, симптоми тешке инфекције и веома јак бол у захваћеној регији били су довољан разлог да се на самом пријему код нашег болесника посумња на НФ. Леукоцитоза са скретањем улево, хипонатријемична, хипоалбуминемична и пораст вредности креатин киназе, која корелира са тежином болести, додатно су оправдали нашу претпоставку и рани агресивни терапијски третман. С обзиром на то да бактеријемична није забележена, дијагнозу доказаног НФ поставили смо на основу изолације СГА из некрозом захваћених супкутанних меких ткива, а према важећим критеријумима (2, 14, 26). Компјутеризовану томографију користили смо ради искључења присуства гаса, а магнетну резонанцу ради прецизног дефинисања проширености запаљењског процеса (14, 27). Биопсија меких ткива и патохистолошка верификација НФ су веома важни за рано постављање дијагнозе и рани радикални хируршки третман, који су због агресивности НФ главни прогностички фактор (16, 28).

Савремени третман НФ је мултидисциплинаран, а успех лечења значајно зависи од његовог што ранијег започињања (2, 14). Правовремена примена антибиотика је есенцијална за пуни успех терапије. Због тога смо у старту, до постављања етиолошке дијагнозе, парентерално ординирали комбинацију антибиотика широког спектра дејства у високим дозама (15). Познавање патогенезе НФ и чињеница да тип специфична антитела према протеину М повећавају фагоцитозу СГА објашњавају значај примене имуноглобулина и криопреципитата код нашег болесника (29). Доказано је да радикална хируршка ексцизија некротичних ткива до у здраво, ради ограничавања даље некрозе фасције и супкутаног масног ткива, значајно повећава преживљавање болесника са НФ. С обзиром на то да

иницијални дебридман код приказаног болесника није зауставио напредовање деструкције меких ткива, процедура је поновљена након 36 сати. Слична искуства наводи и већи број других аутора (30). Примена хипербаричке оксигенације смањује потребу за понављаним хируршким дебридманима, па самим тим и смртност код оболелих од НФ (31).

У закључку можемо рећи да је НФ, узрокован инвазивним типом СГА, једно од најтежих познатих инфективних обољења код људи, које се све чешће јавља у целом свету. Његова појава и у нашој средини захтева од лекара добро познавање патогенезе и клиничке слике болести ради ране дијагнозе и раног започињања агресивног терапијског третмана, који су одлучујући фактори у успешном лечењу ове претешке болести.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Shwartz B, Facklam RR, Breiman RF.* Changing epidemiology of group A streptococcal infection in the USA. *Lancet* 1990; 336: 1167–71.
2. *Stevens DL.* Invasive group A streptococcus infections. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 2–14.
3. *Hoge CW, Shvartz B, Talkington DF, Breiman RF, MacNeill EM, Englender SJ.* The changing epidemiology of invasive group A streptococcal infections and emergence of streptococcal toxic shock-like syndrome. A retrospective population-based study. *JAMA* 1993; 269: 384–9.
4. *Chelsom J, Halstensen A, Haga T, Hoiby EA.* Necrotising fasciitis due to group A streptococci in western Norway: incidence and clinical features. *Lancet* 1994; 344: 1111–5.
5. *Cockerill FR, Thompson RL, Musser JM, Schlievert PM, Talbot J, Holley KE, et al.* Molecular, serological, and clinical features of 16 consecutive cases of invasive streptococcal disease. Southeastern Minnesota Streptococcal Working Group. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1448–58.
6. *Pini P.* Superbug stars in media-made epidemic. *Lancet* 1994; 343: 1376–7.
7. *Stevens DL.* The flesh-eating bacterium: what's next? *J Infect Dis* 1999; 179 Suppl 2: S366–74.
8. *Bucher A, Martin PR, Hoiby EA, Halstensen A, Odegaard A, Hellum KB, et al.* Spectrum of disease in bacteraemic patients during a *Streptococcus pyogenes* serotype M-1 epidemic in Norway in 1988. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 416–26.
9. *Wheeler MC, Roe MM, Kaplan EL, Shlievert PM, Todd JK.* Outbreak of group A streptococcus septicemia in children; Clinical, epidemiological and microbiological correlates. *JAMA* 1991; 266: 533–7.
10. *Stevens DL, Tanner MH, Winship J, Swarts R, Ries KM, Schlievert PM, Kaplan E.* Severe group A streptococcal infections associated with toxic shock-like syndrome end scarlet fever toxin A. *N Engl J Med* 1989; 321: 1–7.
11. *Cherchi GB, Kaplan EL, Schlievert PM, Bitti A, Orefici G.* First reported case of streptococcus pyogenes infection with toxic shock-like syndrome in Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 836–8.
12. *Sellers BJ, Woods ML, Morris SE, Caffle JR.* Necrotising group A streptococcal infectious associated with streptococcal toxic shock syndrome. *Am J Surg* 1996; 172: 523–8.
13. *Mikić D, Bojić I, Đokić M, Milanović M.* Streptokokni toksični šok sindrom – prikaz slučaja. *Vojnosanit Pregl* 2000; 57: 585–9.
14. *Kaul R, McGeer A, Low DE, Green K, Schwartz B.* Population-based surveillance for group A streptococcal necrotizing fasciitis: clinical features, prognostic indicators and microbiologic analysis of 77 cases. *Am J Med* 1997; 103: 18–24.
15. *Gorbach SL.* Necrotizing fasciitis. In: *Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR*, editoras. *Infectious diseases*. 2nd ed. Philadelphia, Pennsylvania: W. B. Saunders Company; 1998. p. 922–4.
16. *Giuliano A, Lewis F, Hadley F, Blaisdell FW.* Bacteriology of necrotizing fasciitis. *Am J Surg* 1977; 134: 52–6.
17. *Mikić D, Bojić I.* Nekrotizirajući fasciitis. *Vojnosanit Pregl* 2000; 57: 339–45.
18. *Jacson MA, Burry VF, Olson LC.* Multisystem group A beta-hemolytic streptococcal disease in children. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 783–8.
19. *Musser JM, Hauser AR, Kim MH, Schlievert PM, Nelson K, Selander RK.* *Streptococcus pyogenes* causing toxic-shock-like syndrome and other invasive diseases: Clonal diversity and pyrogenic exotoxin expression. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88: 2668–72.

20. *Cleary PP, Kaplan EL, Handley JP, Wlazlo A, Kim MH, Hauser AR, et al.* Clonal basis for resurgence of serious *Streptococcus pyogenes* disease in 1980s. *Lancet* 1992; 339: 518–21.
21. *Greinwald JH Jr, Wilson JF, Haggerty PG.* Peritonsillar abscess: an unlikely cause of necrotizing fasciitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 133–7.
22. *Wilson GJ, Talkington DF, Gruber W, Edviards K, Dermody TS.* Group A streptococcal necrotizing fasciitis following varicella in children: case reports and review. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1333–8.
23. *Schlievert PM.* Role of superantigens in disease. *J Infect Dis* 1993; 167: 997–1002.
24. *Norby-Teglund A, Pauksens K, Norgren M, Holm SE.* Correlation between serum TNF alfa and IL 6 levels and severity of group A streptococcal infectious. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 125–30.
25. *Stevens DL, Bryant AE, Hackett SP, Chang A, Peer G, Kosau S, et al.* Group A streptococcal bacteremia: the role of tumor necrosis factor in shock and organ failure. *J Infect Dis* 1996; 173: 619–26.
26. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and consensus Definition. The Working Group on Severe Streptococcal Infections. *JAMA* 1993; 269: 390–1.
27. *Saiag P, Breton CL, Pavlovic M, Fouchard N, Dolzant G, Bigot JM.* Magnetic resonance imaging in adults presenting with severe acute infectious cellulitis. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1150–8.
28. *Stamenkovic I, Lew D.* Early recognition of potentially fatal necrotizing fasciitis, the use of frozen-section biopsy. *N Eng J Med* 1984; 310: 1689–93.
29. *Barry W, Hudgins I, Donta SI, Pesanti EI.* Intravenous immunoglobulin therapy for toxic shock syndrome. *JAMA* 1992; 267: 3315–6.
30. *Bilton BD, Zibari GB, McMillan RW, Aultman DF, Dunn G, McDonald JC.* Aggressive surgical management of necrotizing fasciitis serves to decrease mortality: a retrospective study. *Am Surg.* 1998; 64: 397–401.
31. *Riseman JA, Zamboni WA, Curtis A, Graham DR, Konrad HR, Ross DS.* Hyperbaric oxygen therapy for necrotizing fasciitis reduces mortality and the need for debridements. *Surgery* 1990; 108: 847–50.

Рад је примљен 17. V 2001. год.

Abstract

Mikić D, Bojić I, Đokić M, Stanić V, Stepić V, Mićević D, Rudnjanin S, Radosavljević A, Mićić J, Tomanović B, Begović V, Popović S. *Vojnosanit Pregl* 2002; 59(2): 203–207.

NECROTIZING FASCIITIS CAUSED BY GROUP A STREPTOCOCCUS

The first case of the confirmed necrotizing fasciitis caused by Group A *Streptococcus* in Yugoslavia was presented. Male patient, aged 28, in good health, suddenly developed symptoms and signs of severe infective syndrome and intensive pain in the axillary region. Parenteral antibiotic, substitutional and supportive therapy was conducted along with the radical surgical excision of the necrotizing tissue. The patient did not develop streptococcal toxic shock syndrome thanks to the early established diagnosis and timely applied aggressive treatment. He was released from the hospital as completely cured two months after the admission.

Key words: fasciitis, necrotizing; diagnosis; streptococcus pyogenes; antibiotics; surgical procedures, operative; hyperbaric oxygenation; treatment outcome.