

Osteomyelitida os cuboideum u kojence způsobená toxikogenním zlatým stafylokokem

MUDr. Richard Retamoza¹, MUDr. Martin Gregora¹, PharmDr. Eva Šimečková²

¹Dětské oddělení, Nemocnice Strakonice, a. s.

²Mikrobiologické oddělení, Nemocnice Strakonice, a. s.

Osteomyelitida v dětském věku patří i dnes k obávaným onemocněním pro řadu potenciálních komplikací. Až polovina všech případů postihuje věkovou skupinu mladší 5 let. Nejčastějším původcem je *Staphylococcus aureus*. Celková tíže infekce závisí na imunologickém stavu jedince a na faktorech virulence etiologického agens. S průkazem některých specifických toxikogenních kmenů zlatého stafylokoka lze očekávat celkově těžší průběh nemoci. O to více je důležité časně a správné nastavení antibiotické terapie schopné potlačit produkci toxinů a zabránit jejich masivnímu vyplavení do cirkulace pacienta.

Klíčová slova: osteomyelitida, os cuboideum, *Staphylococcus aureus*, toxiny, seps.

Osteomyelitis of the cuboid bone in infant caused by toxicogenic golden staph

Even nowadays osteomyelitis in childhood poses a great threat due to its potential complications. Up to one-half of all cases affects group of children in the age under 5 years. The most common causal agent is *Staphylococcus aureus*. Total impact of the infection depends both on the immunological status of the individual and virulence factors of the etiologic agent. More severe course of the disease can be expected with the proof of some specific toxicogenic strains of the golden staph. The more early and right antibiotic therapy is important to suppress production of toxins and to prevent their massive release to the circulation of the patient.

Key words: osteomyelitis, cuboid bone, *Staphylococcus aureus*, toxins, seps.

Úvod

Osteomyelitida je infekční zánětlivé onemocnění kostí s incidencí 3–5 případů na 100 000 dětí ročně (1). Postihuje zejména věkovou kategorii novorozenců a kojenců. Až v 90 % je jejím původcem *Staphylococcus aureus* (2). Dle mechanismu vzniku rozlišujeme hematogenní osteomyelitidu a infekci vzniklou přestupem z fokusu přiléhajícího ke kosti. V prvním případě jsou nejčastěji postiženy metafýzy distálního a proximálního femuru, proximální tibie, distálního radia a humeru (3). Přestup bakterií z okolí bývá obvykle podmíněn infikovaným poraněním či abscesovým ložiskem v blízkosti skeletu (1).

Mezi faktory virulence zlatého stafylokoka patří mimo jiné superantigeny toxiny schopné přímé vazby na receptory T lymfocytů. Interagují tak s imunitním systémem bez předchozího zpracování antigeny prezentujícími buňkami (4). Výsledkem je rychlá nadprodukce zánětlivých cytokinů (aktivace až 3 000krát vyššího počtu specifických buněk) a nekontrolovaná imunitní reakce (5). Patří sem toxin syndromu toxického šoku (TSST-1) a enterotoxiny (4).

Kazuistika

S anamnézou 2denních febrilií a chudým klinickým nálezem byla na naše pracoviště odeslána praktickým lékařem 6týdenní dívka.

Šlo o donošené eutrofické dítě z třetí gravidity, plně kojené mateřským mlékem, toho času ještě neočkované. Jevilo se spavé a líné při krmení.

Během vstupního vyšetření upozornila přijímající lékařka na přítomnost edému a zarudnutí plosky pravé nohy. Rodiče negovali poranění či štípnutí hmyzem v této lokalitě, stejně tak možnou přítomnost nálezu v domácím prostředí. V iniciační laboratoři pacientky byly elevovány zánětlivé parametry (CRP 85 mg/l; PCT 0,67 µg/l; leukocyty $23,1 \times 10^9$; IT index 0,3), D dimery (1 693 µg/l), fibrinogen (5,48 g/l) a jaterní transaminázy (ALT 1,43 µkat/l, AST 1,1 µkat/l), přítomná lymfopenie. Močový nález nenavštěvoval probíhajícímu zánětu

v oblasti ledvin, RTG hrudníku a ultrazvuk břicha neodhalily patologické změny. Byla nabrána hemokultura, doplněn výtěr z krku, rekta, odběr moči na kultivaci a sérologie covidových protilátek (v diferenciální diagnostice uvažován PIMS-TS). Pacientku jsme s ohledem na ampicilinovou rezistenci kmene *Klebsiella pneumoniae* v moči nabrané do adhezivního sáčku v ambulantní péči zajistili intravenózně podávaným Axetinem.

K výraznému zhoršení zdravotního stavu došlo v nočních hodinách prvního dne hospitalizace. U pacientky se prohlubovala apatie, kožní změny (mramorování), přestala se hlásit ke krmení. Srdeční frekvence dosahovala hodnot 200/min, nejnižší krevní tlak byl 45/25 mmHg. Současně s celkovou alterací progredoval lokální nález na pravé noze (obrázek 1, 2). Došlo k výraznému zvětšení otoku a přesahu zarudnutí na laterální kotník, palpačně byla oblast značně proteplaná a bolestivá. Srovnávací RTG snímek

Obr. 1. Fotografie dokumentuje otok a zarudnutí planty pravé nohy



Obr. 2. Detail zobrazující přesah zánětu na laterální kotník vpravo



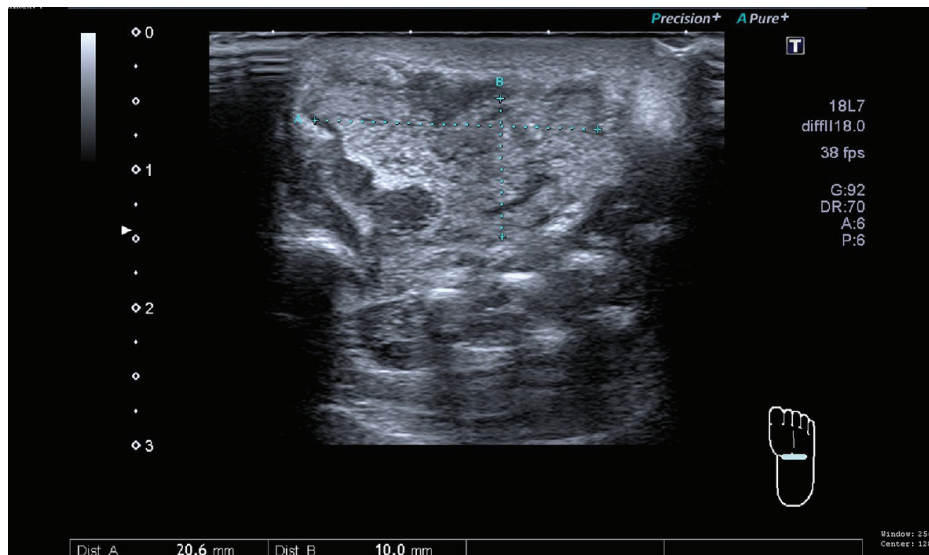
nohou neprokázal patologii na skeletu. Do terapie jsme zařadili intravenózně podávaný Gentamicin a byla navýšená dávka Axetinu. Na zvolenou terapii zareagovala pacientka s odstupem několika hodin poklesem srdeční akce a ústupem letargie.

Následujícího dne byl sdělen mikrobiologickou laboratoří výsledek odebrané hemokultury. Jednalo se o pozitivitu *Staphylococcus aureus* s dobrou citlivostí k Oxacilin. Tímto antibiotikem jsme proto nahradili cefalosporin II. generace. Kmen byl odeslán do Národní referenční laboratoře pro stafylokoky SZÚ a byla u něj potvrzena produkce TSST-1 a enterotoxinu C. Stejný toxigenní kmen se u dívky prokázal kultivačně i ve výtěru z krku a v moči. Dle konzultace mikrobiologického oddělení došlo ke změně terapie na dvojkombinaci antibiotik Oxacilin s Klindamycinem. Laboratorně byl zaznamenán další vzestup zánětlivých parametrů (CRP 147 mg/l). Vzhledem k nálezu v hemokultuře zmíněnému výše a klinické suspekci na probíhající osteomyelitidu v oblasti pravé nohy byla pacientka 4. den hospitalizace přeložena na JIP Pediatrické kliniky ve FN Motol. Výtěr z rekta, PCR test k průkazu covid-19 a sérologie covidových protilátek přinesly negativní výsledek.

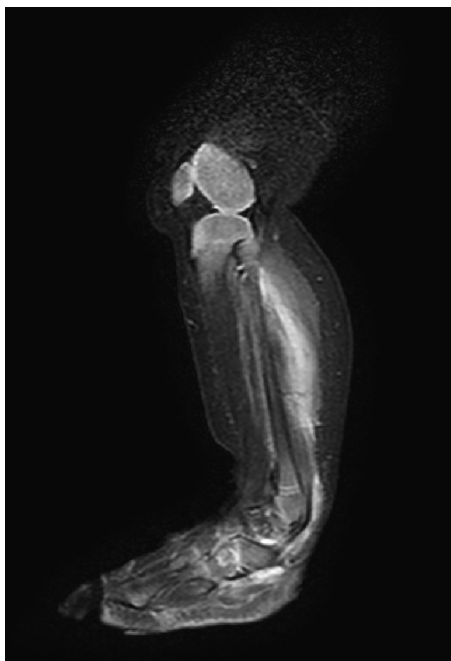
Na vyšším pracovišti bylo pokračováno v zavedené antibiotické terapii. Přes pokles zánětlivých parametrů se dále rozšiřoval otok v postižené lokalitě. Šestý den od počátku symptomů byl zhotoven kontrolní RTG snímek

pravé nohy s normálním nálezem na skeletu. Ultrazvukové vyšetření odhalilo patologickou kolekci tekutiny vpravo plantárně s následnou incizí a drenáží ložiska v celkové anestezii (obrázek 3). Pro narůstající pokles hemoglobinu (78 g/l) byla dívka jednou podána tranfuze erymasy. Proběhlo echokardiografické vyšetření bez nálezu vegetací na srdečních chlopních. Desátý den prokázalo zobrazení magnetickou rezonancí rozsáhlé signálové alterace v měkkých tkáních plantárně s výrazným přesahem do lýtkového kompartmentu (obrázek 4). Při druhém čtení snímků byla prvně vyslovena suspekce na osteomyelitické změny v oblasti os cuboideum. Infekce v kosti se potvrdila opakovanými ultrazvukovými vyšetřeními a šestnáctý den také třetím RTG snímkem pravé nohy. Dětským ortopedem byl doporučen konzervativní způsob léčby. Celkově byla ATB podávána cestou centrálního žilního katétru 26 dní, s následným přechodem na monoterapii Zinnatem v perorální formě (dalších 16 dní). Všechny ultrazvukové a ortopedické kontroly za hospitalizace probíhaly s příznivými nálezy. Před dimisí byla pacientka vyšetřena stran imunodeficitu. Odběry krve odhalily mírné snížení C3 složky komplemetu s normalizací při kontrolním vyšetření. Nález byl hodnocen jako pravděpodobná konzumpce při infektu. Ostatní parametry v humorální i buněčné složce měly normální hodnoty. Při poslední ortopedické ambulantní kontrole byla popsána volná hybnost přednoží bez defigurace a známek zánětu.

Obr. 3. Na ultrazvukovém snímku je zachycena patologická kolekce tekutiny v oblasti pravé planty, echogenní a zrnité struktury, velikosti 20 × 10 mm. Diferenciálně diagnosticky abscesové ložisko



Obr. 4. Vyšetření magnetickou rezonancí prokazující rozsáhlé signálové alterace v měkkých tkáních pravé nohy plantárně, dále s rozsáhlým postižením zadního kompartmentu lýtkových svalů flegmonózního charakteru bez známek restrikce difuze. Signálové alterace v os cuboideum. T-2 vážený obraz



Diskuze

Ve snaze objasnit patogenезi onemocnění byl ve spolupráci Mikrobiologického oddělení strakonické nemocnice a praktického lékaře pacientky doplněn screening nosičství zlatého stafylokoka v její rodině. V nosohltanu obou starších sourozenců a u bratra také v ložisku folikulitidy na bradě se prokázal TSST1 a enterotoxin C produkující kmen. Sestra byla také nosič-

kou MRSA bez produkce toxinů (pozitivita v krku). Přes tyto nálezy jsme nedospěli ke spolehlivému vysvětlení o vzniku infekce. Nabízí se možnost jejího zanesení do kosti přes podkoží (nepozorované poranění či škrábnutí, líbání nohou kojence, sekrety na rukou apod.). Zvažována byla spojitost s odběrem tzv. suché kapky krve na screening dědičných metabolických vad (6). Ten byl dle zdravotní dokumentace proveden z pravé paty. Nepravděpodobné je však nezhojení odběrové rány do 6 týdnů věku, stejně tak i výskyt této komplikace u zdravého, plně kojeného dítěte bez imunodeficitu. Nutno uvažovat také nad možností hematogenního přenosu vzhledem k potvrzení kmene v krku u samotné pacientky (7). Zajímavým faktem je, že přes toho času aktivní dermatitidu s pustulózními lézemi na zádech matky dítěte se v jejím obsahu ani ve stěrech z kůže včetně bradavek přítomnost toxikogenního kmene nepotvrdila, v hnisu byl přítomen pouze toxin negativní *Staphylococcus aureus*. Otec pacientky byl stran nosičství zlatého stafylokoka jediným negativním členem domácnosti.

Závěr

U dítěte s horečkou, bolestí končetiny či lokálními známkami zánětu v oblasti skeletu je vždy nutno pomýšlet na akutní osteomyelitidu s cílem včasného zahájení antibiotické terapie (8). Klíčovou roli v průkazu etiologického agens má správný odběr hemokultury.

Negativita prostého RTG snímku v iniciálních fázích nevylučuje přítomnost kostní infekce, první změny bývají patrné za 1–3 týdny od počátku symptomů (9). Smyslem jeho provedení v počátku onemocnění je vyloučení jiných patologií, jako jsou zlomeniny či kostní tumory. Magnetická rezonance je metodou volby v průkazu osteomyelitických změn a má přednost před doplněním kostní scintigrafie vzhledem k vysoké senzitivitě a specifitě (1). Prognóza časně a adekvátně léčeného onemocnění je příznivá.

Stojí za zapamatování

- Asi 10 % kmenů *Staphylococcus aureus* produkuje TSST-1, přibližně 50 % všech kmenů pak tvoří některý z typů enterotoxinů (10).
- Terapii infekcí vyvolaných toxikogenními kmeny zlatého stafylokoka je dle zkušeností vhodné zahájit antibiotiky schopnými inhibovat proteosyntézu bakteriálních toxinů a zabránit tak cytokinové bouři způsobené jejich přímou vazbou na receptory T lymfocytů. V případě osteomyelitidy je nejčastěji používaný Klindamycin (11).

Poděkování patří Pediatrické klinice FN Motol za poskytnutí obrazové a zdravotní dokumentace, Mikrobiologickému oddělení Nemocnice Strakonice, a. s., a MUDr. Ivaně Vaňatové za spolupráci při tvorbě článku a iniciativu v uskutečnění mikrobiologického screeningu v rodině pacientky.

LITERATURA

1. Fencel F. Osteomyelitidy v dětském věku. *Vox Pediatrice*. 2013;13(8):14-17.
2. Hladík M. Osteomyelitida u dětí – diagnostický a terapeutický problém s otevřenou prognózou. *Vox Pediatrice*. 2013;13(8):18-20.
3. Kamíněk P, Gallo J, Mihál V. Problematika osteomyelitidy dětského věku. *Pediatr. pro Praxi*. 2002;4:186-189.
4. Karamonová L, Holubová B, Jelínková A, et al. Stafylokokové enterotoxiny – superantigeny schopné ošálit imunitní systém. *Chemické Listy*. 2019;113(11):668-674.
5. Tyll T, Bílková M, Reyinová A, et al. Syndrom toxického šoku. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie* [online]. Praha: ČLS JEP, 1994 [cit. 10-10-2021]. Dostupné z: [http://pro-](http://pro-lekare.cz/casopisy/epidemiologie/2015-4/syndrom-toxickeho-soku-57180)

- lekar.cz/casopisy/epidemiologie/2015-4/syndrom-toxickeho-soku-57180.
6. David J, Chrastina P, Pešková K, et al. Epidemiology of rare diseases detected by newborn screening in the Czech Republic. *Central European Journal of Public Health*. 2019;27(2):153-159.
7. Willegger M, Kolb A, Windhager R. Akute hämatogene Osteomyelitis im Wachstumsalter: Diagnostischer Algorithmus und Handlungsstrategien [Acute haematogenous osteomyelitis in children: Diagnostic algorithm and treatment strategies]. *Orthopäde*. 2017;46(6):541-556. German. Doi: 10.1007/s00132-017-3431-5. PMID: 28534215.
8. Fráňová J. Septická artritida a osteomyelitida. In: Doležalová P, Dallos T, et al. *Dětská revmatologie v praxi*. Praha: Mladá fronta a.s. 2019;120-141.
9. Rejtar P. Radiologická diagnostika osteomyelitidy. *VOX Pediatrice*. 2013;13(8):21-22.
10. Petráš P, Kekláková J, Hutníková R. Stafylokokový syndrom toxického šoku v České republice za 36 let sledování v NRL pro stafylokoky CEM SZÚ. *Zprávy centra epidemiologie a mikrobiologie*. 2019;28(10):404-408.
11. Campbell A, Dotel R, Blyth C, et al. Adjunctive protein synthesis inhibitor antibiotics for toxin suppression in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic appraisal. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [online]. Oxford: Oxford University Press [cit. 11-10-2021]. Dostupné z: <https://academic.oup.com/jac/article/74/1/1/5126432>.