

Aleksandra Kundera, Aleksandra Jagielak,  
Anna Mierzejewska, Agata Wawrzyniak, Bolesław Kalicki

Received: 19.07.2017  
Accepted: 04.09.2017  
Published: 29.09.2017

## Zakażenie *Streptococcus pyogenes* jako czynnik etiologiczny płamicy Schönleina–Henocha

### *Streptococcus pyogenes* as the aetiological agent of Henoch–Schönlein purpura

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Centralny Szpital Kliniczny MON, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska. Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Bolesław Kalicki  
Adres do korespondencji: Bolesław Kalicki, Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Centralny Szpital Kliniczny MON, Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel.: +48 22 681 72 36, faks: +48 22 681 67 63

Department of Paediatrics, Paediatric Nephrology and Allergology, Central Clinical Hospital of the Ministry of Defence, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland.  
Head of the Department: Associate Professor Bolesław Kalicki, MD, PhD  
Correspondence: Bolesław Kalicki, Department of Paediatrics, Paediatric Nephrology and Allergology, Central Clinical Hospital of the Ministry of Defence, Military Institute of Medicine, Szaserów 128, 04-141 Warsaw, Poland, tel.: +48 22 681 72 36, fax: +48 22 681 67 63

#### Streszczenie

Płamica Schönleina–Henocha jest schorzeniem ogólnoustrojowym występującym głównie u dzieci w wieku szkolnym. Charakteryzuje się leukocytoklastycznym zapaleniem drobnych naczyń z odkładaniem się kompleksów immunologicznych zawierających IgA w naczyniach skóry, przewodu pokarmowego, stawów oraz nerek. Jednoznaczna przyczyna choroby nadal nie została ustalona, do potencjalnych czynników etiologicznych zalicza się czynniki zakaźne, leki, czynniki fizyczne, alergeny czy antygeny nowotworowe. Wśród czynników infekcyjnych mogących wywołać chorobę znajduje się również *Streptococcus pyogenes* odpowiedzialny za bakteryjne zapalenie gardła. Przebieg choroby jest zazwyczaj łagodny i samoograniczający się, w tych przypadkach stosowane jest jedynie leczenie objawowe. Jednak u części chorych może dochodzić do zajęcia nerek, przewodu pokarmowego oraz stawów i pacjenci ci mogą wymagać zintensyfikowanego leczenia. W przypadku wystąpienia nefropatii, znacznej bolesności i ograniczenia ruchomości stawów, jak również objawów z przewodu pokarmowego stosowane są głównie glikokortykosteroidy. Podejmuje się także próby leczenia cyklosporyną A, azatiopryną, metotreksatem, cyklofosfamidem oraz plazmaferezami. W celu zmniejszenia białkomoczu i kontroli ciśnienia tętniczego krwi stosowane są inhibitory ACE. W pracy przedstawiono opisy choroby dwójki dzieci, u których kilka tygodni po zakażeniu układu oddechowego wystąpiła płamica Schönleina–Henocha. Diagnostyka ukierunkowana na poszukiwanie czynnika etiologicznego w obu przypadkach wykazała wysokie miano ASO, co było związane z zakażeniem *Streptococcus pyogenes*. Po zastosowaniu leczenia przyczynowego antybiotykiem obserwowano ustąpienie objawów płamicy Schönleina–Henocha.

**Słowa kluczowe:** płamica Schönleina–Henocha, *Streptococcus pyogenes*, zapalenie naczyń, zakażenie górnych dróg oddechowych, diagnostyka

#### Abstract

Henoch–Schönlein purpura is a systemic disease mainly affecting school age children. It is characterised by leukocytoclastic small-vessel vasculitis with the deposition of IgA-containing immune complexes in cutaneous, gastrointestinal, articular and renal vessels. Although the cause is still unknown, potential aetiological factors include infectious agents, drugs, exposure to physical factors, allergens or tumour antigens. *Streptococcus pyogenes* responsible for bacterial pharyngitis is one of the infectious agents that can cause Henoch–Schönlein purpura. The disease is generally mild and self-limiting. Usually, only symptomatic treatment is used. However, renal, gastrointestinal and articular involvement may occur in some cases, which may require intensified treatment. Glucocorticoids are usually used in the case of nephropathy, severe pain and limited mobility of the joints as well as gastrointestinal symptoms. There are also attempts with cyclosporine A, azathioprine, methotrexate, cyclophosphamide, and plasmapheresis. ACE inhibitors are also used to reduce proteinuria and control blood pressure. The paper presents two paediatric cases of Henoch–Schönlein purpura developing within a few weeks following upper respiratory infection. Diagnosis in search of the aetiological factor showed elevated ASO titres and confirmed *Streptococcus pyogenes* infection in both cases. Regression of symptoms was observed after causal treatment with antibiotic.

**Keywords:** Henoch–Schönlein purpura, *Streptococcus pyogenes*, vasculitis, upper respiratory infection, diagnosis

**P**lamica Schönleina–Henocha (PSH) jest najczęstszym układowym zapaleniem naczyń krwionośnych obserwowanym u dzieci<sup>(1,2)</sup>. Charakteryzuje się leukocytoklastycznym zapaleniem drobnych naczyń z odkładaniem się kompleksów immunologicznych zawierających IgA w drobnych naczyniach krwionośnych skóry, przewodu pokarmowego, stawów oraz nerek, bez współwystępującej trombocytopenii<sup>(3)</sup>. Schönlein jako pierwszy, w 1837 roku, opisał triadę objawów: plamistą wysypkę, zapalenie stawów oraz zaburzenia w osadzie moczu. Kilka lat później, w 1874 roku, Henoch przedstawił opis współistnienia plamicy, bólu brzucha wraz z krwistą biegunką oraz proteinurią<sup>(4,5)</sup>.

Roczne zachorowanie szacuje się na 13,5 przypadku na 100 000 dzieci w wieku szkolnym; częściej chorują chłopcy<sup>(6–8)</sup>. Szczyt zachorowań obserwuje się w 5.–7. roku życia, choć objawy PSH opisywano też u niemowląt<sup>(9,10)</sup>. Częstość zachorowań wzrasta w okresie jesienno-zimowym, z ewidentną koincydencją z występującym w tym czasie szczytem zakażeń wirusowych<sup>(3,4,6)</sup>. Dotychczasowe obserwacje wskazują, że choroba jest częstsza u rasy kaukaskiej<sup>(11)</sup>. Początek jest zazwyczaj nagły, w większości przypadków PSH po kilku tygodniach ustępuje samoistnie, choć u co trzeciego dziecka może dochodzić do nawrotu<sup>(1,6,8)</sup>.

PSH jest schorzeniem o podłożu autoimmunologicznym<sup>(4)</sup>. Przyczyną jest nieprawidłowa reakcja zapalna wywołana przez odpowiedź układu odpornościowego na różne bodźce antygenowe, m.in. bakterie, wirusy lub pasożyty. Istotną rolę w patogeniezie choroby odgrywa zaburzona glikozylacja immunoglobuliny w podklasie A1. Zmiana konfiguracji cząsteczki skutkuje utratą łączenia z receptorem glikoproteinowym w wątrobie. W konsekwencji dochodzi do zmniejszenia klirensu wątrobowego IgA1 i odkładania białek w postaci złogów w ścianach naczyń i mezangium nerek, u części pacjentów obserwuje się podwyższone stężenie IgA w surowicy. Część badań wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia choroby wśród osób z tej samej rodziny, a więc na uwarunkowanie genetyczne. U pacjentów z PSH częściej obserwowano występowanie antygenu HLA-DRB01 i HLA-B35, a rzadziej HLA-DRB07<sup>(4)</sup>. Rzut choroby w 30–50% przypadków poprzedzony jest infekcją górnych dróg oddechowych<sup>(6,12)</sup>. Czynnikiem sprawczym mogą być również ugryzienia owadów, szczepienia, leki oraz niektóre antygeny pokarmowe<sup>(1)</sup>. Główne patogeny związane z występowaniem PSH przedstawiono w tab. 1<sup>(1,3)</sup>. Rozpoznanie ustalane jest najczęściej na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego i w przypadku typowych objawów nie sprawia trudności. Nie ma specyficznego badania potwierdzającego diagnozę. Przeprowadzane badania i testy mają na celu wykluczenie innych rozpoznań. W 2010 roku opublikowano kryteria EULAR/PRINTO/PRES (European League Against Rheumatism/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/Paediatric Rheumatology European Society) (tab. 2). Zgodnie z tymi rekomendacjami rozpoznanie ustala się w oparciu o spełnienie koniecznego kryterium pierwszego (skórnego)

**H**enoch–Schönlein purpura (HSP) is the most common systemic vasculitis in children<sup>(1,2)</sup>. It is characterised by leukocytoclastic small-vessel vasculitis with the deposition of IgA-containing immune complexes in small cutaneous, gastrointestinal, articular and renal vessels, in the absence of coexisting thrombocytopenia<sup>(3)</sup>. Schönlein was first to describe a triad of purpuric rash, arthritis, and abnormalities of the urinary sediment in 1837. A few years later, in 1874, Henoch described the coexistence of purpura, abdominal pain with bloody diarrhoea and proteinuria<sup>(4,5)</sup>.

The annual incidence is estimated at 13.5 cases per 100,000 school-age children, with a male predominance<sup>(6–8)</sup>. Although the peak incidence is observed at 5 to 7 years of age, HSP symptoms have also been reported in infants<sup>(9,10)</sup>. The disease is more common in autumn and winter, with evident coincidence with the peak incidence of viral infections observed during that period<sup>(3,4,6)</sup>. Current observations indicate that the disease is more common in Caucasians<sup>(11)</sup>. The onset is usually sudden and the disease resolves spontaneously after a few weeks in most cases, however, recurrence may be observed in one out of three children<sup>(1,6,8)</sup>.

HSP is an autoimmune disease<sup>(4)</sup>. It is caused by an abnormal immune response to different antigens, such as bacteria, viruses or parasites, which results in inflammation. Glycosylation of immunoglobulin A1 (IgA1) plays a major role in the pathogenesis of the disease. Modification of molecule configuration results in the loss of connection with hepatic glycoprotein receptor. As a consequence, reduced hepatic clearance of IgA1 as well as protein deposition in vessel walls and renal mesangium occurs; elevated serum IgA is observed in some patients. Some studies indicate an increased risk of the disease among people from the same family, and thus its genetic aetiology. HLA-DRB01 and HLA-B35 antigens as well as, although less frequently, HLA-DRB07 antigen are more common in HSP patients<sup>(4)</sup>. The disease is preceded by upper respiratory infection in 30–50% of cases<sup>(6,12)</sup>. Causative factors may also include insect bites, vaccination, medications and some food antigens<sup>(1)</sup>. The main pathogens associated with HSP are listed in Tab. 1<sup>(1,3)</sup>.

Diagnosis is usually based on the characteristic clinical picture and causes no difficulty in the case of typical symptoms. There is no specific testing to confirm the diagnosis. Diagnostic tests are performed to exclude other possibilities. In 2010, EULAR/PRINTO/PRES (European League Against Rheumatism/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/Paediatric Rheumatology European Society) criteria for HSP were introduced (Tab. 2). According to these recommendations, the diagnosis is based on the mandatory criterion (cutaneous) plus at least one of four additional criteria<sup>(1,5–7)</sup>. Renal symptoms affect about 20–60% of HSP children – usually isolated haematuria or coexisting proteinuria are observed.

In doubtful cases, biopsy of the skin is recommended to reveal leukocytoclastic vasculitis with IgA immune complex deposits in the vessel walls.

Kategoria <i>Category</i>	Czynnik etiologiczny <i>Aetiological factor</i>
Bakterie <i>Bacteria</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i> β-hemolizujący grupy A, <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Bartonella henselae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> Group A β-haemolytic <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Bartonella henselae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>Campylobacter jejuni</i>
Wirusy <i>Viruses</i>	Parwovirus B19, HBV, HAV, HCV, VZV, HIV, CMV, wirus różyczki, wirus świnki <i>Parvovirus B19</i> , <i>HBV</i> , <i>HAV</i> , <i>HCV</i> , <i>VZV</i> , <i>HIV</i> , <i>CMV</i> , <i>rubella virus</i> , <i>mumps virus</i>
Pasożyty <i>Parasites</i>	<i>Toxocara canis</i> , <i>Giardia intestinalis</i> , <i>Trichomonas hominis</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Toxocara canis</i> , <i>Giardia intestinalis</i> , <i>Trichomonas hominis</i> , <i>Entamoeba histolytica</i>
Leki <i>Medications</i>	Tiazydy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory ACE, ranitydyna, wankomycyna, cefuroksym <i>Thiazides</i> , <i>non-steroidal anti-inflammatory drugs</i> , <i>ACE inhibitors</i> , <i>ranitidine</i> , <i>vancomycin</i> , <i>cefuroxime</i>
Inne <i>Other</i>	Ekspozycja na zimno, użądlenia owadów, alergia pokarmowa, antygeny nowotworowe <i>Exposure to cold</i> , <i>insect bites</i> , <i>food allergy</i> , <i>cancer antigens</i>

Tab. 1. Główne potencjalne czynniki wywołujące PSH<sup>(1,3)</sup>Tab. 1. The main potential factors causing HSP<sup>(1,3)</sup>

i minimum jednego z kolejnych czterech kryteriów<sup>(1,5-7)</sup>. Objawy ze strony nerek występują u około 20–60% dzieci z PSH – głównie stwierdza się izolowany krwinkomocz lub towarzyszący białkomocz.

W wątpliwych przypadkach zaleca się wykonanie biopsji skóry – badanie to uwidacznia leukocytoklastyczne zapalenie naczyń wraz ze złogami kompleksów immunologicznych IgA w ścianach naczyń.

W PSH nie ma, jak dotąd, jasno określonych standardów terapeutycznych. Większość pacjentów z łagodną, samoograniczającą się postacią choroby nie wymaga hospitalizacji. W przypadku stwierdzenia czynnego ogniska zakażenia leczenie uzależnione jest od czynnika etiologicznego. W ostrym okresie objawów chorobowych zaleca się spoczynkowy tryb życia, przeciwwskazany jest wysiłek fizyczny, zwłaszcza przy zajęciu stawów. Postać skórna najczęściej nie wymaga stosowania glikokortykosteroidów. W przypadku zajęcia stawów przebiegającego ze znaczną bolesnością i ograniczeniem ich ruchomości oraz przy wystąpieniu objawów z przewodu

There are no clearly defined therapeutic standards for HSP. Most patients with mild, self-limiting disease do not require hospital stay. If active focal infection is found, the treatment depends on the aetiological factor. Rest and avoiding physical exercise (particularly in articular involvement) are recommended in the acute phase of symptoms. The cutaneous form usually requires no corticosteroids. Short-term corticosteroid therapy is usually initiated in articular involvement with severe pain and limited joint mobility as well as gastrointestinal symptoms, such as abdominal pain or bleeding. Nephropathic HSP may require immunosuppressive therapy, e.g. corticosteroids, cyclosporine A, azathioprine, cyclophosphamide. So far, early steroid therapy to prevent nephropathy has not been confirmed in studies<sup>(13-15)</sup>. Plasmapheresis may be useful in the early stages of the disease<sup>(3,7,16)</sup>. ACE inhibitors are administered to reduce proteinuria and ensure blood pressure control. Although corticosteroids reduce abdominal and articular pain, they do not prevent recurrence<sup>(15,17)</sup>. Previous clinical studies did not provide unequivocal evidence for the

Kryterium <i>Criterion</i>	Opis <i>Description</i>	Czułość (%) <i>Sensitivity (%)</i>	Swoistość (%) <i>Specificity (%)</i>
1. Wysypka plamista (kryterium konieczne) <i>1. Macular rash (mandatory criterion)</i>	Wysypka plamista (zwykle wyczuwalna palpacyjnie) i w skupiskach lub wybroczyny, przeważnie na kończynach dolnych, niezwiązane z trombocytopenią <i>Macular rash (usually palpable) presenting as clusters or petechiae, usually on the lower limbs, non-thrombocytopenic</i>	89	86
2. Bóle brzucha <i>2. Abdominal pain</i>	Rozlany kolkowy ból brzucha o ostrym początku, może obejmować wgnębienie i krwawienie żołądkowo-jelitowe <i>Diffuse, colic abdominal pain with acute onset, which may involve intussusception and gastrointestinal bleeding</i>	61	64
3. Histopatologia <i>3. Histopathology</i>	Typowe leukocytoklastyczne zapalenie naczyń z obecnością złogów, głównie IgA lub rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek z odkładaniem złogów IgA <i>Typical leukocytoclastic vasculitis with deposits, mainly IgA deposits, or proliferative glomerulonephritis with IgA deposits</i>	93	89
4. Zapalenie lub bóle stawów <i>4. Arthritis or joint pain</i>	Zapalenie stawu o ostrym początku definiowane jako obrzęk stawu lub bóle stawu z ograniczeniem ruchomości <i>Acute-onset arthritis defined as joint oedema or pain with limited mobility</i>	78	42
5. Zajęcie nerek <i>5. Renal involvement</i>	Proteinuria >0,3 g/24 h lub >3 mmol/mg wskaźnika albumina/kreatynina w porannej zbiórce moczu, krwiomocz >5 wpw. <i>Proteinuria &gt;0.3 g/24 hrs or &gt;3 mmol/mg of albumin:creatinine ratio in morning urine collection, haematuria &gt;5 in the field of vision</i>	33	70

Tab. 2. Kryteria EULAR/PRINTO/PRES z 2010 roku w rozpoznaniu PSH<sup>(1,5-7)</sup>Tab. 2. The 2010 EULAR/PRINTO/PRES criteria for HSP diagnosis<sup>(1,5-7)</sup>

pokarmowego, takich jak ból czy krwawienie, zwykle na krótki okres włączane są glikokortykosteroidy. Postać choroby przebiegająca z nefropatią może wymagać wprowadzenia leczenia immunosupresyjnego, m.in. glikokortykosteroidów, cyklosporyny A, azatiopryny, cyklofosfamidu. Wczesna sterydoterapia jako element zapobiegający nefropatii jak dotąd nie znalazła potwierdzenia w badaniach<sup>(13–15)</sup>. Korzystne mogą okazać się plazmaferezy zastosowane w początkowym okresie choroby<sup>(3,7,16)</sup>. Aby zmniejszyć białkomocz i zapewnić kontrolę ciśnienia tętniczego krwi, podaje się inhibitory ACE. Glikokortykosteroidy zmniejszają dolegliwości bólowe brzucha i stawów, choć nie chronią przed nawrotami choroby<sup>(15,17)</sup>. Dotychczasowe badania kliniczne nie dostarczyły jednoznacznych danych wskazujących na istnienie leczenia, które skracałoby czas trwania choroby i zapobiegało jej nawrotom.

### STREPTOCOCCUS PYOGENES A PSH

Związek pomiędzy wcześniejszym zakażeniem streptokokiem  $\beta$ -hemolizującym z grupy A a PSH opisał Douglas Gairdner w 1948 roku. U części jego pacjentów występowały również objawy gorączki reumatycznej<sup>(1,18,19)</sup>.

existence of treatment reducing disease duration and preventing recurrence.

### STREPTOCOCCUS PYOGENES AND HSP

The relationship between previous infection with  $\beta$ -haemolytic *Streptococcus* A and HSP was described by Douglas Gairdner in 1948. The author also observed the symptoms of rheumatic fever in some of his patients<sup>(1,18,19)</sup>. *Streptococcus pyogenes* (group A *Streptococcus*, GAS) is an aetiological factor in about 90% of bacterial pharyngitis and tonsillitis cases (streptococcal pharyngitis). Usually, humans are the source and the reservoir of infection, which is spread by droplet or direct contact transmission. The highest incidence is observed during autumn and winter. Patients usually complain of severe sore throat, pain during swallowing, usually of sudden onset. Centor score (Tab. 3) is used to estimate the probability of GAS infection<sup>(20–22)</sup>.

Correct diagnosis is important due to the possible infection complications, especially those with late onset. Parapharyngeal abscess, purulent cervical lymphadenopathy, purulent otitis media and/or mastoiditis and purulent paranasal sinusitis may occur at early stages of the disease.

Skala Centora w modyfikacji Mclsaaca <i>Mclsaac-modified Centor score</i>	
Objaw/cecha <i>Symptom/characteristic</i>	Liczba punktów <i>Score</i>
Temperatura ciała >38°C <i>Body temperature &gt;38°C</i>	1
Nie występuje kaszel <i>No cough</i>	1
Powiększone węzły chłonne szyjne przednie <i>Enlarged anterior cervical lymph nodes</i>	1
Wysięk na migdałkach i ich obrzęk <i>Tonsillar exudate and oedema</i>	1
Wiek 3–14 lat <i>Age 3–14 years</i>	1
Wiek 15–44 lata <i>Age 15–44 years</i>	0
Wiek >45 lat <i>Age &gt;45 years</i>	-1
Zalecane postępowanie w zależności od sumy punktów <i>Recommended management depending on the score</i>	
Suma punktów <i>Total score</i>	Zalecane postępowanie <i>Recommended management</i>
0–1	Leczenie objawowe, diagnostyka bakteriologiczna niepotrzebna <i>Symptomatic treatment, diagnostic bacteriology not necessary</i>
2–3	Szybki test na obecność antygenu GAS lub posiew z gardła; decyzja o leczeniu zależnie od wyniku <i>Rapid GAS antigen test or pharyngeal culture; the choice of therapy depends on the findings</i>
4	Objawy nasilone – zlecę antybiotyk <i>Severe symptoms – antibiotic therapy</i> Objawy łagodne – szybki test na obecność antygenu GAS lub posiew z gardła; decyzja o leczeniu zależnie od wyniku <i>Mild symptoms – rapid GAS antigen test or pharyngeal culture; the choice of therapy depends on the findings</i>

Tab. 3. Skala Centora w modyfikacji Mclsaaca w rozpoznaniu zakażenia *Streptococcus pyogenes*<sup>(20–22)</sup>

Tab. 3. *Mclsaac-modified Centor score* in the diagnosis of *Streptococcus pyogenes* infection<sup>(20–22)</sup>

*Streptococcus pyogenes* (group A *Streptococcus*, GAS) jest czynnikiem etiologicznym około 90% przypadków bakteryjnego zapalenia gardła i migdałków (angina paciorkowcowa). Źródłem i rezerwuarem zakażenia jest najczęściej człowiek, do zakażenia dochodzi drogą kropelkową lub przez bezpośredni kontakt. Największą zapadalność odnotowuje się w okresie jesienno-zimowym. Pacjent skarży się głównie na silny ból gardła i ból podczas połykania, zazwyczaj o nagłym początku. W celu oceny prawdopodobieństwa zakażenia GAS stosuje się skalę Centora przedstawioną w tab. 3<sup>(20–22)</sup>.

Właściwe rozpoznanie choroby jest istotne, biorąc pod uwagę możliwe, szczególnie późne, powikłania zakażenia. We wczesnym okresie choroby może dojść do rozwoju ropnia okołogardłowego, ropnego zapalenia węzłów chłonnych szyjnych, ropnego zapalenia ucha środkowego i/lub wyrostka sutkowatego, ropnego zapalenia zatok przynosowych. Szczególnie niebezpieczne są obserwowane późne powikłania zakażenia *Streptococcus pyogenes* – gorączka reumatyczna i ostre kłębuszkowe zapalenie nerek. U części chorych mogą rozwinąć się bakteriemia, zapalenie płuc, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych<sup>(23)</sup>.

Zgodnie z opublikowanymi w 2016 roku przez zespół ekspertów rekomendacjami postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego w leczeniu ostrego zapalenia gardła i migdałków wywołanego przez *Streptococcus pyogenes* należy zastosować fenoksymetylopenicylinę doustnie lub benzylopenicylinę benzatynową domięśniowo. W leczeniu skorygowanym wymienia się cefadroksyl lub cefaleksynę, a w przypadku występowania objawów nadwrażliwości natychmiastowej na β-laktamy –makrolidy<sup>(24)</sup>.

## OPIS PRZYPADKU NR 1

Niespełna trzyletni chłopiec (nr historii choroby 2016-81585) w trakcie leczenia zapalenia płuc został przyjęty do Kliniki z podejrzeniem PSH.

U chłopca trzy tygodnie wcześniej wystąpiło zapalenie gardła z gorączką do 39°C i drobnogrudkową wysypką z następowym łuszczeniem skóry na opuszkach palców, leczonym objawowo. Po dwóch tygodniach od początku choroby pojawił się kaszel, który nasilił się trzy dni przed przyjęciem; obserwowano duszność. Ambulatoryjnie wykonano badanie radiologiczne klatki piersiowej – rozpoznano zapalenie oskrzeli, płuc; do leczenia włączono amoksylinyę oraz nebulizację budesonidem i fenoterolem z bromkiem ipratropium. Po trzech dniach do objawów dołączyły wysypka zlokalizowana na skórze podudzi i wokół prącia, a także obrzęk moszny i bolesny obrzęk stawu kolanowego.

Przy przyjęciu do Kliniki stan chłopca był średni. W badaniu przedmiotowym z odchylen od stanu prawidłowego odnotowano powiększone, przesuwalne i niebolesne węzły chłonne szyjne, pojedyncze drobnoplamiste wykwity wokół prącia i na podudziach, bolesny obrzęk prawego stawu kolanowego i podudzia oraz obrzęk moszny. Osluchowo stwierdzono zaostrzony szmer pęcherzykowy i obustronne

Late complications of *Streptococcus pyogenes* infection, i.e. rheumatic fever and acute glomerulonephritis, are particularly dangerous. Some patients may develop bacteraemia, pneumonia and meningitis<sup>(23)</sup>.

According to the recommendations on the management in community-acquired respiratory infections in the treatment of acute *Streptococcus pyogenes* pharyngitis and tonsillitis, which were published by a team of experts in 2016, oral phenoxymethylpenicillin or intramuscular benzylpenicillin should be used. Adjusted treatment involves the administration of cefadroxil or cefalexin, while macrolides are recommended for the symptoms of immediate hypersensitivity reactions to β-lactams<sup>(24)</sup>.

## CASE REPORT 1

A nearly 3-year-old boy (medical history No. 2016-81585) treated for pneumonia was admitted to the Department with suspected HSP.

The boy developed pharyngitis with a fever of up to 39°C and micropapular rash with subsequent skin exfoliation on the fingertips three weeks earlier and received symptomatic treatment. Two weeks after the onset the patient developed cough, which increased three days prior to admission; dyspnoea was also observed. An ambulatory chest X-ray was performed – bronchitis and pneumonia were diagnosed; amoxicillin as well as nebulised budesonide and fenoterol with ipratropium bromide were included. After three days, the boy developed a rash on the lower legs and around the penis as well as scrotal oedema and painful oedema of the knee.

On admission the patient was in moderate overall condition. Physical examination revealed the following abnormalities: enlarged, mobile and nontender cervical lymph nodes, single micropapular lesions around the penis and on the lower legs, painful oedema of the right knee and lower leg, as well as scrotal oedema. Lung auscultation revealed pronounced follicular wheezing and bilateral crackling at the base of the lungs. The liver and spleen impalpable; soft and painless abdomen. Laboratory findings revealed increased white blood cells ( $15.27 \times 10^9/L$ ) with the predominance of neutrophils in the smear (54.1%), with normal CRP levels (0.4 mg/dL; norm up to 0.8 mg/dL) and slightly elevated procalcitonin levels (0.08 ng/mL; norm up to 0.046 ng/mL). Furthermore, increased D-dimers (11.25 µg/mL) and fibrinogen (474 mg/dL), ASO titres (3,030 IU/mL) and IgA levels (184 mg/dL) were found. No RF factor was detected; C3 and C4 components of the complement were negative. General urinalysis revealed haematuria, with no leukocyturia or proteinuria. Stool analysis for latent blood was negative. Abdominal ultrasound, cardiac echo and electrocardiography showed no abnormalities. Treatment with amoxicillin and clavulanic acid, prednisone, analgesics and antipyretics was initiated on the second day of hospitalisation. Bed rest regimen was enforced. Further oedema of the elbow and the wrist accompanied

trzeszczenia u podstawy płuc. Wątroba i śledziona były niewyczuwalne, brzuch miękki, niebolesny. W badaniach laboratoryjnych uwagę zwracała podwyższona liczba białych krwinek ( $15,27 \times 10^9/l$ ) z przewagą neutrofilów w rozmazie (54,1%), przy prawidłowym stężeniu CRP (0,4 mg/dl; norma do 0,8 mg/dl) i nieznacznie podwyższonym stężeniu prokalcytoniny (0,08 ng/ml; norma do 0,046 ng/ml). Ponadto stwierdzono podwyższone stężenie D-dimerów (11,25 µg/ml) i fibrynogenu (474 mg/dl), wysokie miano ASO (3030 IU/ml), podwyższone stężenie IgA (184 mg/dl). Nie wykryto czynnika RF, badania składowych C3 i C4 dopełniacza wypadły ujemnie. W badaniu ogólnym moczu obecny był krwinkomocz, bez leukocyturii i obecności białka. W badaniu kału na obecność krwi utajonej wynik był negatywny. Badania ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej, echo serca oraz elektrokardiogram nie wykazały nieprawidłowości. Rozpoczęto leczenie amoksylicyną z kwasem klawulanowym, prednizonem, lekami przeciwbólowymi i przeciwgorączkowymi w drugiej dobie hospitalizacji. Stosowano رژیم łóżkowy. W kolejnych dobach odnotowano dodatkowe obrzęki stawów łokciowych i nadgarstków z zasinieniem i bolesnością. Ponadto obserwowano pojawiającą się rzutami plamistą wysypkę na wyprostnych częściach kończyn, mosznie i prąciu. Okresowo występowały również bóle brzucha. Na podstawie obrazu klinicznego, przyjmując kryteria EULAR/PRINTO/PRES, rozpoznano PSH i kontynuowano zastosowane leczenie.

W kolejnych dniach stan kliniczny dziecka poprawił się, zmniejszyły się obrzęki, zmiany skórne zbladły. Uzyskano normalizację wykładników stanu zapalnego, stężenie ASO obniżyło się do 1960 IU/ml. Utrzymywało się podwyższone stężenie D-dimerów. W kontrolnym badaniu moczu i kału nie stwierdzono obecności krwi. Zakończono leczenie antybiotykami, stopniowo zredukowano dawkę prednizonu. Do leczenia włączono fenoksymetylopenicylinę w dawce profilaktycznej [ $2 \times 1,3 \text{ ml p.o. (750 000 IU/5 ml)}$ ].

Chłopca wypisano do domu w dobrym stanie ogólnym, z zaleceniami kontynuowania leczenia fenoksymetylopenicyliną, kontroli badań moczu, stopniowego zwiększania aktywności fizycznej i wyznaczono termin kontrolnej wizyty za trzy miesiące.

Po miesiącu pacjent został ponownie przyjęty do szpitala z powodu wymiotów, bólów brzucha oraz bólów kończyn dolnych. W badaniu przedmiotowym stwierdzono obrzęk stóp z krwawymi podbiegnięciami. W badaniach laboratoryjnych wykładniki stanu zapalnego pozostawały niskie, wskaźniki funkcji wątroby i nerek były w normie. W gazometrii stwierdzono cechy wyrównanej kwasicy metabolicznej. W badaniu ogólnym moczu wykryto erytrocyty częściowo wylugowane (15–20 wpw.). Wynik badania USG jamy brzusznej był prawidłowy, wykluczono obecność pasożytów i owsików w kale. Kontynuowano leczenie fenoksymetylopenicyliną oraz zastosowano wlewy kroplowe – uzyskano poprawę stanu klinicznego. Chłopiec w stanie dobrym został wypisany do domu z zaleceniem kontynuacji leczenia i zgłoszenia się do szpitala w wyznaczonym terminie.

by cyanosis and pain were observed in the following days. Additionally, bouts of macular rash on the extensor parts of the limbs, scrotum and penis were observed. Abdominal pain also occurred periodically. HSP was diagnosed based on the clinical picture and EULAR/PRINTO/PRES criteria; therefore the treatment was continued.

The clinical condition of the patient improved in the following days, with reduced oedema and skin lesions turning pale. Normalisation of inflammatory markers was achieved; ASO levels decreased to 1,960 IU/mL. Increased D-dimers persisted. A follow-up urinalysis showed no haematuria. Antibiotic therapy was discontinued, prednisone doses were gradually reduced. Prophylactic doses of phenoxymethylpenicillin [ $2 \times 1.3 \text{ mL p.o. (750,000 IU/5 mL)}$ ] were included.

The boy was discharged home in good overall condition, with instructions to continue phenoxymethylpenicillin, report for a follow-up urinalysis, gradually increase physical activity and report for a follow-up visit in three months.

A month later, the patient was readmitted due to vomiting, abdominal pain and pain in the lower limbs. Physical examination revealed oedema of the feet with ecchymosis. Laboratory findings showed low inflammatory markers and normal hepatic and renal function markers. Gasometry showed compensated metabolic acidosis. General urinalysis revealed partially leached RBCs (15–20 in the field of vision). Abdominal ultrasound was unremarkable; the presence of pinworms or other parasites in the stool was excluded. Treatment with phenoxymethylpenicillin was continued, and drip infusions were introduced, resulting in an improved clinical condition. The boy was discharged home in good overall condition, with instructions to continue treatment and report to the hospital at a given date.

A follow-up ambulatory urinalysis revealed persistent haematuria. Follow-up coagulogramme and D-dimers were normal. ASO titres decreased compared to previous values (1,020 IU/mL). General urinalysis showed haematuria, with no leukocyturia. Abdominal ultrasound revealed a suspected cyst in the upper calyx of the left kidney or a dilated calyx up to 7 mm. The 24-hour urine protein test was negative. The boy was discharged home in good overall condition, with instructions to continue paediatric and nephrological care as well as to report for a follow-up visit.

## CASE REPORT 2

A 3-year-old boy (medical history No. 2016-87992) was admitted to the Department due to oedema of the right ankle and knee as well as petechial skin lesions located on both lower legs. Additionally, the patient reported abdominal pain. No fever was observed and the stools were normal. The boy developed upper respiratory infection with fever three weeks earlier and received symptomatic treatment. Laboratory findings at the time of infection revealed normal ASO titres and slightly elevated CRP. Medical history revealed recurrent otitis media; adenectomy

W kontrolowanych ambulatoryjnie badaniach ogólnych moczu utrzymywał się krwinkomocz. W czasie wizyty kontrolnej koagulogram oraz stężenie D-dimerów były prawidłowe. Miano ASO obniżyło się w stosunku do ostatniego badania (1020 IU/ml). W badaniu ogólnym moczu występował krwinkomocz, bez leukocyturii. W USG jamy brzusznej stwierdzono w lewej nerce w kielichu górnym podejrzenie torbieli bądź poszerzonego kielicha o szerokości 7 mm. W dobowej zbiorce moczu nie odnotowano obecności białka. W stanie ogólnym dobrym chłopiec został wypisany do domu z zaleceniami dalszej opieki pediatrycznej i nefrologicznej oraz zgłoszenia się na planową kontrolę.

## OPIS PRZYPADKU NR 2

Trzyletni chłopiec (nr historii choroby 2016-87992) został przyjęty do Kliniki z powodu obrzęków prawego stawu skokowego i kolanowego oraz zmian skórnych o charakterze wybroczyn zlokalizowanych na obu podudziach. Dodatkowo pacjent zgłaszał ból brzucha, nie gorączkował, stolce były prawidłowe. Przed trzema tygodniami wystąpiło zakażenie górnych dróg oddechowych z gorączką, leczone objawowo. Badania wykonane w trakcie ówczesnej infekcji wykazały prawidłowe miano ASO oraz nieznacznie podwyższone stężenie CRP. W wywiadzie stwierdzono nawracające zapalenie ucha środkowego, w 2015 roku wykonano adenektomię oraz tympanopunkcję. U siostry chłopca przed dwoma miesiącami rozpoznano PSH.

Przy przyjęciu chłopiec był w stanie ogólnym dobrym. W badaniu przedmiotowym stwierdzono drobne wybroczyny na skórze podudzi oraz obrzęk w okolicy stawów skokowych, ponadto pojedyncze zmiany skórne w okolicach pośladków. W badaniach odnotowano nieznacznie podwyższone wykładniki stanu zapalnego (CRP 1,0 mg/dl; norma do 0,8 mg/dl), a także większą liczbę białych krwinek ( $16,92 \times 10^9/l$ ); wskaźniki funkcji wątroby i nerek były prawidłowe, natomiast podwyższone miano ASO (1270 IU/ml). Stężenia przeciwciał IgA, IgG, IgM pozostawały w normie. W badaniu ogólnym moczu stwierdzono ślad białka (25 mg/dl), bez krwinkomoczu i leukocyturii. Badanie kału na obecność krwi utajonej dodatnie, nie wykryto obecności pasożytów. Biorąc pod uwagę całość obrazu klinicznego i kryteria EULAR/PRINTO/PRES, rozpoznano PSH. W terapii zastosowano cefuroksym (z powodu uczulenia na Augmentin u rodziców chłopca w wywiadzie), paracetamol, okłady z sody oraz reżim łóżkowy, uzyskując poprawę stanu klinicznego oraz stopniowe ustępowanie objawów. Po czterech dniach chłopiec został wypisany ze szpitala z zaleceniem kontynuacji antybiotykoterapii i okresowej kontroli badania ogólnego moczu.

Kontrolowane miano ASO po sześciu tygodniach leczenia wynosiło 1500 IU/ml, kontynuowano profilaktykę antybakteryjną. W kolejnych tygodniach obserwowano stopniowe obniżanie się miana ASO (1360 IU/ml). Badania ogólne moczu pozostawały prawidłowe.

and tympanopunction were performed in 2015. HSP was diagnosed in patient's sister two months earlier.

On admission the boy was in good overall condition. Physical examination revealed minor skin petechiae on the lower legs and oedema of the ankles as well as single skin lesions in the buttock area. Laboratory findings revealed increased inflammatory markers (CRP 1.0 mg/dL; norm up to 0.8 mg/dL) and white blood cells ( $16.92 \times 10^9/L$ ); hepatic and renal function markers were normal, while ASO titres were increased (1,270 IU/mL). IgA, IgG and IgM antibodies were normal. General urinalysis showed trace protein (25 mg/dL), with no haematuria or leukocyturia. Stool analysis for latent blood was positive, no parasites were detected. HSP was diagnosed based on the clinical picture and EULAR/PRINTO/PRES criteria. Cefuroxime (due to parental allergy to Augmentin in patient's medical history), paracetamol, soda compresses and bed rest regimen were introduced, leading to improved clinical condition and gradual symptom resolution. After four days the boy was discharged home with instructions to continue antibiotic therapy and report for a periodic follow-up urinalysis. Follow-up ASO titres were 1,500 IU/mL after six weeks; prophylactic antibacterial therapy was continued. Gradual reduction of ASO titres (1,360 IU/mL) was observed in the following weeks. General urinalysis remained normal.

## SUMMARY

The paper presents two cases of children referred to hospital due to suspected HSP, which is the most common autoimmune small-vessel vasculitis in paediatric population. Both boys developed upper respiratory infection several weeks prior to the onset of HSP symptoms, which was followed by characteristic skin lesions on the lower limbs and buttock area as well as articular oedema. Laboratory diagnosis revealed significantly increased ASO titres in both boys, indicating streptococcal immunisation. In the case of children with HSP, it is important to establish the aetiology of the disease in order to include causative treatment. Infection with  $\beta$ -haemolytic *Streptococcus A* is one of the most common HSP-related factors. Although effective treatment of this type of pharyngitis involves no complications, the lack of appropriate treatment increases the risk of complications, including reported cases of HSP symptoms. Despite its mild course, late-onset nephropathy (relative to other symptoms) may occur in children. Therefore, children with HSP should remain under nephrological care for at least six months and, according to other recommendations, cyclically for up to two years as well as undergo periodic general urinalysis, even in the absence of urinary symptoms.

### Conflict of interest

*The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the content of this publication and/or claim authorship rights to this publication.*

## PODSUMOWANIE

W pracy przedstawiono przebieg choroby dwójki dzieci skierowanych do szpitala z podejrzeniem najczęstszego autoimmunologicznego zapalenia małych naczyń spotykane go w populacji pediatrycznej – PSH. U obu chłopców kilka tygodni przed pojawieniem się objawów choroby wystąpiła infekcja górnych dróg oddechowych, po czym obserwowano charakterystyczne zmiany skórne obejmujące kończyny dolne i pośladki oraz obrzęki stawów. Diagnostyka laboratoryjna wykazała w obu przypadkach znacznie podwyższone miano ASO świadczące o immunizacji paciorkowcowej. W przypadku PSH u dzieci istotne jest ustalenie etiologii choroby, co umożliwia włączenie leczenia przyczynowego. Zakażenie paciorkowcem  $\beta$ -hemolizującym jest jednym z najczęstszych czynników związanych z wystąpieniem PSH. Skuteczne leczenie tego typu zapalenia gardła zazwyczaj przebiega bez powikłań, jednak brak odpowiedniego leczenia wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań, wśród których opisywano również objawy PSH. Mimo stosunkowo łagodnego przebiegu PSH u dzieci możliwe jest wystąpienie nefropatii w odległym czasie w stosunku do pozostałych objawów. Z tego powodu dzieci z PSH powinny pozostawać pod opieką nefrologiczną przez co najmniej sześć miesięcy, a według innych zaleceń nawet cyklicznie przez dwa lata i podlegać okresowej kontroli badania ogólnego moczu, nawet przy braku objawów ze strony układu moczowego.

### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Piśmiennictwo / References

- Rigante D, Castellazzi L, Bosco A et al.: Is there a crossroad between infections, genetics, and Henoch–Schönlein purpura? *Autoimmun Rev* 2013; 12: 1016–1021.
- Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C et al.: Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002; 360: 1197–1202.
- Maślany A, Kalicki B, Jung A et al.: Plamica Schönleina-Henocha u dzieci – rzadkie powikłanie w postaci wglóbnienia jelita cienkiego. *Pediatr Med Rodz* 2010; 6: 225–230.
- González LM, Janniger CK, Schwartz RA: Pediatric Henoch–Schönlein purpura. *Int J Dermatol* 2009; 48: 1157–1165.
- Henoch EH: Über eine eigentümliche Form von Purpura. *Berl Klin Wochenschr* 1874; 11: 641–643.
- Yang YH, Yu HH, Chiang BL: The diagnosis and classification of Henoch–Schönlein purpura: an updated review. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 355–358.
- Smith G: Management of Henoch–Schönlein purpura. *Paediatr Child Health* 2016; 26: 339–343.
- Hung SP, Yang YH, Lin YT et al.: Clinical manifestations and outcomes of Henoch–Schönlein purpura: comparison between adults and children. *Pediatr Neonatol* 2009; 50: 162–168.
- Saulsbury FT: Epidemiology of Henoch–Schönlein purpura. *Cleve Clin J Med* 2002; 69 Suppl 2: SII87–SII89.
- Brogan P, Eleftheriou D, Dillon M: Small vessel vasculitis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1025–1035.
- Ruperto N, Ozen S, Pistorio A et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO): EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch–Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterisation. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 790–797.
- Brogan P, Bagga A: Leukocytoclastic vasculitis. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM et al. (eds.): *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 6<sup>th</sup> ed., Saunders, Elsevier Inc., Philadelphia 2011: 483–497.
- Haroon A: Should children with Henoch–Schönlein purpura and abdominal pain be treated with steroids? *Arch Dis Child* 2005; 90: 1196–1198.
- Huber AM, King J, McLaine P et al.: A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch Schönlein Purpura [ISRCTN85109383]. *BMC Med* 2004; 2: 7.
- Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M et al.: Early prednisone therapy in Henoch–Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2006; 149: 241–247.
- Audemard-Vergier A, Pillebout E, Guillevin L et al.: IgA vasculitis (Henoch–Schönlein purpura) in adults: diagnostic and therapeutic aspects. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 579–585.
- Saulsbury FT: Henoch–Schönlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 395–409.
- al-Sheyyab M, el-Shanti H, Ajlouni S et al.: Henoch–Schönlein purpura: clinical experience and contemplations on a streptococcal association. *J Trop Pediatr* 1996; 42: 200–203.
- Gairdner D: The Schönlein-Henoch syndrome (anaphylactoid purpura). *Q J Med* 1948; 17: 95–122.
- Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP et al.: The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making* 1981; 1: 239–246.
- Cots JM, Alós JI, Bárcena M et al.: Recomendaciones para el manejo de la faringoamigdalitis aguda del adulto. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2015; 66: 159–170.
- Chiappini E, Principi N, Mansi N et al.: Italian Panel on the Management of Pharyngitis in Children: Management of acute pharyngitis in children: summary of the Italian National Institute of Health guidelines. *Clin Ther* 2012; 34: 1442–1458.e2.
- Szenborn L, Sawiec P: Ostre zapalenie gardła i migdałków (angina). In: Szczeklik A, Gajewski P et al.: *Interna Szczeklika* 2015. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015: 666–668.
- Hryniewicz W, Albrecht P, Radzikowski A (eds.): *Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego*. 2016. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2016.