

**MARJO RENKO**

lastentautiopin professori, lastentautien ja lasten infektiosairauksien erikoislääkäri Itä-Suomen yliopisto, kliinisen lääketieteen yksikkö ja KYS, lasten ja nuorten klinikka

**JAANA VUOPIO**

bakteriologian professori, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri, ylilääkäri Turun yliopisto, biolääketieteen laitos ja TYKS Kliininen mikrobiologia

**TERHI TAPIAINEN**

dosentti, lastentautien erikoislääkäri, ja lasten infektioerikoislääkäri, kliininen opettaja OYS, Lapset ja nuoret ja Oulun yliopisto, PEDEGO-tutkimusyksikkö

# Lasten vaikeat A-streptokokki-infektiot

- Vaikeat A-ryhmän streptokokki-infektiot lisääntyvät kaikkialla maailmassa.
- Vesirokko on lapsilla tärkein yksittäinen altistava tekijä. Myös pienet ihorikkoumat, leikkaus, tylppä vamma tai A-streptokokin aiheuttama tauti perheenjäsenellä lisäävät riskiä.
- Infektiofokos voi olla missä kohdassa elimistöä tahansa. Pehmytösten vaikea kipu voi olla diagnostinen vihje invasiivisesta streptokokki-infektiosta.
- Nopea hoidon aloitus beetalaktaamin ja klindamysiinin yhdistelmällä ja tarvittaessa kirurginen fokuksen avaus nopeuttavat paranemista ja vähentävät kuolleisuutta.

A-ryhmän streptokokki (*Streptococcus pyogenes*, StrA) kuuluu maailman kymmenen tappavimman mikrobin joukkoon. Infektioiden ilmaantuvuus, kliininen kuva ja vaikeusaste vaihtelevat merkittävästi eri ajankohtina ja maantieteellisillä alueilla. Syytä vaihteluun ei tunneta.

Tulirokon ilmaantuvuus alkoi vähentyä kehittyneissä maissa 1900-luvulla merkittävästi jo ennen antibioottien aikaa, ja väheneminen jatkui aina 1980-luvun alkuun asti (1). Todennäköisesti väheneminen liittyi parantuneeseen hygieniaan, ja mahdollisesti myös bakteerin ominaisuudet muuttuivat.

Ilmaantuvuus lähti uuteen voimakkaaseen nousuun Hongkongissa 2011 (2) ja Britanniassa 2014 (3). Syynä tälle tulirokon uudelle tulemiselle on todennäköisesti ollut bakteerin lisääntynyt kyky tuottaa superantigeeni SpeA:ta (4).

Vaikeita, invasiivisia A-streptokokki-infektioita alkoi taas ilmaantua yhä enemmän 1980-luvun lopulla Australiassa, Kanadassa ja Euroopassa (1). Invasiivisten tautien ilmaantuvuuden on todettu edelleen lisääntyneen esimerkiksi Alaskassa ja Suomessa sekä lapsilla että aikuisilla (5–7), mutta esimerkiksi Kanadassa ilmaantuvuuden kasvu näyttää pysähtyneen (8).

Teollistuneissa maissa vaikeiden A-streptokokki-infektioiden ilmaantuvuus on tasoa 2–4/100 000/v, mutta kehittyvissä maissa moninkertainen (8,9). Suomessa vuotuinen ilmaantuvuus lapsilla kasvoi 1990-luvun lopulta tasolta 0,9/100 000/v tasolle 2,5/100 000/v vuosina 2006–2010 (6) ja kasvu on jatkunut myös tämän jälkeen (7). Myös synnytykseen liittyvät A-streptokokki-infektiot ovat lisääntyneet Englannissa kymmenen viime vuoden aikana sekä äideillä että lapsilla (10).

**Ilmaantuvuuteen vaikuttavat vaaratekijät**

A-ryhmän streptokokki aiheuttaa tauteja vain ihmiselle. Vaikeita infektioita esiintyy kaikenikäisillä, kaikilla roduilla ja sekä terveillä että pitkäaikaissairailta. Isoissa yhdysvaltalaisissa aineistoissa ilmaantuvuus on ollut suurin alle

## Vaikeita A-streptokokki-infektioita alkoi ilmaantua yhä enemmän 1980-luvun lopulla.

**KIRJALLISUUTTA**

- 1 Steer AC, Lamagni T, Curtis N, Carapetis JR. Invasive group A streptococcal disease: epidemiology, pathogenesis and management. *Drugs* 2012;72:1213–27.
- 2 Lee CF, Cowling BJ, Lau EHY. Epidemiology of reemerging scarlet fever, Hong Kong, 2005–2015. *Emerg Infect Dis* 2017;23:1707–10.
- 3 Lamagni T, Guy R, Chand M ym. Resurgence of scarlet fever in England, 2014–16: a population-based surveillance study. *Lancet Infect Dis* 2018;18:180–7.
- 4 Lynskey NN, Jauneikaite E, Li HK ym. Emergence of dominant toxigenic MIT1 *Streptococcus pyogenes* clone during increased scarlet fever activity in England: a population-based molecular epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2019;19:1209–18.
- 5 Rudolph K, Bruce MG, Bruden D ym. Epidemiology of invasive group A streptococcal disease in Alaska, 2001 to 2013. *J Clin Microbiol* 2016;54:134–41.
- 6 Tapiainen T, Launonen S, Renko M ym. Invasive group A streptococcal infections in children: A nationwide survey in Finland. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:123–8.

Vaikeat, invasiiviset A-streptokokki-infektiot (taulukko 1) alkoivat muutamien rauhallisten vuosikymmenten jälkeen yleistyä 1980-luvun lopulla ja lisääntyminen jatkuu edelleen. Tieto bakteerin monista virulenssitekijöistä on lisääntynyt ja auttanut ymmärtämään taudin monimuotoisuutta ja sitä, miksi bakteeri voi siirtyä rauhallisesta nielukantajuudesta nopeasti kudoksia tuhoavaksi lihansyöjäbakteeriksi.

Kuolleisuus näihin infektioihin on teollistuneissa maissa laskusuunnassa kehittyneen tehohoidon ansiosta. Vaikeissa taudeissa infektion eteneminen on niin nopeaa, että kliininen epäily ja varhainen hoidon aloittaminen ovat klinikoille jatkuva haaste.

**Epidemiologia**

A-ryhmän streptokokki on todennäköisesti ollut ihmisten vaivana aina. 1800-luvulla ja 1900-luvun alussa se aiheutti laajoja tulirokkoepidemioita, joihin usein liittyi fulminantti sepsis ja paljon kuolleisuutta (1). Esimerkiksi Englannissa alle 5-vuotiaiden kuolleisuus tulirokkoon oli suurimmillaan 1800-luvun puolivälissä (4/1 000/v), mutta taudin vaikeusaste ja kuolleisuus vaihtelivat alueittain paljon (1).



- 7 Pennanen T. A-streptokokki-infektioiden määrä kasvoi. Suom Lääkäril 2019;74:166.
- 8 Couture-Cossette A, Carignan A, Mercier A, Desruisseaux C, Valiquette L, Pepin J. Secular trends in incidence of invasive beta-hemolytic streptococci and efficacy of adjunctive therapy in Quebec, Canada, 1996-2016. PLoS One 2018;13(10):e0206289.
- 9 Barnett TC, Bowen AC, Carapetis JR. The fall and rise of Group A Streptococcus diseases. Epidemiol Infect, verkossa ensin 15.8.2018. doi: 10.1017/S0950268818002285
- 10 Leonard A, Wright A, Saavedra-Campos M ym. Severe group A streptococcal infections in mothers and their newborns in London and the South East, 2010-2016: assessment of risk and audit of public health management. BJOG 2019;126:44-53.
- 11 Linder KA, Alkhouli L, Ramesh M, Alangaden GA, Kauffman CA, Miceli MH. Effect of underlying immune compromise on the manifestations and outcomes of group A streptococcal bacteremia. J Infect 2017;74:450-5.
- 12 Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B ym. Epidemiology of severe Streptococcus pyogenes disease in Europe. J Clin Microbiol 2008;46:2359-67.
- 13 Parks T, Elliott K, Lamagni T ym. Elevated risk of invasive group A streptococcal disease and host genetic variation in the human leucocyte antigen locus. Genes Immun 2019, verkossa ensin 29.8.2019. doi: 10.1038/s41435-019-0082-z
- 14 Laupland KB, Davies HD, Low DE, Schwartz B, Green K, McGeer A. Invasive group A streptococcal disease in children and association with varicella-zoster virus infection. Ontario Group A Streptococcal Study Group. Pediatrics 2000;105(5):E60.
- 15 Hasin O, Hazan G, Rokney A ym. Invasive group A Streptococcus infection in children in Southern Israel before and after the introduction of Varicella vaccine. J Pediatric Infect Dis Soc, verkossa ensin 31.3.2019. doi: 10.1093/jpids/piz013
- 16 Mearkle R, Saavedra-Campos M, Lamagni T ym. Household transmission of invasive group A Streptococcus infections in England: a population-based study, 2009, 2011 to 2013. Euro Surveill 2017;22(19):10.2807/156-7917.ES.2017.22.19.30532.
- 17 Watts V, Balasegaram S, Brown CS ym. Increased risk for invasive group A Streptococcus disease for household contacts of scarlet fever cases, England, 2011-2016. Emerg Infect Dis 2019;25:529-37.

#### TAULUKKO 1.

### Vaikean A-streptokokki-infektion vaaratekijöitä, oireita ja löydöksiä

Nopeasti nouseva, korkea kuume  
 Nouseva CRP-arvo ja kohonneet tai matalat veren valkosolutasot  
 Vaikea, nopeasti voimistuva kipu infektiokeskuksessa  
 Yleistynyt, punoittava makulaarinen ihottuma  
 Nopeasti vaikeutuva hypotensio, koagulopatia tai munuaisten vajaatoiminta  
 Leikkaushaava, ihorikkouma tai vesirokko edeltäneen kuukauden aikana  
 A-streptokokin aiheuttama nielutulehdus potilaalla tai perheenjäsenellä

2-vuotiailla (5), mutta suomalaisessa lapsiaineistossa invasiivisia tauteja esiintyi tasaisesti koko lapsuusiän ja ilmaantuvuus oli suurin 6-7-vuotiailla (6).

Perinteisesti on ajateltu, että A-streptokokki on niin virulenti taudinaiheuttaja, että sen aiheuttaman infektion sairastaneelta ei tarvitse hakea immuunivajaausta. Kaikki immunitettiin vaikuttavat perussairaudet voivat kuitenkin vaikuttaa tartuntariskiä. Aikuisaineistossa on todettu A-streptokokin aiheuttavan immuunipuutteisille enemmän vaikeita taudinkuvia ja kuolleisuutta kuin muuten terveille (11). Suurin osa vaikeista infektiosta kuitenkin esiintyy aikaisemmin terveillä (11,12). Vastikään on todettu vaikean A-streptokokki-infektion yhteys HLA-tyyppiin HLA-DQA1\*01:03 (13).

Bakteeri kulkeutuu elimistöön useimmiten ihorikkouman kautta (taulukko 1). Suomalaisessa lapsiaineistossa noin puolella potilaista vaikeaa A-streptokokki-infektiota edelsi joko pieni ihon vamma (49 %) tai kirurginen toimenpide edeltäneen kuukauden aikana (4 %) (6). Myös tylppä vamma voi altistaa nekrotisovalle faskiitille tai muulle syvälle A-streptokokki-infektioille.

Lapsilla tärkeimpiä vaikealle A-streptokokki-infektioille altistavia tekijöitä on vesirokko. Se lisää invasiivisen infektion riskin noin 50-kertaiseksi seuraavan kuukauden ajaksi (14). Yleiseen rokotusohjelmaan vuonna 2017 otettu vesirokkorokote voi mahdollisesti jatkossa vähentää vakavien A-streptokokki-infektioiden ilmaantuvuutta lapsilla (15).

Vaikeaa A-streptokokki-infektiota voi edeltää potilaan tai perheenjäsenen streptokokkinielu-

#### KUVA 1.

### Tulirokkoihottuma



tulehdus (taulukko 1) (6). Samassa taloudessa invasiivista tautia tai tulirokkoa sairastavien kanssa asuvilla vaikean infektion riski on lisääntynyt selvästi, joidenkin tutkimusten mukaan kaksinkertaiseksi (16), joissakin jopa 12-kertaiseksi muun väestön riskiin verrattuna (17). Tartunnan riski on suuri erityisesti äidistä vastasyntyneeseen (16).

Antibioottiprofylaksin merkitystä leviämisen ehkäisyssä ei ole tutkittu. Kanadassa vaikeassa A-streptokokkiepidemiassa kodittomien ja huumaiden käyttäjien keskuudessa epidemian rajoittamiseen on käytetty atsitromysiiniä kertaannoksena (18).

Vaikeaa A-streptokokki-infektiota sairastavan potilaan kanssa kontaktissa olleita on informoitava suurentuneesta riskistä ja ohjattava hakeutumaan hoitoon mahdollisimman varhain.

NSAID-lääkkeiden on ehdotettu lisäävän vakavan A-streptokokki-infektion riskiä. Yhteys on todettu havainnoivissa tutkimuksissa (19,20). Kaikki ryhmän lääkkeet heikentävät jonkin verran sekä neutrofiilien että lymfosyyt-

- 18 Dickson C, Pham MT, Nguyen V ym. Community outbreak of invasive group A streptococcus infection in Ontario, Canada. *Can Commun Dis Rep* 2018;44(7-8):182-8.
- 19 Factor SH, Levine OS, Harrison LH ym. Risk factors for pediatric invasive group A streptococcal disease. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1062-6.
- 20 Mikaeloff Y, Kezouh A, Suissa S. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of severe skin and soft tissue complications in patients with varicella or zoster disease. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65:203-9.
- 21 Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs--differences and similarities. *N Engl J Med* 1991;324:1716-25.
- 22 Hamilton SM, Bayer CR, Stevens DL, Bryant AE. Effects of selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs on antibiotic efficacy of experimental group A streptococcal myonecrosis. *J Infect Dis* 2014;209:1429-35.
- 23 Aronoff DM, Bloch KC. Assessing the relationship between the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and necrotizing fasciitis caused by group A streptococcus. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:225-35.
- 24 Lesko SM, O'Brien KL, Schwartz B, Vezina R, Mitchell AA. Invasive group A streptococcal infection and nonsteroidal antiinflammatory drug use among children with primary varicella. *Pediatrics* 2001;107:1108-15.

## TAULUKKO 2.

### Kliininen taudinkuva

A-ryhmän streptokokin aiheuttaman vaikean infektion kliininen taudinkuva 151 suomalaislapsella 2006–2010 (6).

Kliininen tautimuoto	n (%)
Sepsis	46 (30)
Selluliitti	57 (38)
Empyeema	15 (10)
Faskiitti	13 (9)
Artriitti tai osteomyeliitti	13 (9)
Peritoniitti	7 (5)

tien toimintaa (21), ja eläinkokeissa epäselektiivisten NSAID-lääkkeiden on todettu vaikeuttavan hiirten streptokokki-infektion taudinkuvaa, lisäävän kuolleisuutta ja huonontavan antibiootien tehoa (22). Kuitenkin vakavan A-streptokokkitaudin oire on usein kipu, joten NSAID-lääkitys voi myös kuvastaa vaikeaa taudinkuvaa (23). Prospektiivisessä tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin vesirokon komplikaationa nekrotisoivan faskiitin saaneita ja vesirokon ilman komplikaatioita sairastaneita, selvää yhteyttä ibuprofeenin käytön ja faskiitin välillä ei havaittu (24).

## Kuumeisella ja kivuliaalla lapsella todettava ihon punoitus voi olla diagnostinen vihje.

- 25 Strus M, Heczko PB, Golinska E ym. The virulence factors of group A streptococcus strains isolated from invasive and non-invasive infections in Polish and German centres, 2009-2011. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36:1643-9.
- 26 Nasser W, Beres SB, Olsen RJ ym. Evolutionary pathway to increased virulence and epidemic group A Streptococcus disease derived from 3.615 genome sequences. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:1768.
- 27 Latronico F, Nasser W, Puhakainen K ym. Genomic characteristics behind the spread of bacteremic group A Streptococcus type emm89 in Finland, 2004-2014. *J Infect Dis* 2016;214:1987-95.

### Virulenssitekijät

A-streptokokkibakteerin uloin pinta on hyaluronihappoa. Se suojaa bakteeria fagosytoosilta mutta voi aiheuttaa ristireaktioita ihmiseläimistöön rakenteiden kanssa. Bakteeriseen nämä seuraava kerros koostuu proteiineista, joista tärkein on M-proteiini. Se on A-streptokokin tärkein virulenssitekijä, ja se pystyy heikentämään fagosytoosia, häiritsemään komplementin toimintaa ja lisäämään bakteerin adheesiota.

Tarkemmassa tyypityksessä käytetään M-proteiinia koodaavan *emm*-geenin sekvensointia. *emm*-tyyppejä on kuvattu yli 220 ja ne vaihtelevat taudinaiheuttamiskyvyltään. Erilaisissa väestöissä ja väestönosissa voi kiertää hyvin erilaisia A-streptokokkikantoja. Vaikeita infektioita aiheuttavat erityisesti tyypit *emm1*, *emm3* ja *emm89*

(9). Myös yhden *emm*-tyypin sisällä bakteerien virulenssi voi vaihdella paljonkin johtuen bakteerien välisestä horisontaalisesta geenien vaihdosta (9).

M-proteiinin lisäksi A-streptokokilla on monia muitakin virulenssitekijöitä. Kaikki invasiivisia infektioita aiheuttavat kannat tuottavat ainakin joitakin superantigeneja, jotka pystyvät stimuloimaan suurta lymfosyyttimäärää nopeasti ja samanaikaisesti (25).

Viime vuosina on selvitetty syitä, miksi vaikeat A-streptokokki-infektiot ovat yleistyneet. 1980-luvulla alkaneen epidemian aiheutti tiettyjen M1T1-kantojen leviäminen (9). Hyvin virulentin M1T1-kloonin muodostumiseen on vaikuttanut kolme geneettistä muutosta, joiden ansiosta bakteerit pystyvät tuottamaan neutrofiileita suojaavia ja solutuhoa aiheuttavia eksotoksiineja, kuten deoksiribonukleasia, NAD-glykohydrolaasia ja streptolysiini O:ta (SLO) (26). Näiden virulenssitekijöiden ja erilaisten proteaasien (esim. SpeA ja SpeB) runsaan tuotannon ansiosta bakteerin kasvumahdollisuudet muuten steriileissä paikoissa lisääntyvät ja infektio pääsee etenemään elimistössä (4).

Myös muut *emm*-tyypit ovat kokeneet geneettistä muuntumista, joka on vaikuttanut niiden virulenssiin. Samoin kuin M1T1, Suomessakin viime vuosikymmeninä yleistynyt *emm89*-tyyppi on muuttunut vuosien saatossa (9,27).

Suomalaisessa lapsiaineistossa yleisin *emm*-tyyppi oli *emm1*. Sitä on esiintynyt kaikkien yliopistosairaaloitten alueilla ja kaikissa kliinisissä taudinkuvissa. Sen sijaan *emm28* on aiheuttanut Suomessa lapsille yleensä pelkän sepsiksen taudinkuvaa, ja sen esiintymisessä oli suuria eroja sairaaloittain (6).

### Kliininen taudinkuva

A-streptokokki voi aiheuttaa lapselle infektion missä tahansa kehon osassa. Tavallisimpia invasiivisia taudinkuvia ovat faskiitti tai nekrotisoiva faskiitti, selluliitti, keuhkojen empyeema, imusolmuketulehdus, peritoniitti, kaulan alueen syvät absessit, artriitti ja osteomyeliitti (taulukko 2). Bakteeri voi joskus aiheuttaa myös meningiittiä ja endo- ja perikardiittiä, mutta ne ovat harvinaisia.

Kuumeisella ja kivuliaalla lapsella todettava ihon punoitus voi olla diagnostinen vihje. Suomalaisessa aineistossa noin 20–30 %:ssa lasten invasiivisista infektioista ei löytynyt erillistä in-

KUVA 2.

### Vaikean A-streptokokki-infektion vuoksi tehty faskian avaus



28 Schroder A, Gerin A, Firth GB, Hoffmann KS, Grieve A, Oetzmann von Sochaczewski C. A systematic review of necrotising fasciitis in children from its first description in 1930 to 2018. *BMC Infect Dis* 2019;19:31–3.

fektiofokusta, vaan kliininen diagnoosi oli sepsis (6).

Kaikki invasiiviset tautimuodot ovat hengen- vaarallisia, mutta erityisen hankala on nekrotisoiva faskiitti (28). Lisäksi mitä tahansa vaikeaa

### Diagnoosi varmistuu yleensä empiirisen antibioottihoidon aikana.

- 29 Adalat S, Dawson T, Hackett SJ, Clark JE. In association with the British Paediatric Surveillance Unit. Toxic shock syndrome surveillance in UK children. *Arch Dis Child* 2014;99:1078–82.
- 30 Chen KY, Cheung M, Burgner DP, Curtis N. Toxic shock syndrome in Australian children. *Arch Dis Child* 2016;101:736–40.
- 31 Bellulo S, Sommet J, Levy C ym. When should clinicians suspect group A streptococcus empyema in children? A multicentre case-control study in French tertiary care centres. *Arch Dis Child* 2016;101:731–5.
- 32 Dietrich ML, Steele RW. Group A Streptococcus. *Pediatr Rev* 2018;39:379–91.

A-streptokokki-infektioita voi komplisoida toksisen sokkioireyhtymä (streptococcal toxic shock syndrome, STSS), jossa kuumeen ja mahdollisen tulirokkoihottuman jälkeen kehittyä hypotensio ja tilanne johtaa nopeasti sokkiin ja monielinvaurioon.

Toksinen sokkioireyhtymä komplisoi noin 10 %:a invasiivisista A-streptokokkitaudeista ja kuolleisuus voi olla jopa 25 % (29). Tämä johtuu superantigeenien ja muiden virulenssitekijöiden aiheuttamasta voimakkaasta inflammatoimyrskystä. Verrattuna stafylokokkien aiheuttamaan toksiseen sokkioireyhtymään A-strepto-

TAULUKKO 3.

### Hoito etiologian varmistuttua

G-penisilliini 200 000–400 000 IU/kg vrk jaettuna 4–6 annokseen i.v.

JA

Klindamysiini 30–40 mg/kg/vrk jaettuna 3–4 annokseen i.v.

Nopea kirurginen interventio: esim. faskiotomia, torakoskopia  
Suonensisäinen immunoglobuliinihoito 1 g/kg ensimmäisenä päivänä, sitten 0,5 g/kg päivinä 2–3

kokkitaudissa oireyhtymä ilmaantuu nuoremmille ja potilaat tarvitsevat useammin inotroppeja ja hengitystukea (30).

Tulirokkoihottuma liittyy useimmiten faryngiittiin tai ihoinfektioon, mutta se voi liittyä myös syvään A-streptokokki-infektioon. Esimerkiksi A-streptokokin aiheuttamissa pleuriiteissa tulirokkoihottumaa on todettu lähes 2/3:lla (31). Ihottuma alkaa yleensä kaulalta tai rinnan alueelta 1–2 vrk infektiioireiden alkamisen jälkeen. Tulirokkoihottuma on diffuusisti punoitava, hieman ihosta hiekkapaperimaisesti koholla (kuva 1). Punoitus voi välillä erityisesti ihon taiteissa yhtyä punoittaviksi viivoiksi eli Pastian linjoiksi. Tulirokkoihottumaan voivat liittyä mansikkakieli ja suun ympäristön kalpeus. Iho saattaa hilseillä jälkikäteen (32).

Nekrotisoivassa faskiitissa bakteeritulehdus saa lihaskalvon irtoamaan muista rakenteista, erittämään vesimäistä eritettä ja lopulta hajoamaan. Varsinaisia märkäkertymiä ei yleensä nähdä (33). A-ryhmän streptokokki on lapsilla nekrotisoivan faskiitin tavallisin aiheuttaja (28). Tyypilliset alkuoireet ovat erittäin kova kipu infektoituneella alueella, useimmiten alaraajassa, kuume ja yleinen sairauden tunne (28). Noin puolella potilaista nekrotisoiva faskiitti syntyy syvällä kudoksissa ilman havaittavia trauman merkkejä iholla tai limakalvoilla (33). Tilanteen jatkuessa infektoitunut alue myös ihon pinnalta alkaa punoittaa ja turvota ja siihen voi ilmentua verenpurkauksia tai rakkuloita.

Nekrotisoivan faskiitin diagnoosi on kliininen. Diagnostiikkaa vaikeuttaa paikallisten infektiomerkkien puuttuminen iholta ja kuvantamismenetelmien huono osuvuus. Kipeän kohdan tietokonetomografiassa tai magneettikuvauksessa näkyy useimmiten epäspesifistä turvotusta tai faskian paksuntumista. Muutokset eivät kuitenkaan ole faskiitille spesifisiä, ja

- 33 Stevens DL, Bryant AE. Necrotizing soft-tissue infections. *N Engl J Med* 2018;378:971.
- 34 Chaudhry AA, Baker KS, Gould ES, Gupta R. Necrotizing fasciitis and its mimics: what radiologists need to know. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204:128–39.
- 35 Erlichman I, Breuer O, Shoseyov D ym. Complicated community acquired pneumonia in childhood: Different types, clinical course, and outcome. *Pediatr Pulmonol* 2017;52:247–54.
- 36 Ching NS, Crawford N, McMinin A ym. Prospective surveillance of pediatric invasive group A Streptococcus infection. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2019;8:46–52.
- 37 Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31th ed. IL: Elk Grove Village; 2018.
- 38 Waddington CS, Snelling TL, Carapetis JR. Management of invasive group A streptococcal infections. *J Infect* 2014;69 suppl 1:63.
- 39 Andreoni F, Zurcher C, Tarnutzer A ym. Clindamycin affects group A Streptococcus virulence factors and improves clinical outcome. *J Infect Dis* 2017;215:269–77.
- 40 Zimbelman J, Palmer A, Todd J. Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive Streptococcus pyogenes infection. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1096–100.
- 41 Linner A, Darenberg J, Sjolin J, Henriques-Normark B, Norrby-Teglund A. Clinical efficacy of polyspecific intravenous immunoglobulin therapy in patients with streptococcal toxic shock syndrome: a comparative observational study. *Clin Infect Dis* 2014;59:851–7.
- 42 Carapetis JR, Jacoby P, Carville K, Ang SJ, Curtis N, Andrews R. Effectiveness of clindamycin and intravenous immunoglobulin, and risk of disease in contacts, in invasive group A streptococcal infections. *Clin Infect Dis* 2014;59:358–65.
- 43 Kadri SS, Swihart BJ, Bonne SL ym. Impact of intravenous immunoglobulin on survival in necrotizing fasciitis with vasopressor-dependent shock: a propensity score-matched analysis from 130 US hospitals. *Clin Infect Dis* 2017;64:877–85.
- 44 Shah SS, Hall M, Srivastava R, Subramony A, Levin JE. Intravenous immunoglobulin in children with streptococcal toxic shock syndrome. *Clin Infect Dis* 2009;49:1369–76.
- 45 Moss RL, Musemeche CA, Kosloske AM. Necrotizing fasciitis in children: prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg* 1996;31:1142–6.

kuvantaminen auttaakin lähinnä infektion paikantamisessa ja operaation suunnittelussa (34). Magneettikuvauksen herkkyys lienee parempi kuin tietokonetomografian (34).

Vaikeista nekrotisoivista pneumonioista tai empyeemista noin 10 % on A-streptokokin aiheuttamia (35). Suomalaisessa aineistossa 10 %:lla invasiivista A-streptokokki-infektiota sairastavista fokus oli keuhkoissa (6). Ranskalaisessa tutkimuksessa A-streptokokin aiheuttamat keuhkoinfektiot olivat vaikeampia kuin pneumokokin aiheuttamat ja 86 % tarvitsi tehohoitoa, puolet dreneerauksen ja 20 % torakoskopian (31). Kuolleisuus oli 4 %.

### Diagnostiikka

Invasiivista A-streptokokki-infektiota pitää epäillä taudinkuvan perusteella, ja hoito on aloitettava nopeasti jo epäilyn perusteella. Taudinkuvaa ei kuitenkaan ole aina helppo löytää muiden kuumeisten tautien joukosta.

Australialaisessa aineistossa puolet lapsipotilaista oli käynyt lääkärissä 2 vrk:n aikana ennen sairaalaan tuloa ilman että infektiota tunnistettiin. Näillä potilailla tauti oli vaikeampi kuin niillä, jotka lähetettiin sairaalaan ensimmäisen lääkärikontaktin yhteydessä (36).

Tautiin ei diagnoosivaiheessa lapsilla useinkaan vielä liity matalaa verenpainetta tai perifeerisen verenkierron heikkoutta, sillä nuorilla ja terveillä potilailla kompensatiomekanismit voivat pitää voinnin kohtalaisena melko pitkään, ennen kuin taudin vakavuus tulee ilmeiseksi ja vointi romahtaa.

Invasiivisen A-streptokokki-infektion diagnoosi varmistuu yleensä empiirisen antibiootihoidon aikana, kun patogeeni löytyy veriviljelystä, nivel- tai selkäydinnesteestä tai syvämerkänäytteestä. Koska bakteeriviljelynkään herkkyys ei ole täydellinen, mahdollisena invasiivisena A-streptokokki-infektiona pidetään tilanteita, joissa yleisoireet ovat vaikeita ja A-streptokokki löytyy esimerkiksi nielusta tai iholta (taulukko 1).

Veren valkosolutasot nousevat A-streptokokki-infektiossa vähemmän kuin pneumokokki-infektiossa (31) ja voivat myös olla matalat. Suomalaisessa 151 lapsen aineistossa CRP oli sairaalaan tullessa keskimäärin 128 mg/l (SD 99) ja korkeimmillaan 180 mg/l (SD 104) (6). Empyeemapotilailla keskimääräiset CRP-tasot ovat olleet korkeampia (250 mg/l, vaihteluväli 43–533) (31).

### Hoito

Potilaan hemodynaamikka stabiloidaan neste-hoidolla. Nopea antibiootihoidon aloittaminen on välttämätöntä ja usein tarvitaan lisäksi infektiofokuksen kirurginen hoito (37). Empiirisenä hoitona käytetään usein myös stafylokokit kattavaa kefalosporiinia yhdistettynä klindamysiiniin. Taudinaiheuttajan varmistuttua jatketaan penisilliinin ja klindamysiinin yhdistelmällä. Immunoglobuliinihoitoa puoltava tutkimusnäyttö ei ole yksiselitteinen, mutta sitä käytetään harkiten vaikeissa A-streptokokki-infektioissa lisähoitona (37).

A-streptokokin herkkyys penisilliinille on pysynyt hyvänä. G-penisilliiniä käytetään isoin annoksina (200 000–400 000 ky/kg/vrk) (taulukko 3). Koska beetalaktaamiantibioottien vaikutus perustuu bakteeriseinämän rakentumisen estämiseen, penisilliinin teho ei ole paras mahdollinen silloin, kun bakteerimäärä on jo suuri.

Klindamysiini vaikuttaa jo olemassa oleviin bakteereihin estämällä niiden proteiinisynteesiä. Toiseksi klindamysiini vähentää A-streptokokin kykyä tuottaa toksineja (38). Klindamysiinin on hiirimallissa osoitettu vähentävän A-streptokokin aiheuttamaa kudostuhhoa riippumatta siitä, onko infektion aiheuttanut kanta herkkä klindamysiinille vai ei (39).

Klindamysiinin käytöstä ei ole tehty satunnaistettuja tutkimuksia A-streptokokki-infektioiden hoidossa, mutta havainnoivissa asetelmissä sen lisääminen muuhun antibiootihoidon on parantanut hoitotuloksia ja eloonjäämistä sekä aikuisilla että lapsilla (40,41). Australialaisessa havainnoivassa tutkimuksessa oli 84 erittäin vaikeaa A-streptokokki-infektiota sairastavaa aikuispotilasta, joista osa sai klindamysiiniä beetalaktaamiantibiootin lisäksi (42). Vaikka klindamysiiniä saaneet potilaat olivat vaikeammin sairaita kuin muita antibiootteja saaveet, he jäivät todennäköisemmin eloon (OR 0,28, 95 %:n LV 0,10–0,80). Myös potilailla, jotka saivat klindamysiinin lisäksi immunoglobuliinia suoneen (IVIG), selviytyminen näytti olevan parempi kuin potilailla, jotka eivät saaneet klindamysiiniä (42).

Immunoglobuliinin selviytymistä parantavaa vaikutusta ei ole havaittu kaikissa aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa (43), ja lapsilla sen vaikutuksesta vaikeiden A-streptokokki-infektioiden ennusteeseen on tehty hyvin vähän tutkimuksia. Yhdysvaltalaisessa 192 lapsen havainnoivas-

46 Timmis A, Parkins K, Kustos I, Riordan FA, Efstratiou A, Carrol ED. Invasive group A streptococcal infections in children presenting to a paediatric intensive care unit in the North West of England. *J Infect* 2010;60:183–6.  
47 Karthikeyan G, Guilherme L. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2018;392:161–74.

sa aineistossa, jossa kaikilla oli toksinen sokki-oireyhtymä, immunoglobuliini ei vaikuttanut kuolleisuuteen tai muihinkaan kliinisiin päte-tapahtumiin (44).

Infektiofokuksen nopean kirurgisen avauksen on todettu nopeuttavan toipumista (40) ja parantavan eloonjäämistä (45) nekrotisoivassa faskiitissa (kuva 2). Vaikka satunnaistettuja tutkimuksia ei ole, nopeaa kirurgista interventiota suositellaan (37). Empeyemissa pleuraontelon torakoskooppinen saneeraus on yleistynyt viime vuosina (31).

tihoidon huonosti tavoittamista solunsisäisistä bakteereista (6). Pitkäaikaissairastavuutta liittyy erityisesti vaikeisiin infektoihin (36).

A-streptokokki-infektion tyypilliset komplikaatiot, kuten reumakuume ja glomerulonefriitti, seuraavat yleensä Nielutulehdusta tai iho-infektiota, mutta voivat joskus ilmaantua myös invasiivisen taudin jälkeen (1). Reumakuumeen vuosittainen ilmaantuvuus on kehittyneissä maissa erittäin vähäinen, 5–14-vuotiailla noin 2/100 000, mutta joissakin Australian osissa, Uudessa-Seelannissa ja Tyynenmeren saarilla jopa satakertainen (47).

## Vaikeisiin A-streptokokki-infektioihin liittyvä hoidosta huolimatta merkittävä kuolleisuus.

### Lopuksi

A-streptokokkibakteeri kehittää jatkuvasti ominaisuuksiaan, jotka lisäävät sen leviämistä ja taudinaiheuttamiskykyä. Vaikka vesirokkorokotus saattaa vähentää tautitapausten määrää lapsilla, A-streptokokki säilyy yhtenä eniten vaikeaa sairastavuutta ja kuolleisuutta aiheuttavista mikrobeista. Taudin viiveetön tunnistaminen, nopea antibioottihoidon aloitus ja tarvittaessa kirurginen interventio parantavat ennustetta merkittävästi. ●

### Ennuste ja komplikaatiot

Vaikeisiin A-streptokokki-infektioihin liittyy hoidosta huolimatta merkittävä kuolleisuus. Suomalaisessa valikoitumattomassa lapsiaineistossa kuolleisuus oli varsin pieni 3/151 (2 %) (6). Sen sijaan toksisen sokki-oireyhtymän saaneita potilaita sisältävässä aineistossa, jossa kukaan ei saanut immunoglobuliinihoitoa, kuolleisuus oli 27 % (46). Matala leukosyyttitaso oli yhteydessä kuolleisuuteen (46).

A-streptokokki-infektioilla on asianmukaisen hoidonkin jälkeen taipumus uusiutua. Suomalaisessa aineistossa 10 % potilaista joutui uudelleen sairaalahoitoon, mikä voi johtua antibioot-

### SIDONNAISUUDET

Marjo Renko: Ei sidonnaisuuksia  
Jaana Vuopio: Konsultointipalkkio (ThermoFisher Oy).  
Terhi Tapiainen: Konsultointipalkkio (Orion), matka-, majoitus- tai kongressikulut laitokselle (Sanofi Pasteur).

ENGLISH SUMMARY | [www.laakarilehti.fi/english](http://www.laakarilehti.fi/english)  
Invasive group A streptococcal infections in children

**MARJO RENKO, JAANA VUOPIO,  
TERHI TAPIAINEN**

**MARJO RENKO**  
Professor of Paediatrics  
University of Eastern Finland,  
Kuopio University Hospital

# Invasive group A streptococcal infections in children

The incidence of invasive group A streptococcal (GAS) infections is increasing globally. The changes in the epidemiology and increased severity of the infections have been discovered to be due to several mutations in the strains of GAS. These mutations lead to high production of various superantigens in the bacteria and further to more severe forms of infection as these superantigens act as enzymes and proteases destroying infected tissues.

The majority of childhood invasive GAS infections occur in previously healthy children. Chickenpox, surgery, minor skin trauma and GAS infection in the family increase the risk of serious infections. Necrotizing fasciitis and streptococcal toxic shock syndrome are the most serious clinical pictures of GAS infections with mortality rates of 2–28%. Fasciitis is most commonly located in the lower extremities and severe focal pain may be an important red flag sign in a child with high fever.

Treatment with empiric antibiotics should be started based on suspicion of an invasive GAS infection already, usually with a combination of a beta lactam and clindamycin. When GAS has been proven as a cause of infection, a combination of high dose penicillin and clindamycin are the drugs of choice. Surgical revision of the focus speeds recovery and improves survival.