

NINEL REVENCO^{1,2}, RODICA EREMCIUC^{1,2}, OLGA GAIDARJI¹, SILVIA FOCA^{1,2}, VICTOR BOTNARU¹, EVA GUDUMAC¹, EUGENIA CRIVCEANSAIA², MARIN ALA², LUDMILA TIRON², VIRGIL PETROVICI²

INTERRELAȚIILE DINTRE GRANULOMATOZA CU POLIANGEITĂ, PORTAJUL STAFILOCOCULUI AURIU ȘI INFECȚIILE ACUTE – CAZ CLINIC

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

² IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

RELATIONS BETWEEN GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS, *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* CARRYING AND ACUTE INFECTION IN CHILDREN – CLINICAL CASE

Background: Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is a chronic vasculitis involving small- to medium-sized arteries. It is characterized by granulomatous inflammation of the upper and lower respiratory tracts; necrotizing, pauci-immune glomerulonephritis; and vasculitis that frequently involves other organs. *Staphylococcus aureus* is thought to play a crucial role in onset and flares of GPA.

Method and materials: We report a clinical case of a patient with granulomatosis with polyangiitis complicated with infective endocarditis due to *Staph. aureus*.

Results: At the onset of the disease patient complaint on persistent fever, anorexia, nausea and vomiting. Laboratory assays revealed increased acute phase reactants. X-ray revealed signs of sinusitis and pulmonary infection. Septic workup revealed repeated positive blood cultures for *staph. aureus*. In spite to adequate antibiotic treatment child's condition gradually worsened. Nasal crusting and epistaxis was reported by patient. An repeated X-ray of the chest showed multiple nodules and cavities in the lungs. She was suspected to have GPA. Lung biopsy was taken and the diagnosis of GPA was confirmed. Immunosuppressive therapy was started with no expected clinical improvement. In the meanwhile patient developed a new murmur. On heart ultrasound vegetations were revealed. The diagnosis of infective endocarditis was made. The patient was treated with a 4 weeks regimen of vancomycin. Her condition markedly improved. After the treatment of active infection, an alternative regimen of GPA treatment was chosen. No relapse of lung disease was reported in 3 months follow-up.

Conclusions: The case reported above highlights the importance of high index of suspicion of GPA in patients with *staph. aureus* infections who do not respond to conventional therapy. Nasal crusts biopsy can aid differential diagnosis and promote early diagnosis.

Key words: granulomatosis with polyangiitis, *Staph. aureus*, carrier, infective endocarditis, children

РЕЗЮМЕ

СВЯЗЬ МЕЖДУ ГРАНУЛЁМАТОЗОМ С ПОЛИАНГИИТОМ, НОСИТЕЛЬСТВОМ ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА И ОСТРЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ У ДЕТЕЙ – КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Введение: Гранулёматоз с полиангиитом (ГПА) является хронической формой васкулита с поражением мелких и средних сосудов. Это заболевание характеризуется гранулёматозным воспалением верхних и нижних дыхательных путей, малоимунным гломерулонефритом и васкулитом, который может поражать различные органы.

Методы и материалы: Мы докладываем случай пациентки с гранулёматозом Вегенера (ГПА), осложненный стафилококковым инфекционным эндокардитом.

Результаты: 10-летняя девочка поступила в больницу с жалобами на повышенную температуру, анорексию, тошноту и рвоту. Лабораторные данные указывали на повышение белков острой фазы. Рентгенологическое

исследование указывали на признаки синусита и лёгочной инфекции. В гемокультуре – присутствовал золотистый стафилококк. Несмотря на лечение в соответствии с антибиограммой, состояние ребенка ухудшалось. Появились носовые кровотечения и корки. На повторном рентгене лёгких – множественные очаги и полости. На основании этих данных был заподозрен гранулёматоз с полиаигитом. После биопсии легкого диагноз был подтвержден и была иницирована иммуносупрессивная терапия, без ожидаемого эффекта. Также, у пациентки появился сердечный шум. На эхо-сердца выявилось присутствие вегетаций на трёхстворчатом клапане. Был поставлен диагноз инфекционного эндокардит и начат 4-х недельный курс ванкомицина. Клиническое состояние ребенка улучшилось. После завершения антибиотерапии была начата альтернативная схема лечения ГПА с положительной динамикой.

Выводы: Данный клинический случай подчёркивает важность дифференциального диагноза с ГПА у пациентов с стафилококковыми инфекциями, которые не отвечают на конвенциональную терапию. Биопсия назальных корок может способствовать ранней диагностике.

Introducere. Granulomatoza cu poliangeită (GPA), cunoscută precum Granulomatoza Wegener este o vasculită sistemică cu afectarea vaselor mici și medii. Este caracterizată prin inflamația granulomatoasă a căilor respiratorii superioare și inferioare, glomerulonefrită necrozantă pauci-imună și vasculită care implică alte organe.

Material și metode. Prezentăm cazul clinic al pacientei B., internată în Clinica de Reumatologie a IMSP IMȘIC pentru diagnostic diferențial a maladiilor autoimune sistemice. În cadrul spitalizării copilul este investigat clinic, paraclinic, imagistic. S-a monitorizat evoluția clinică în dependență de tratamentul administrat, precum și evaluarea clinico-paraclinică la distanță.

Rezultate. Pacienta în vârstă de 10 ani, se adresează sindrom febril, refractar la tratament cu o durată de 3 săptămâni, cefalee, ataxie, sindrom articular non-inflamator. Anterior, pe parcursul ultimei luni, pacienta diagnosticată cu sinusită maxilară și pneumonie de etiologie stafilococică (*St.aureus*) a primit tratament antibacterian cu un răspuns clinic parțial. Alte date anamnestice personale sau eredocolaterale sugestive nu au fost depistate.

La examenul clinic, se atestă un retard ponderal marcat (indicele de masă corporală corespunde -3,2 SDS) și un sindrom articular non-inflamator ce apare la febră. Date clinice de afectare a organelor interne (teste uzuale electrofiziologice, imagistice și radiologice) și a sistemului nervos central (investigația prin rezonanță magnetică nucleară) nu au fost depistate.

Rezultatele analizelor de laborator au evidențiat o leucocitoză cu deviere marcată spre stânga și prezența mielocitelor și metamielocitelor, trombocitoză anemie ușoară și granulație toxică la nivelul eritrocitelor. Reactanții de fază acută au fost marcat sporțiți, cu o valoare a proteinei C-reactive de 96 mg/dl. În sumarul de urină a fost depistată proteinurie ușoară și prezența cilindrilor granuloși. Analizele imunologice pentru factorul reumatoid, antristreptolizina O, anticorpi antinucleari au fost negative. Testele de screening pentru vasculite sistemice la acel moment au demonstrat un titru incert de anticorpi anti cANCA. Prin hemocultură a fost depistată prezența

St.aureus. În baza datelor clinico-paraclinice, s-a inițiat tratament antibacterian conform sensibilității. ulterior, din a 21-a zi de boală, copilul a raportat prezența eliminărilor sanguinolente și crustelor nazale (fig 1). La radiografia pulmonară în dinamică, pe clișeu se vizualizau bilateral multipli noduli și cavități (fig 3). La tomografia computerizată s-a confirmat prezența nodulilor pulmonari cu zone de necroză și hemoragii (fig. 4). Cu scop de diagnostic diferențial a fost efectuată biopsia pulmonară, care a confirmat prezența GPA. Testele de screening și confirmare repetate a vasculitelor sistemice prin metoda de imunofluorescență indirectă au fost evaluate puternic pozitive (fig. 1), cu un titru sporit de anticorpi anti PR3 (antiPR3=103 vs 11 la testul inițial, titrul pozitiv se consideră >10).

Având în vedere persistența simptomelor, dar și prezența a 4 criterii pentru granulomatoză cu poliangeită s-a decis inițierea tratamentului imunosupresiv pentru inducerea remisie. În urma tratamentului aplicat, febra a cedat, însă tabloul hematologic periferic se agravează consecutiv tratamentului imunosupresant cu *Ciclofosamidă*. Conform ghidurilor internaționale, s-a decis escaladarea tratamentului la următoarea treaptă – tratament biologic cu *Rituximab*. Însă datorită apariției unui suflu nou în focarul valvei tricuspide a fost solicitată repetat ecografia cardiacă. S-a depistat prezența unei vegetații pe valva tricuspida cu dimensiuni de 21x11 mm (Fig.5). Hemocultura repetată au demonstrat reapariția stafilococului auriu (tulpină cu altă sensibilitate). S-a inițiat tratament antibacterian (AB) cu *Vancomicină* conform recomandărilor ghidului ESC (*European Society of Cardiology*) timp de 4 săptămâni. În dinamică s-au constatat dimensiunile vegetației în regresie, hemoculturile ulterioare fiind negative.

După finisarea tratamentului antibacterian au fost efectuate 4 perfuzii endovenoase cu *Rituximab* cu dinamică clinico-paraclinică pozitivă. Evaluarea în dinamică la 6 luni de la debutul bolii (2 luni după tratamentul biologic cu *Rituximab*) a constatat remisia clinico-paraclinică a vasculitei sistemice cu afectarea vaselor mici și medii, ANCA-pozitivă, granulomatoza Wegener cu afectarea căilor respiratorii superioare (sinusită, cruste nazale), inferioare (afectare pulmonară – noduli pulmonari cu

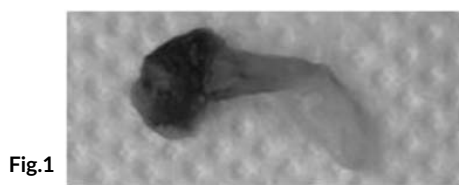


Fig.1

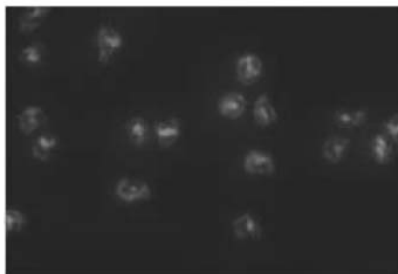


Fig.2



Fig.3

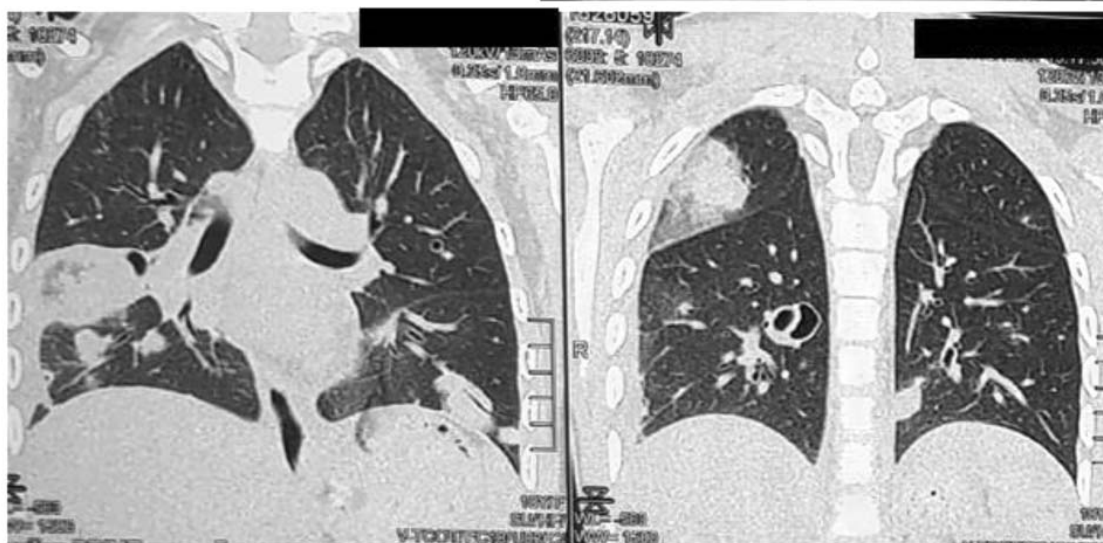


Fig.4



Inițierea tratamentului AB



În a 2-a săptămână de AB

Fig.5



Finisarea tratamentului AB



Finisarea tratamentului biologic

zone de necroză și hemoragii), anomalii autoimune (anti-cANCA pozitiv, anti-PR3 puternic pozitiv) complicată cu endocardita bacteriană cu vegetații la nivelul valvei tricuspide (20x11mm).

Discuții. Granulomatoza cu poliangeită (GPA), cunoscută precum Granulomatoza Wegener este o vasculită sistemică cu afectarea vaselor mici și medii. Este caracterizată prin inflamația granulomatoasă a căilor respiratorii superioare și inferioare, glomerulonefrită necrozantă pauci-imună și vasculită care implică alte organe [1,2,4].

Odată cu revizuirea nomenclaturii de la *Chapel Hill Consensus Conference* din anul 2012, s-au stabilit următoarele criterii de diagnostic:

1. Implicarea căilor respiratorii superioare (eliminări cronice purulente sau sanguinolente sau epistaxis/cruste/granuloame recurente; perforația de sept nazal sau deformarea nasului în formă de șă; sinusită cronică sau recurentă)
2. Implicarea pulmonară (Prezența pe clișeu radiologic sau tomografic a nodulilor, cavităților, sau infiltratelor fixe)
3. Implicarea renală (proteinurie >0.3g/24h; hematuria sau cilindri eritrocitari >5 c/v; glomerulonefrită pauci-imună necrotizantă)
4. Inflamația granulomatoasă (Inflamația granulomatoasă a peretelui arterial sau în zona perivasculară/extravasculară a arterei sau arteriolei)
5. Stenoză laringo/traheo/bronșică (subglotică, traheală sau glotică)
6. ANCA (prezența anticorpilor ANCA sau MPO/PR3)

Astfel, în baza criteriilor ACR (*American College of Rheumatology*) pentru stabilirea diagnosticului GPA/GW sunt necesare prezența a cel puțin 3 din 6 criterii sus-menționate [4,9].

Incidența GPA la copii este de 0.28-0.64 cazuri la 100000. Se manifestă preponderent în decada a II-a a vieții [1,4,8]. Având în vedere manifestările nespecifice și debutul adesea insidios, latența dintre debutul bolii și stabilirea diagnosticului este în mediu de 4.8 luni (0-67). Patogenetic, GPA este considerată o boală multifactorială. Precum și alte boli poligenice sistemice autoimune, GPA cel mai probabil este rezultatul factorilor genetici (care predispun la pierderea toleranței față de celulele proprii) și factori triggeri (de mediu). Au fost propuse câteva teorii care corelează prezența infecției și autoimunitatea la pacienți cu GPA [2,6,7].

Este cunoscut, că celulele țintă pentru anticorpii antineutrofilici în GPA sunt neutrofilele care prezintă pe suprafața sa receptori pentru proteinaza 3 (PR3). S-a demonstrat, că pacienții cu GPA au un număr sporit de PR3 pe membrana neutrofilică în comparație cu persoanele sănătoase. De asemenea, expresia sporită a anticorpilor

anti-proteinază 3 sunt asociate cu severitatea bolii și rata acutizărilor. Astfel, inflamația căilor respiratorii superioare provocată de stafilococ auriu induce producerea de citokine, ceea ce la rândul său joacă un rol crucial în inițierea și menținerea procesului patologic la pacienții cu GPA [2,6,8].

În calitate de factor trigger un rol deosebit o are infecția cu *Staphylococcus aureus* (fig.6). *Staphylococcus aureus* este o cauză importantă a bacteriemiei atât comunitare, cât și nozocomiale [5,6,7]. Majoritatea cazurilor de bacteriemie la copii este asociat cu o sursă localizată a infecției (ex. Infecții ale oaselor, articulațiilor, pneumonie, infecțiile țesuturilor moi și ale pielii). Importanța acesei bacterii este demonstrată prin următoarele constatări:

- Portajul *Staph.aureus* este asociat cu riscul major de recădere la pacienții cu GPA;
- Riscul redus de recădere la pacienții cu tratament antibacterian profilactic antistafilococic;
- Rata înaltă de infecții respiratorii acute care precedează sau acompaniază debutul sau acutizarea de GPA.

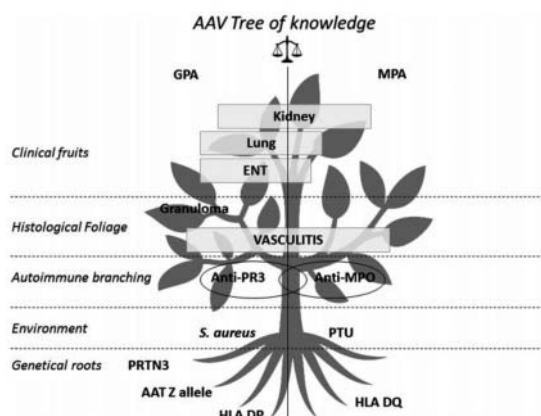


Fig.6 (Sursa: Millet A., 2014 [6])

Conform recomandărilor EULAR/ERA-EDTA, pacienții care se prezintă cu patologie a căilor respiratorii superioare și portaj cronic de *Staphylococcus aureus* pot fi eligibili pentru tratament topic cu antibiotice (precum mupirocină) pentru a preveni acutuzările, dar și generalizarea infecției cu stafilococ [9].

La copiii sănătoși, bacteriemia stafilococică comunitară cel mai frecvent este asociată cu infecții musculoscheletale, pe când endocardita bacteriană este foarte rară. Circa 10% din cazuri de bacteriemie stafilococică rămân fără o sursă cunoscută. Tratamentul acestui tip de bacteriemie se efectuează cu antibiotice antistafilococice (oxacilină, nafcilină, cefazolin, clindamicină, vancomicină) pe o durată de 10-14 zile [5,7].

Endocardita bacteriană (EB) este o maladii rară în grupul pediatric, cu o incidență anuală de cca 0.5 per 100,000 cazuri. Tabloul clinic al EB este variabil și este clasificat în două grupuri majore: debut acut și subacut.

Pacienții cu debut subacut prezintă acuze la subfebrilitate, fatigabilitate, artralгии, mialгии, pierdere ponderală, diaforeză. Pacienții cu EB acută prezintă sindrom febril cu valori înalte și risc major de complicații precum instabilitatea hemodinamică și insuficiența cardiacă. Datele clinice care sugerează EB sunt suflu nou apărut și fenomene trombotice. Tratamentul EB la copii variază în funcție de agentul patogen incriminat. În cazul EB prin *Staphylococcus aureus* tratamentul de elecție reprezintă *Vancomicina* în doză de 40 mg/kg/zi în 2-3 prize pe o durată de 4-6 săptămâni [3].

Pacienții cu GPA/WG manifestă un risc crescut de tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară, probabil datorită naturii vasculitei. Există riscul de a se produce insuficiență renală progresivă cu implicare renală și insuficiență respiratorie cu afectare pulmonară. Pacienții netratați au o rată scăzută de supraviețuire de numai 20% la 2 ani. Cu toate acestea, rata de supraviețuire de 2 ani pentru pacienții tratați este de aproximativ 90% [2,8].

Concluzii. Inflamația căilor respiratorii superioare provocată de *Staphylococcus aureus* induce producerea de citokine, ceea ce la rândul său joacă un rol crucial în inițierea și menținerea procesului patologic la pacienții cu granulomatoză cu poliangită. Crustele sanguinolente prezintă o poartă de intrare pentru stafilococ, ceea ce în condiții de disfuncții imune poate duce la complicații severe din partea organelor interne. Granulomatoză cu poliangită este o opțiune de diagnostic importantă la pacienții cu afectare a căilor respiratorii superioare (în special non-responsivă la tratament) și prezența portajului de *Staphylococcus aureus*.

Bibliografie:

1. Batu E.D., Bilginer Y., Classification of vasculitis in childhood, *Ann Paediatr Rheum* 2016; 5:1-10
2. Calatroni M., Oliva E., Gianfreda D., ANCA-associated vasculitis in childhood: recent advances, *Italian Journal of Paediatrics* 2017, 43:46
3. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., ș.a., 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis, *European Heart Journal* (2015) 36, 3075-3123.
4. Jenette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., ș.a., 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, *Arthritis&Rheumatism*, Vol.65, No.1, 2013, pp 1- 11
5. Laudien M., Gadola S., Podschun R., ș.a., Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and endonasal activity in Wegener's granulomatosis as compared to rheumatoid arthritis and chronic Rhinosinusitis with nasal polyps, *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2010 Vol.28, N.1, Suppl.57, 51:55
6. Millet A., Pederzoli-Ribeil M., Guillevin L., ș.a., Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: is it time to split the group?, *Postgrad Med J* 2014; 90:290-296.
7. Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B., Wedderburn L.R., *Textbook of pediatric rheumatology* 7th edition, Elsevier, 2016, page.484-489
8. Unizony S., Villareal M., Miloslavsky E.M., ș.a., Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-Associated Vasculitis Based on ANCA type, *Ann Rheum Dis*, 2016 June; 75 (6): 1166-1169.
9. Yates M., Watts R.A., Bajema I.M., ș.a., EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis, *Ann Rheum Dis* 2016; 0: 1-12.