

Infezione invasiva grave da *S. aureus* meticillino-resistente (clone USA300) in un adolescente italiano

Caso clinico

Piero Valentini¹, Donatella Angelone¹, Francesca Crea², Annalisa Pantosti³

Abstract

This report describes an uncommon presentation of invasive community-acquired methicillin-resistant S. aureus (CA-MRSA) infection in an immunocompetent adolescent without any other risk factor, characterized by septicaemia, meningitis, necrotising pneumonia and deep venous thrombosis (DVT). Successful treatment was performed with linezolid, rifampicin and low-molecular-weight heparin (LMWH). MRSA molecular typing revealed the presence of Pantone-Valentine leukocidin (PVL) gene, and a genetic background identical to USA300 clone, an emerging aggressive CA-MRSA strain in USA and Europe.

Keywords: MRSA, sepsis, meningitis, necrotizing pneumonia, antibiotic resistance
Severe invasive methicillin-resistant S. aureus (USA300 clone) infection in an Italian adolescent
CMI 2009; 3(4): 139-151

- ¹ Istituto di Clinica Pediatrica, Università Cattolica del Sacro Cuore
² Divisione di Endocrinologia, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù"
³ Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate, Istituto Superiore di Sanità, Roma

CASO CLINICO

Il caso riguarda un ragazzo di 15 anni, la cui storia clinica inizia tre giorni prima del ricovero ed è caratterizzata da cefalea, dolori lombari e febbre. Per la comparsa di vomito e il progressivo aumento della lombalgia e della temperatura febbrile, poco sensibili al trattamento analgesico-antipiretico, il paziente viene accompagnato in ospedale, dove l'esame clinico rileva condizioni generali mediocri, temperatura corporea di 40 °C, tachipnea (30 atti respiratori/min), normali valori pressori (120/75 mmHg), sensorio integro, con tendenza al sopore ma buona risposta agli stimoli dolorosi (GCS 14), importante meningismo senza deficit focali, spiccata lombalgia, splenomegalia e diffusa riduzione del murmure vescicolare. Sulla cute sono evidenti una lesione da ustione superficiale, sulla coscia sinistra, e una lesione caratterizzata da un'area eritematosa con suppurazione centrale, circoscritta, che interessa gli strati profondi, a livello dorso-

lombare, riferita a una puntura d'insetto non specificato. Il quadro clinico descritto fa ipotizzare una patologia infettiva, con

Perché descriviamo questo caso?

La malattia descritta è stata provocata da un agente patogeno, lo S. aureus meticillino-resistente (MRSA), noto sinora soprattutto come causa di infezione in soggetti e reparti a rischio, ma sempre più spesso identificato come agente eziologico di quadri clinici presenti in comunità. Inoltre, negli ultimi anni, sono stati resi noti più frequentemente casi complicati da fenomeni trombotici, che costituiscono una ulteriore difficoltà diagnostica, spesso di non immediato riscontro. Viene riportato l'approccio diagnostico-terapeutico adottato, illustrando i meccanismi patogenetici che possono spiegare le complicanze trombotiche e gli stretti legami esistenti fra queste e la diffusione/resistenza di MRSA

Corresponding author
Dottor Piero Valentini
e-mail: pvalentini@rm.unicatt.it

Indagine	Esiti
Emocromo	Leucociti = 10.300/mm ³ (86% neutrofilii) Piastrine = 130.000/mm ³
Emogasanalisi	pO ₂ = 73 mmHg
Emocoltura	Positiva per <i>S. aureus</i> meticillino-resistente
Rachicentesi	Normoglicorrachia Proteinorrachia = 392 mg/dl Pleiocitosi = 600 leucociti/mm ³ Antigeni capsulari assenti
Proteina C reattiva (PCR)	187 mg/l (vn < 3 mg/l)
Test emocoagulativi	TAP = 20,90 sec aPTT = 42 sec INR = 1,57 Fibrinogeno = 1.060 mg/dl (vn = 200-400 mg/dl) Antitrombina III = 39,8% (vn = 70-120%) D-dimeri > 4.500 ng/ml (vn < 278 ng/ml)
Rx torace	«Reperto micronodulare diffuso»
TAC cranio	Negativa per edema, emorragie e aree ischemiche

Tabella I

Esiti degli esami effettuati dal paziente

aPTT = tempo di tromboplastina parziale attivata;
INR = *International Normalized Ratio*;
TAP = tempo di attività protrombinica

possibilità di coinvolgimento delle strutture meninge e polmonari; l'approccio iniziale deve tendere alla raccolta di dati utili a una definizione dell'eziologia e della localizzazione d'organo.

Gli esiti delle indagini laboratoristiche e diagnostiche effettuate sono riportati in Tabella I. Sulla base del duplice interessamento,

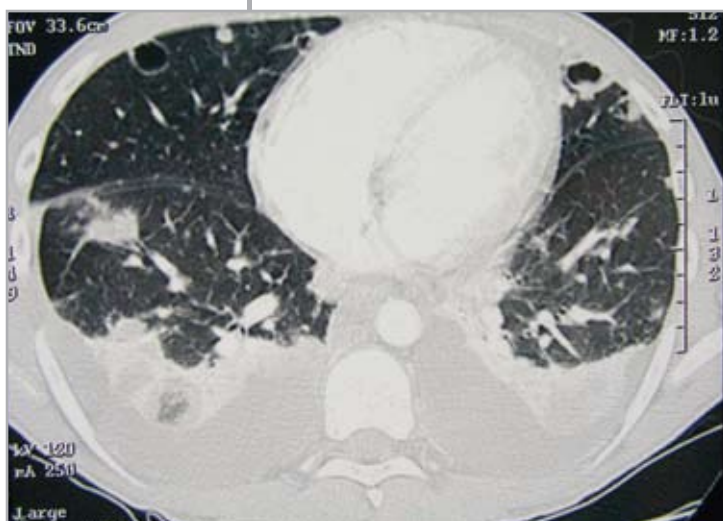


Figura 1

TAC polmonare eseguita in 5ª giornata di degenza. Lesioni nodulari multiple del parenchima, alcune delle quali presentano area di escavazione centrale. Massivo versamento pleurico bilaterale

meningeo e polmonare, viene intrapresa terapia antibiotica empirica con ceftriaxone e claritromicina, la prima per la capacità di raggiungere le meningi e l'efficacia nei confronti dei principali agenti eziologici di meningite, la seconda per la specifica attività terapeutica nei confronti di patogeni intracellulari quali il *M. pneumoniae*, ipotizzabile sia per il quadro radiologico sia per l'età del paziente.

In seconda giornata di degenza viene resa nota la crescita nell'emocoltura di *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) meticillino-resistente, per cui viene introdotta nello schema terapeutico anche vancomicina. La temperatura febbrile persiste a livelli superiori ai 38 °C finché, fra la quinta e la sesta giornata, si assiste alla svolta della storia: l'antibiogramma evidenzia una sensibilità subottimale del microorganismo per vancomicina e, il giorno dopo, una TAC toraco-addomino-pelvica (Figura 1), mostra lesioni polmonari diffuse, alcune delle quali escavate, versamento pleurico bilaterale, trombosi di vena azygos, vena cava inferiore nel tratto sottorenale, vena iliaca comune di destra e di sinistra (Figura 2).

Lo schema terapeutico viene completamente modificato, sostituendo vancomicina con linezolid e rifampicina; inoltre, viene iniziata la somministrazione di eparina a basso peso molecolare (*Low-Molecular-Weight Heparin*, LMWH) per via sottocutanea al dosaggio di 12.000 UI/die, avviando contemporaneamente la ricerca di eventuali fattori trombofilici, identificati in una doppia eterozigosi per il fattore V di Leyden e nella mutazione del gene G20210A della protrombina.

Nei giorni successivi la temperatura corporea ritorna progressivamente a valori normali (Figura 3): la terapia antibiotica viene protratta per 5 settimane, quindi il paziente viene dimesso in una situazione di netto miglioramento delle condizioni generali, regressione delle trombosi venose profonde e netta riduzione del versamento pleurico e delle lesioni parenchimali polmonari.

La terapia anticoagulante viene protratta per 6 mesi.

Domande da porsi di fronte a questo caso

- Quali sono i patogeni più comunemente in causa nelle forme di polmonite e di meningite in età adolescenziale?
- Quali sono i possibili fattori di rischio?
- Quali sono gli accertamenti fondamentali da effettuare prima dell'inizio della terapia antibiotica?
- Quale schema terapeutico iniziale è più razionale adottare?
- Quali complicanze o difficoltà terapeutiche si possono prevedere di fronte a una eziologia stafilococcica?

DISCUSSIONE

Quello descritto è un caso non comune di infezione invasiva da *S. aureus* meticillino-resistente acquisito in comunità (CA-MRSA), caratterizzato dalla presenza di meningite, sepsi, polmonite necrotizzante e trombosi venosa profonda (DVT). Di seguito vengono valutati separatamente i differenti aspetti di questo complesso quadro clinico.

L'agente eziologico

Gli stafilococchi sono microorganismi ubiquitari, diffusamente presenti nell'ambiente, patogeni per umani e animali, caratterizzati dalla peculiarità di liberare nel mezzo di coltura coagulasi che permettono l'identificazione dei ceppi umani virulenti [1]: le coagulasi reagiscono nel plasma inducendo la conversione del fibrinogeno in fibrina e, quindi, la produzione di coaguli. "Stafilococchi coagulasi-positivi" è, attualmente, sinonimo di *Staphylococcus aureus* [2]. Lo *S. aureus* è responsabile di infezioni cutanee superficiali, cellulite, foruncoli, infezione di ferite, ascessi dei tessuti profondi, flebiti, endocarditi, pericarditi, polmoniti, empiemi, osteomieliti, artriti settiche; inoltre, è una causa frequente di infezioni nei bambini, rimanendo un problema clinico impegnativo, nonostante i progressi dell'antibioticoterapia [2,3]. I ceppi di *S. aureus* meticillino-resistenti (MRSA) mostrano una sensibilità scarsa o nulla verso penicilline penicillinasi-resistenti, cefalosporine, aminoglicosidi, macrolidi, tetracicline [4,5] e vengono acquisiti più facilmente in ambiente ospedaliero che in comunità: degenze prolungate, terapie antibiotiche frequenti o pro-



Figura 2
Ecodoppler vena cava inferiore che mette in evidenza il trombo occupante gran parte del lume

lungate e procedure invasive sembrano essere i fattori predisponenti più frequenti. Dagli anni '90 infezioni causate da questa tipologia di agenti microbici sono state osservate sempre più frequentemente in soggetti in assenza dei suddetti fattori di rischio: non si trattava solo di infezioni purulente della cute e dei tessuti sottocutanei (SSTIs), ma anche del torrente sanguigno (sepsi), del polmone e dell'apparato muscolo-scheletrico [6]. In particolare, gli MRSA acquisiti in comunità (CA-MRSA) si associano a quadri clinici gravi come la sepsi, la purpura fulminans, la fascite necrotizzante e la polmonite necrotizzante, e possono essere definiti come tali quando vengono isolati durante le prime 48 ore di ospedalizzazione in pazienti nei quali siano assenti fattori di rischio per infezione da MRSA [7-14].

Le infezioni da CA-MRSA nei bambini sono in aumento in tutto il mondo [15-17].

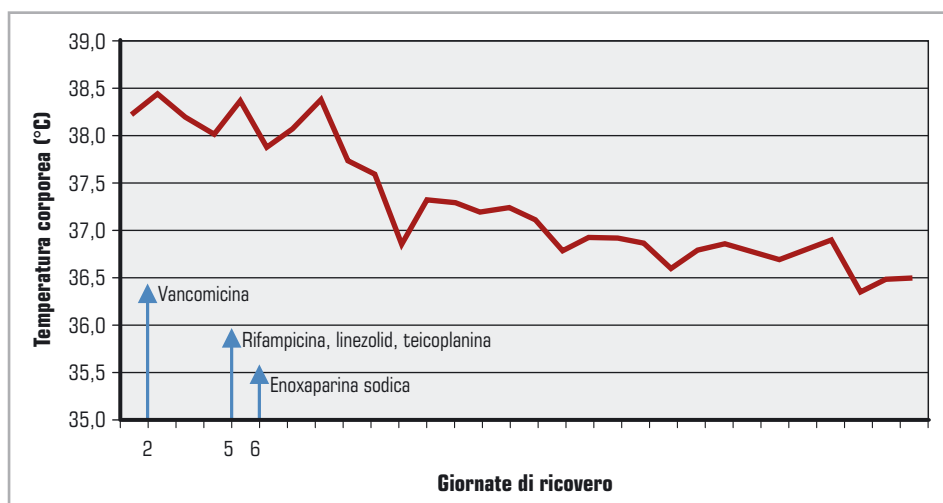


Figura 3
Andamento della temperatura febbrile (°C) in relazione alle terapie effettuate

In alcuni centri pediatrici gli MRSA costituiscono fino al 76% dei ceppi di *S. aureus* isolati [16,18]: negli Stati Uniti, in particolare, il ceppo denominato USA300 è diventato una causa predominante di infezioni acquisite in comunità [19]. La colonizzazione delle fosse nasali anteriori o di altri siti corporei da parte di questo ceppo si associa a un rischio significativamente maggiore di successive infezioni, se paragonata alla colonizzazione da parte di ceppi di *S. aureus* meticillino-sensibili (MSSA) [20]. La spiegazione di questo fenomeno può essere ricercata in un aumento del livello di esposizione della popolazione ad antibiotici attivi sugli MSSA, ma non sugli MRSA [21]. I fattori che hanno facilitato la diffusione in comunità degli MRSA comprendono sovraffollamento, frequenti contatti cutanei, cute abrasa o compromessa, esposizione a effetti personali contaminati, difficoltà nel mantenere l'igiene personale e accesso limitato alle cure sanitarie. Sinora i focolai epidemici di infezione da CA-MRSA sono stati affrontati con strategie mirate alla cura delle ferite, all'aumento dell'igiene e alla regolare pulizia di superfici esposte a una frequente contaminazione ambientale [22].

In Europa l'incidenza di infezioni dovute a CA-MRSA sembra essere inferiore a quella registrata negli USA, anche se dati epidemiologici recenti dimostrano come queste infezioni siano in aumento: in un ospedale francese l'incidenza di infezioni cutanee e dei tessuti molli da CA-MRSA è passata dallo 0% nel 2000 al 6,8% nel 2003 [23]. A Copenaghen il numero di MRSA isolati principalmente da infezioni cutanee acquisite in comunità è raddoppiato dal 2003 al 2004 [24]. Inoltre, i ceppi circolanti sono più eterogenei rispetto a quanto accade oltreoceano [25].

Un'ulteriore novità epidemiologica di recente acquisizione è l'isolamento, in numerosi Paesi (Paesi Bassi, Germania, Belgio, Svizzera, Finlandia, Norvegia, Regno Unito, Stati Uniti, Australia) di ceppi di *S. aureus* produttori di leucocidina di Pantone-Valentine (PVL), causa soprattutto di infezioni della cute e dei tessuti molli e di polmoniti necrotizzanti antibiotico-resistenti in soggetti non ospedalizzati [26].

La PVL è una citotossina bicomponente, codificata dai geni *pvl luk-S-PV* e *luk-F-PV*, che distrugge i leucociti attraverso la formazione di pori nella membrana cellulare [27]. Studi su conigli hanno dimostrato che la somministrazione intradermica di PVL causa lesioni infiammatorie gravi e necrosi

cutanee e tissutali [28]. In effetti, la presenza di questa tossina sembra essere associata a una maggiore gravità delle infezioni [29,30] e recentemente è stato dimostrato un suo ruolo essenziale nella patogenesi della polmonite necrotizzante [31]. Un altro gene presente nei ceppi di *S. aureus* USA300, importante per l'aggressività del microbo, è il *fnbB* che codifica per le proteine FnBPA e FnBPB, associate a una aumentata capacità di adesione e invasività da parte dello *S. aureus* [32-36].

Il ceppo di CA-MRSA coinvolto nel caso descritto aveva le caratteristiche genotipiche del clone USA300 (agr tipo 1, ST8, t008), isolato recentemente anche in un altro bambino italiano [37] e che in Germania è diventato il secondo clone di CA-MRSA isolato, in ordine di frequenza, dopo quello "Europeo" [38] (agr tipo 3, ST80), tipicamente resistente all'acido fusidico [39,40].

La polmonite necrotizzante

Gli *S. aureus* produttori di PVL dimostrano particolare propensione ad aderire al collagene che viene esposto dall'azione distruttiva dei virus sull'epitelio, pertanto sono particolarmente attratti da una mucosa bronchiale danneggiata. Una volta stabilita l'adesione, inizia una rapida moltiplicazione con produzione di altre citotossine, come le emolisine, che favoriscono un ulteriore danno tissutale e la diffusione batterica [41]. L'azione della PVL protegge gli Stafilococchi dall'attacco dei polimorfonucleati, mentre l'azione sinergica delle varie tossine necrotizzanti [42] risulta in una vasculite con conseguente formazione di vaste aree di infarto ed emorragia [14].

Tradizionalmente, la polmonite stafilococcica è stata associata a un quadro clinico caratterizzato da dispnea sproporzionata rispetto al danno polmonare e cianosi del letto ungueale e delle labbra [43]. La presenza della PVL si associa, secondo la "classica" descrizione resa da Gillet nel 2002, a un rapido deterioramento della funzione respiratoria, con l'insorgenza di una sindrome da distress respiratorio acuto, caratterizzata da febbre > 39 °C, frequenza respiratoria > 40 atti respiratori/min, frequenza cardiaca > 140 bpm, emottisi e ipotensione [30].

Tuttavia, il sospetto clinico di un quadro di simile gravità può essere suscitato con difficoltà quando anche segni lievi di coinvolgimento respiratorio possono mancare. Anche nel nostro paziente, nonostante il massiccio danno polmonare testimoniato dalle in-

dagini radiologiche, non era presente una compromissione funzionale di eguale entità. Infatti, l'Rx torace all'ingresso in ospedale è stato effettuato, parallelamente ad altri accertamenti, per identificare la sorgente della febbre, che più di altri segni ha caratterizzato l'esordio e il decorso del quadro clinico, non già per una semeiotica suggestiva.

La febbre, la mialgia e i brividi, che possono indirizzare verso una patologia non specifica o di eziologia virale, sono anche frutto dell'azione di tossine stafilococciche. Sono riportati in letteratura quattro casi di grave polmonite, rimandati al domicilio dopo una prima valutazione con un semplice trattamento sintomatico [44-46]. Di fronte a questa sintomatologia, la rilevazione di una Proteina C Reattiva (PCR) elevata (anche > 200 g/l) può aiutare a intuire la reale gravità della situazione.

Un'altra caratteristica che deve allertare il clinico è la presenza di una siffatta sintomatologia in un soggetto giovane, senza fattori di rischio e con storia di foruncolosi o altra patologia infettiva cutanea, soprattutto quando siano presenti anche vomito e/o diarrea e/o shock tossico, prodotti da altre tossine stafilococciche [10].

L'esecuzione di emocoltura ed esame batterioscopico di eventuali campioni di escreato ematico possono aiutare a identificare i microrganismi, anche se questa eventualità non è frequente: nei bambini è molto difficile ottenere un escreato e le emocolture risultano positive più facilmente in altre infezioni che nel corso di polmoniti [14].

Le indagini radiologiche forniscono documentazioni che non differiscono dalla classica descrizione della polmonite stafilococcica, vale a dire aree di consolidamento parenchimale rotondeggianti, che usualmente cavitano entro 96 ore e possono risolversi completamente o con residuo pneumatocele oppure dare luogo a fistole, empiema o necrosi. Soprattutto la coalescenza delle lesioni cavitare è considerata quasi patognomonica di eziologia stafilococcica, così come l'interessamento di un intero emitorace in un bambino [43]. Le forme PVL-associate cavitano più facilmente rispetto alle polmoniti da MRSA ospedaliere e presentano usualmente versamento pleurico [30].

Sebbene le cavitazioni possano essere rilevate anche mediante radiografie standard seriate, sono meglio evidenziate mediante la Tomografia Assiale Computerizzata (TAC), soprattutto per ciò che riguarda la loro evoluzione [47-50].

Poiché le possibilità di una diagnosi eziologica e, quindi, del supporto di un antibiogramma, non sono elevate, e considerato che è stata calcolata una mortalità attesa del 75% [30], è fondamentale iniziare quanto prima possibile una terapia antibiotica efficace, ma alcune considerazioni rendono ragione delle difficoltà nell'impostarla:

- i beta-lattamici inducono la produzione dell'alfa-emolisina stafilococcica, uno dei maggiori responsabili dei processi necrotici polmonari [42];
- le penicilline penicillinasi-resistenti (flucoxacillina) sovra-regolano la produzione di alfa-emolina e PVL; inoltre, sebbene l'associazione di questa tipologia di antibiotici a clindamicina o a linezolid possa essere teoricamente efficace, di fatto c'è la concreta possibilità che, *in vivo*, flucoxacillina penetri poco nei tessuti necrotici e possa così, paradossalmente, favorire ulteriormente la produzione di PVL [51];
- dosi convenzionali di vancomicina, anti-stafilococcico per definizione, non hanno efficacia sulla produzione di esotossine, raggiungono concentrazioni polmonari spesso inefficaci in questo tipo di polmoniti e, nonostante alti livelli ematici, non riescono a evitare che una batteriemia sia rilevabile anche a distanza dall'inizio della terapia [47,51]. Pertanto, solo sporadicamente vancomicina è stata efficace come antibatterico utilizzato isolatamente [52,53]. La spiegazione potrebbe ritrovarsi in concentrazioni minime inibenti (MIC) elevate sin dall'esordio del quadro clinico [50,54,55].

Quali sono le alternative possibili? La letteratura fornisce molti suggerimenti, nessuno, purtroppo, definitivo:

- cotrimoxazolo ha mantenuto una sua efficacia nei confronti dei ceppi di MRSA; ciononostante il suo uso non è frequente [56];
- vancomicina, clindamicina, linezolid, rifampicina e cotrimoxazolo sono stati usati in polmoniti PVL-associate in svariate posologie e associazioni fra loro, con esiti altalenanti [10,30,47,57,58];
- clindamicina e linezolid hanno il vantaggio di inibire la produzione delle tossine [59]: a concentrazioni subinibitorie clindamicina, linezolid e acido fusidico inducono una riduzione del livello di PVL dose-dipendente, a differenza di oxacillina che a basse concentrazioni può addirittura triplicarne il livello [60].

Tra i farmaci di recente generazione, linezolid appare il più promettente nei confronti dei ceppi di MRSA, soprattutto quando associato a rifampicina, magari come associazione di seconda scelta dopo un fallimento dei glicopeptidi [47,48,61-64].

Peraltro, rifampicina e acido fusidico non dovrebbero mai essere usati singolarmente per la facile insorgenza di resistenze [65].

La terapia intrapresa inizialmente in modo empirico nel nostro paziente, comprendente ceftriaxone e claritromicina, è inefficace nei confronti dell'MRSA; inoltre, la MIC di vancomicina, aggiunta successivamente, era di 2 µg/ml, un valore *borderline*: infatti il suo inizio non coincide con una regressione della temperatura febbrile. La scelta di linezolid si è fondata sulla sua ottima attività antistafilococcica e sull'alta capacità di penetrazione nel tessuto polmonare e nel liquor cefalorachidiano (LCR).

La meningite

L'isolamento di CA-MRSA dal LCR è raro. Sporadiche rilevazioni sono presenti in letteratura: una bambina di 16 mesi, morta per sepsi, presentava ascessi multipli in numerosi organi, compreso il cervello [66]. In un altro caso, a essere colpita era stata una donna, con storia di foruncolosi e farmacodipendenza, che sviluppò un ascesso cerebrale da CA-MRSA [67].

Più numerose le segnalazioni relative a casi associati a interventi neurochirurgici [68-70] nei quali sono state affrontate nuove strategie terapeutiche adatte a superare il problema della scarsa penetrazione degli antibiotici attraverso la barriera emato-encefalica, sia attraverso l'associazione fra vancomicina e rifampicina, sfruttando l'ottima capacità di penetrazione di quest'ultima [71], sia attraverso la diretta somministrazione intratecale della prima [72,73].

Teicoplanina possiede interessanti caratteristiche farmacocinetiche, tra cui un'emivita estremamente prolungata. Dati sperimentali hanno rilevato una sua capacità di penetrare le meningi infiammate e raggiungere livelli adeguati nel liquor, purché somministrata in infusione continua [74]. Confortanti dati sul suo uso provengono da un'esperienza effettuata in un centro neurochirurgico turco [75]. Aneddoto il suo utilizzo per via intratecale [76-78].

Nel nostro paziente, nonostante nella fase d'esordio il quadro clinico fosse caratterizzato da un modesto interessamento dello stato di coscienza, che ha suggerito l'esecuzione

di una rachicentesi, l'interessamento del sistema nervoso centrale non ha successivamente costituito motivo di sofferenza per il paziente, né di apprensione per i medici. La glicorrachia a livelli di normalità, nonostante l'iperproteinorachia e la pleiocitosi, suggerisce un'invasione liquorale in fase molto precoce, probabilmente non progredita per la successiva terapia antibiotica.

I fenomeni trombotici

Una particolare caratteristica di questo caso è stata la coesistenza di una trombosi venosa profonda nel corso dell'infezione invasiva da CA-MRSA. Questo aspetto è stato recentemente sempre più spesso descritto, soprattutto in corso di osteomieliti. La tendenza a sviluppare fenomeni trombotici dipende, probabilmente, da più fattori: le tossine rilasciate dallo *S. aureus* possono provocare spasmo della muscolatura liscia e aggregazione piastrinica; alcuni enzimi possono interagire con il fibrinogeno causando la formazione di trombi; la necrosi tissutale, associata con la produzione di PVL, può provocare compressione o stasi venosa [79]; l'immobilità, l'elevata frequenza di procedure ortopediche o chirurgiche di altro tipo e la disidratazione sono tutti fattori favorenti una trombofilia [80]. È tuttavia suggestivo il dato che evidenzia la netta prevalenza di fenomeni trombotici in corso di infezioni da CA-MRSA produttori di PVL [7,81,82]. Infatti, in uno studio del 2004, è stato evidenziato come la PVL-positività sia legata a una maggiore prevalenza di complicanze [10/33 nel gruppo PVL-positivo *versus* 0/23 nel gruppo PVL-negativo ($p = 0,002$)] [82].

Poiché la presenza della PVL sembra associata con fenomeni flogistici più imponenti, sia locali che generali, è stata proposta la definizione di "Sindrome di Panton-Valentine" per indicare un quadro clinico caratterizzato da osteomielite, infezione cutanea, polmonite e trombosi venosa profonda, dovuto a uno *S. aureus* PVL-positivo, indipendentemente dalla sua suscettibilità alla meticillina [80,83].

Ma come può lo *S. aureus* influire sui meccanismi coagulativi?

Le proteine batteriche superficiali possono interagire con le piastrine direttamente, legandosi ai recettori di superficie [84,85], o indirettamente, usando una proteina dell'ospite, come il fibrinogeno (Fg), come ponte fra componente batterica e recettore piastrinico [84,86]. Queste proteine leganti il fibrinogeno (Fgbps) sono state ben ca-

ratterizzate nello *S. aureus* e possono essere divise in due categorie: MSCRAMMs (*Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules*) e SERAMs (*Secretable Expanded Repertoire Adhesive Molecules*) [87]. Le prime, inducendo l'attivazione e l'aggregazione piastrinica e la conseguente formazione di trombi di piastrine e fibrina, proteggono lo *S. aureus* dall'azione dei neutrofilo [88,89]. Fra le seconde, la coagulasi costituisce un modello di manipolazione biologica dell'ospite da parte dello *S. aureus* a suo vantaggio, formando un complesso con la protrombina [90] resistente alla maggior parte degli anticoagulanti [91], capace di convertire il fibrinogeno in fibrina attraverso un meccanismo alternativo alla classica attivazione proteolitica della protrombina in trombina [92]. Questo particolare aspetto rivestirebbe un ruolo di particolare importanza nella persistenza della batteriemia attraverso la continua dismissione di *S. aureus* dai trombi dei vasi venosi profondi [93].

Nel nostro paziente l'infezione ha permesso di mettere in evidenza uno stato di trombofilia congenita (mutazione del gene del fattore V di Leyden e della protrombina) che ha sicuramente avuto la maggiore responsabilità nello sviluppo della trombosi venosa profonda (DVT); tuttavia, sia le ca-

ratteristiche biologiche appena descritte, sia le esperienze sempre più numerose riportate in letteratura, dimostrano la "propensione" degli *S. aureus* PVL-positivi a provocare fenomeni trombotici [7], che potrebbero essere la sorgente di emboli settici capaci di causare coinvolgimenti polmonari come quello riportato. Su queste basi, è ipotizzabile, sebbene non ancora chiaramente dimostrato [93], un ruolo determinante degli anticoagulanti anche nella risoluzione del processo infettivo, facendo mancare allo *S. aureus* l'azione protettiva esercitata dai trombi. Una nota finale va dedicata alla possibilità di una diagnosi precoce. L'individuazione della DVT è stata possibile grazie alla decisione di effettuare una valutazione *total body* alla ricerca di altri foci metastatici d'infezione: sarebbe auspicabile che, di fronte a patologie a carattere settico con persistenza della febbre nonostante una terapia antibiotica razionale, venga sempre effettuata una ricerca di eventuali localizzazioni trombotiche profonde.

DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi di natura finanziaria.

Raccomandazioni per la gestione delle polmoniti in età pediatrica. Modificato da [94]

Accertamenti diagnostici

- *La radiografia del torace non deve essere eseguita routinariamente nei bambini con polmonite non complicata. Nel follow-up, deve essere ripetuta solo in caso di persistenza di sintomatologia febbrile o respiratoria*
- *Esami microbiologici: emocoltura; tampone nasale e faringeo nei bambini di età < 18 mesi per ricerca di antigeni virali; esame colturale di liquido pleurico quando presente*

Indicazioni al ricovero in ospedale

- *SatO₂ < 92%*
- *Frequenza respiratoria > 50 atti/min*
- *Dispnea*
- *Apnee*
- *Segni di disidratazione*
- *Scarsa compliance familiare*

Terapia antibiotica

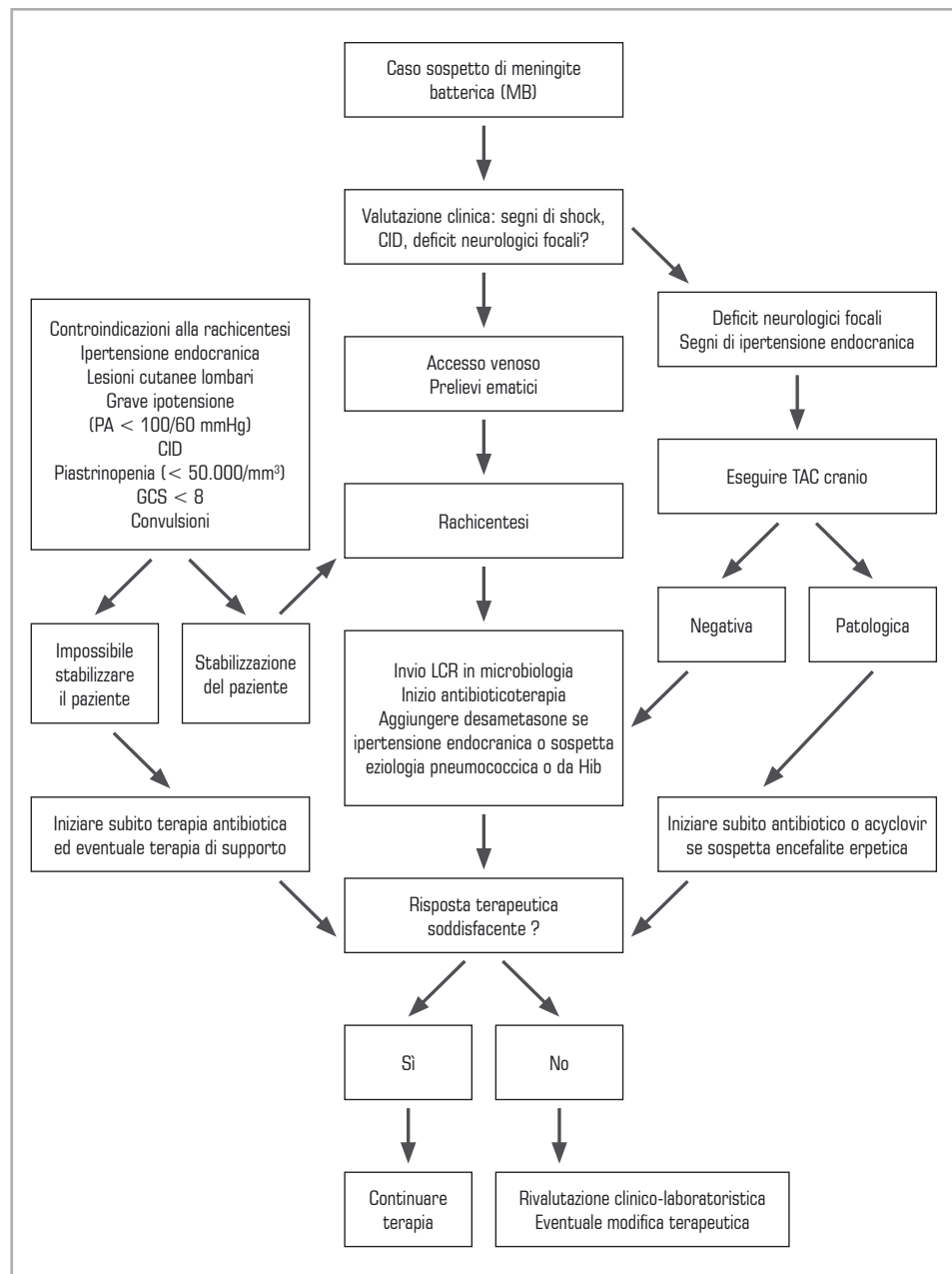
- *Amoxicillina per via orale è l'antibiotico di prima scelta nei bambini di età < 5 anni e in tutti i casi di sospetta infezione da *S. pneumoniae*. Valide alternative sono rappresentate da amoxicillina/clavulanato, cefaclor, eritromicina, claritromicina e azitromicina*
- *I macrolidi rappresentano i farmaci di prima scelta nei bambini più grandi, nel sospetto di polmonite da *Mycoplasma**
- *Se viene ipotizzato che lo *S. aureus* sia l'agente patogeno, è appropriato utilizzare un macrolide o un'associazione di flucoxacillina ed amoxicillina*

- La via di somministrazione endovenosa deve essere usata solo nel caso in cui il bambino non sia in grado di assumere la terapia per bocca (es. per vomito) o in caso di sintomatologia grave. Gli antibiotici utilizzati sono: amoxicillina/clavulanato, cefuroxime, cefotaxime; amoxicillina, ampicillina, o penicillina se vi sia il sospetto di infezione da *S. pneumoniae*.
- Il passaggio dalla via di somministrazione endovenosa a quella orale deve essere preso in considerazione dopo la comparsa di segni di miglioramento clinico

Terapie di supporto

- Ossigenoterapia in caso di $SatO_2 < 92\%$
- Idratazione per via endovenosa con monitoraggio degli elettroliti sierici
- Antipiretici e analgesici
- Monitoraggio dei parametri vitali almeno ogni 4 ore

ALGORITMO ESSENZIALE PER LA GESTIONE DELLE MENINGITE BATTERICA IN AMBIENTE OSPEDALIERO. MODIFICATO DA [95]



CID = coagulazione intravasale disseminata; GSC = Glasgow Coma Score; Hib = *Haemophilus influenzae* tipo b; LCR = liquido cefalo-rachidiano; PA = pressione arteriosa; TAC = tomografia assiale computerizzata

BIBLIOGRAFIA

1. Recommendation: ICSB Subcommittee on Taxonomy of Staphylococcal Micrococci. *Zentralbl Bakteriol (Naturwissenschaft)* 1976; 5(Suppl): 129-33
2. Sattler CV, Correa AG. Coagulase-positive staphylococcal infections (*Staphylococcus aureus*). In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (a cura di). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia, PA: Saunders, 2004; pp. 1099-129
3. Caksen H, Uzum K, Yuksel S. Prognostic factors in children with *Staphylococcus aureus* sepsis. *J Emerg Med* 2003; 25: 199-201
4. Acar JF, Chabbert YA. Methicillin-resistant staphylococcemia: bacteriological failure of treatment with cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1972; 10: 280-5
5. Watanakunakorn C. Treatment of infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 1982; 97: 376-8
6. Gorwitz RJ. Community-associated Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and update. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 925-6
7. Gonzalez BE, Martinez-Aguilar G, Hulten KG, Hammerman WA, Coss-Bu J, Avalos-Mishaan A et al. Severe staphylococcal sepsis in adolescents in the era of community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatrics* 2005; 115: 642-8
8. Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G, Mehdi S, Perlroth J, Bayer AS et al. Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med* 2005; 352: 1445-53
9. Francis JS, Doherty MC, Lopatin U, Johnston CP, Sinha G, Ross T et al. Severe community onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentine leukocidin genes. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 100-7
10. Kravitz GR, Dries DJ, Peterson ML, Schlievert PM. Purpura fulminans due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 941-7
11. Mongkolrattanothai K, Boyle S, Kahana MD, Daum RS. Severe *Staphylococcus aureus* infections caused by clonally related community-acquired methicillin-susceptible and methicillin resistant isolates. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1050-8
12. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Sanza LT, Como-Sabetti K, Jernigan JA et al. Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005; 352: 1436-44
13. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB et al. Emergency ID Net Study Group. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006; 355: 666-74
14. Morgan MS. Diagnosis and treatment of Panton-Valentine leukocidin (PVL)-associated staphylococcal pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 289-96
15. Ochoa T, Mohr J, Wanger A, Murphy R, Heresi G. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pediatric patients. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 966-8
16. Kaplan S, Hulten KG, Gonzalez BE, Hammerman WA, Lamberth L, Versalovic J et al. Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1785-91
17. Gonzalez B, Hulten KG, Dishop MK, Lamberth LB, Hammerman WA, Mason EO Jr et al. Pulmonary manifestations in children with invasive community-acquired *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 583-90
18. Mishaan AM, Mason EO Jr, Martinez-Aguilar G, Hammerman W, Propst JJ, Lupski JR et al. Emergence of a predominant clone of community acquired *Staphylococcus aureus* among children in Houston, TX. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 201-6
19. McCaskill ML, Mason EO Jr, Kaplan SL, Hammerman W, Lamberth LB, Hulten KG. Increase of the USA300 clone among community-acquired methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* causing invasive infections. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 1122-7
20. Ellis MW, Hospenthal DR, Dooley DP, Gray PJ, Murray CK. Natural history of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in soldiers. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 971-9
21. Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK, McQuillan G, McDougal LK, Fosheim GE et al. Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001-2004. *J Infect Dis* 2008; 197: 1227-34
22. Leach T, Cappello M. Community-associated methicillin-resistant epidemiology and update. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 7: 925-6

23. Del Giudice P, Blanc V, Durupt F, Bes M, Martinez JP, Counillon E et al. Emergence of two populations of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with distinct epidemiological, clinical and biological features, isolated from patients with community-acquired skin infections. *Br J Dermatol* 2006; 154: 118-24
24. Bartels MD, Boye K, Larsen AR, Skov R, Westh H. Rapid increase of genetically-diverse methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Copenhagen, Denmark. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1533-40
25. Tristan A, Bes M, Meugnier H, Lina G, Bozdogan B, Courvalin P et al. Global distribution of Pantone-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 2006. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 594-600
26. Mushtaq F, Hildrew S, Okugbenil G, Ellis R. Necrotizing haemorrhagic pneumonia proves fatal in an immunocompetent child due to Pantone-Valentine Leukocidin, toxic shock syndrome toxins 1 and 2 and enterotoxin C-producing *Staphylococcus aureus*. *Acta Paediatrica* 2008; 97: 983-7
27. Boyle-Vavra S, Daum RS. Community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: the role of Pantone-Valentine leukocidin. *Lab Invest* 2007; 87(1): 3-9
28. Prevost G, Bouakham T, Piemont Y, Monteil H. Characterisation of a synergohymenotropic toxin produced by *Staphylococcus intermedius*. *FEBS Lett* 1995; 376: 135-40
29. Dufour P, Gillet Y, Bes M, Lina G, Vandenesch F, Floret D et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Pantone-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 819-24
30. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Pantone-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002; 359: 753-9
31. Labandeira-Rey M, Couzon F, Boisset S, Brown EL, Bes M, Benito Y et al. *Staphylococcus aureus* Pantone Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. *Science* 2007; 315: 1130-3
32. Mishan AM, Mason EO Jr, Martinez-Aguilar G, Hammerman W, Propst JJ, Lupski JR et al. Emergence of a predominant clone of community-acquired *Staphylococcus aureus* among children in Houston, Texas. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 201-6
33. Greene C, McDevitt D, Francois P, Vaudaux PE, Lew DP, Foster TJ. Adhesion properties of mutants of *Staphylococcus aureus* defective in fibronectin-binding proteins and studies on the expression of *fnb* genes. *Mol Microbiol* 1995; 17: 1143-52
34. Peacock SJ, Day NP, Thomas MG, Berendt AR, Foster TJ. Clinical isolates of *Staphylococcus aureus* exhibit diversity in *fnb* genes and adhesion to human fibronectin. *J Infect* 2000; 41: 23-31
35. Nashev D, Toshkova K, Salasia SI, Hassan AA, Lammler C, Zschock M. Distribution of virulence genes of *Staphylococcus aureus* isolated from stable nasal carriers. *FEMS Microbiol Lett* 2004; 233: 45-52
36. Foster TJ, Hook M. Surface protein adhesins of *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol* 1998; 6: 484-8
37. Tinelli M, Pantosti A, Lusardi C, Vimercati M, Monaco M. First detected case of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infection in Italy. *Euro Surveill* 2007; 12: E070412
38. Witte W, Strommenger B, Cuny C, Heuck D, Nuebel U. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the Pantone-Valentine leukocidin gene in Germany in 2005 and 2006. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1258-63
39. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Pantone-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 978-84
40. Witte W, Braulke C, Cuny C, Strommenger B, Werner G, Heuck D et al. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with Pantone-Valentine leukocidin genes in central Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 1-5
41. de Bentzmann S, Tristan A, Etienne J, Brousse N, Vandenesch F, Lina G. *Staphylococcus aureus* isolates associated with necrotizing pneumonia bind to basement membrane type IV and laminin. *J Infect Dis* 2004; 190: 1506-15
42. Seeger W, Birkemeyer RG, Emert L, Suttrop N, Bhakdi S, Duncker H-R. Staphylococcal alpha-toxin-induced vascular leakage in isolated perfused rabbit lungs. *Lab Invest* 1990; 63: 341-9
43. Ede S, Davis GM, Holmes FH. Staphylococci pneumonia. *JAMA* 1959; 170: 638-43
44. Adem PV, Montgomery CP, Husain AN, Koogler TK, Arangelovich V, Humilier M et al. *Staphylococcus aureus* sepsis and the Waterhouse-Friderichsen syndrome in children. *N Engl J Med* 2005; 353: 1245-51

45. Banthia S, Meka VG, Pillai SK, Wener K, Freedman R, Pandya SS et al. A fatal case of necrotizing pneumonia caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Dis Clin Pract* 2005; 13: 132-8
46. Torrell E, Molin D, Tabno E, Ehrenborg C, Ryden C. Community acquired pneumonia and bacteraemia in a healthy young woman caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carrying the genes encoding Pantone-Valentine leukocidin (PVL). *Scand J infect Dis* 2005; 7: 902-4
47. Micek ST, Dunne M, Kollef MH. Pleuropulmonary complications of Pantone-Valentine leukocidin-positive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: importance of treatment with antimicrobials inhibiting exotoxin production. *Chest* 2005; 128: 2732-8
48. Monaco M, Antonucci R, Palange P, Venditti M, Pantosti A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia. *Emerg Infect Dis* 2005; 10: 1647-8
49. Miyashita T, Shimamoto Y, Nishiya H, Koshibu Y, Sugiyama H, Ono Y et al. Destructive pulmonary embolism in a patient with community-acquired staphylococcal bacteremia. *J Infect Chemother* 2002; 8: 99-102
50. Tronci M, Parisi G, Pantosti A, Monaco M, Valentini P. A CA MRSA strain with decreased vancomycin susceptibility as a cause of serious invasive infection in an immunocompetent adolescent. In: *17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)-25th International Congress of Chemotherapy (ICC)*; 31 March-3 April. 2007. Poster 1599.
51. Stevens DL, Ma Y, McIndoo E, Wallace RJ, Bryant A. Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 2007; 195: 202-11
52. Al-Tawfiq JA, Aldaabil RA. Community-acquired MRSA bacteremic necrotizing pneumonia in a patient with scrotal ulceration. *J Infect* 2005; 51: e241-3
53. Mijklavics E, Haeggman S, Sanchez B, Martinsons A, Olsson-Liljequist B, Dumpis U. Report on the first PVL-positive community acquired MRSA strain in Latvia. *Euro Surveill* 2004; 9: 29-30
54. Salliot C, Zeller V, Puechal X, Manceron V, Sire S, Varache N et al. Pantone-Valentine leukocidin producing *Staphylococcus aureus* infections: report of 4 French cases. *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 192-5
55. Graber CJ, Wong MK, Carleton HA, Perdreau-Remington F, Haller BL, Chambers HF. Intermediate vancomycin susceptibility in community associated MRSA clone. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 491-3
56. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe methicillin resistant *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia associated with influenza – Louisiana and Georgia, December 2006-January 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 325-9
57. Francis JS, Carroll K, Nuernberger E, Bartlett JG. Authors' reply. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1378-9
58. Shelburne SA, Musher DM, Hulten K, Lu HY, Bhaila I, Hamill RJ. In vitro killing of community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with drug combinations. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4016-9
59. Bernardo K, Pakulat N, Fleer S, Schnaith A, Utermohlen O, Krut O et al. Subinhibitory concentrations of linezolid reduce *Staphylococcus aureus* virulence factor expression. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 546-59
60. Dumitrescu O, Boisset S, Badiou C, Bes M, Benito Y, Reverdy ME et al. Effect of antibiotics on *Staphylococcus aureus* producing Pantone-Valentine leukocidin. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1515-9
61. Ek T, Andersson O, Kasemo AU, Wede M, Nilsson PA. PVL positive *Staph aureus* as the cause of necrotizing pneumonia. Description of three severe cases in earlier healthy young persons. *Lakartidningen* 2007; 7: 509-13
62. Hampson FG, Hancock SW, Primhak RA. Disseminated sepsis due to a Pantone-Valentine leukocidin producing strain of community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and use of intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Dis Child* 2006; 91: 201-3
63. Martin BT, Palasanthiran P, Gosbell IB, Barbogiannakos T, Best EJ, Henry RL. Severe childhood pneumonitis caused by the Queensland strain of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Med J Aust* 2005; 182: 249
64. Valentini P, Parisi G, Monaco M, Crea F, Spanu T, Ranno O et al. An uncommon presentation for a severe invasive infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone USA300 in Italy: a case report. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2008; 7: 11-7

65. AIFA. Farmaci antibatterici. In: Guida all'uso dei farmaci 4. Milano: Elsevier Masson, 2007; pp. 233-74
66. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* - Minnesota and North Dakota, 1997-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48: 707-10
67. Sifri CD, Park J, Helm GA, Stemper ME, Shukla SK. Fatal brain abscess due to community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain USA300. *Clin Infect Dis* 2007; 45: e113-7
68. Pintado V, Meseguer MA, Fortún J, Cobo J, Navas E, Quereda C et al. Clinical Study of 44 cases of *Staphylococcus aureus* meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 864-8
69. Chang WN, Lu CH, Wu JJ, Chang HW, Tsai YC, Chen FT et al. *Staphylococcus aureus* meningitis in adults: a clinical comparison of infections caused by methicillin resistant and methicillin-sensitive strains. *Infection* 2001; 29: 245-50
70. Lu CH, Chang WN. Adults with meningitis caused by oxacillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 723-7
71. Quintilliani R, Cooper BW. Current concepts in the treatment of staphylococcal meningitis. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21(Suppl.C): 107-12
72. Young EJ, Ratner R, Clarridge JE. Staphylococcal ventriculitis treated with vancomycin. *South Med J* 1981; 74: 1014-5
73. Matsubara H, Makimoto A, Higa T, Kawamoto H, Kanda Y, Kami M et al. Successful treatment of meningoencephalitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with intrathecal vancomycin in an allogeneic peripheral blood stem cell transplant recipient. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 65-7
74. Lee DD, Maserati R, Scheld WM. Evaluation of teicoplanin in experimental *Staphylococcus aureus* meningitis. In: Proceedings of the abstracts of the 25th conference on the 25th interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1985; p. 689 [abstract]
75. Arda B, Yamazhan T, Sipahi OR, Islekel S, Buke Ç, Ulusoy S. Meningitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Review of 10 cases. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 414-8
76. Kralinsky K, Lako J, Dluholucky S, Krcmery V Jr. Nosocomial staphylococcal meningitis in neonates successfully treated with intraventricular teicoplanin. *Chemotherapy* 1999; 45: 313-4
77. Cruciani M, Navarra A, Di Perri G, Andreoni M, Danzi MC, Concia E et al. Evaluation of intraventricular teicoplanin for the treatment of neurosurgical shunt infections. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 285-9
78. Venditti M, Micozzi A, Serra P, Buniva G, Palma L, Martino P. Intraventricular administration of teicoplanin in shunt associated ventriculitis caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21: 513-5
79. Nourse C, Starr M, Munckhof W. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causes severe disseminated infection and deep venous thrombosis in children: literature review and recommendations for management. *J Paediatr Child Health* 2007; 43: 656-61
80. Swaminathan A, Massasso D, Gotis-Graham I, Gosbell I. Fulminant methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* infection in a healthy adolescent, highlighting 'Panton-Valentine leucocidin syndrome'. *Intern Med J* 2006; 36: 744-7
81. Gonzalez BE, Teruya J, Mahoney DH Jr, Hulten KG, Edwards R, Lamberth LB et al. Venous thrombosis associated with staphylococcal osteomyelitis in children. *Pediatrics* 2006; 117(5): 1673-9
82. Martinez-Aguilar G, Avalos-Mishaan A, Hulten K, Hammerman W, Mason EO Jr, Kaplan SL. Community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 701-6
83. Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 275-86
84. Fitzgerald JR, Foster TJ, Cox D. The interaction of bacterial pathogens with platelets. *Nat Rev Microbiol* 2006; 4: 445-57
85. Kerrigan SW, Douglas I, Wray A, Heath J, Byrne MF, Fitzgerald D et al. A role for glycoprotein Ib in *Streptococcus sanguis*-induced platelet aggregation. *Blood* 2002; 100: 509-16
86. O'Brien L, Kerrigan SW, Kaw G, Hogan M, Penadés J, Litt D et al. Multiple mechanisms for the activation of human platelet aggregation by *Staphylococcus aureus*: roles for the clumping factors ClfA and ClfB, the serine-aspartate repeat protein SdrE and protein A. *Mol Microbiol* 2002; 44: 1033-44

87. Rivera J, Vannakambadi G, Höök M, Speziale P. Fibrinogen-binding proteins of Gram-positive bacteria. *Thromb Haemost* 2007; 98: 503-11
88. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004; 363: 139-49
89. Foster TJ. Immune evasion by staphylococci. *Nat Rev Microbiol* 2005; 3: 948-58
90. Panizzi P, Friedrich R, Fuentes-Prior P, Richter K, Bock PE, Bode W. Fibrinogen substrate recognition by staphylocoagulase-(pro)thrombin complexes. *J Biol Chem* 2006; 281: 1179-87
91. Panizzi P, Friedrich R, Fuentes-Prior P, Bode W, Bock PE. The staphylocoagulase family of zymogen activator and adhesion proteins. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 2793-8
92. Kawabata S, Morita T, Miyata T, Iwanaga S, Igarashi H. Isolation and characterization of staphylocoagulase chymotryptic fragment. Localization of the procoagulant- and prothrombin-binding domain of this protein. *J Biol Chem* 1986; 261: 1427-33
93. Leroy P, Gavilanes A, Vink C, Jacobs J. *Staphylococcus aureus* relapsing bacteremia originating from endovascular thrombi. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 185-7
94. British Thoracic Society of Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood. *Thorax* 2002; 57: I1-24
95. Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Kennedy PG, Andrew Seaton R, Portegies P, Bojar M et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol* 2008; 15: 649-59