

# DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL FARINGITEI ACUTE LA COPIL

Prof. Dr. V. Popescu

Clinica de Pediatrie și Neurologie pediatrică,  
Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu”, București

## REZUMAT

Faringita acută este una din cele mai frecvente afecțiuni pentru care copiii sunt aduși la consultațiile medicului pediatru. Multe cazuri de faringite acute la copii sunt determinate de virusuri și sunt benigne și autolimitate. Grupul A beta-hemolitic de streptococi constituie cea mai frecventă cauză bacteriană de faringită acută.

Lucrarea trece în revistă: • etiologia; • epidemiologia; • manifestările clinice; • diagnosticul (clinic, culturi din faringe, teste de detectare rapidă, repetarea testelor de diagnostic); • tratamentul; • complicațiile; • insuccesele terapeutice; • purtătorii de streptococ A beta-hemolitic; • recurențele.

Strategiile de diagnostic și tratament ale faringitei acute sunt centrate pe diferențierea copiilor cu faringite virale, care nu beneficiază de terapia antibacteriană, de copiii cu faringită cu streptococ grup A beta-hemolitic, la care terapia antibacteriană este benefică. Efectuarea acestei diferențieri este crucială în încercarea de a minimaliza utilizarea incorectă a agenților antibacterieni la copil.

**Cuvinte cheie:** Faringită acută; diagnostic și tratament; copil

## ABSTRACT

### *Diagnosis and treatment of acute pharyngitis in children*

Acute pharyngitis is one of the most common illnesses for which children visit primary care physicians. Many viral and bacterial agents are capable of producing pharyngitis, either as a separate entity or as part of a more generalized illness. Most cases of acute pharyngitis in children are caused by viruses and are benign and self-limited. Group A beta-hemolytic streptococcus (GAS) is the most important of the bacterial causes of acute pharyngitis. Strategies for the diagnosis and treatment of pharyngitis are directed at distinguishing children with viral pharyngitis, who would not benefit from antimicrobial therapy, from children with group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis, for whom antimicrobial therapy would be beneficial.

Making this distinction is crucial in attempting to minimize the unnecessary use of antimicrobial agents in children.

**Key words:** Acute pharyngitis; diagnosis and treatment; children

Faringita este o inflamație a mucoasei și structurilor de bază ale faringelui. Faringita acută este una din cele mai frecvente afecțiuni pentru care copilul este consultat de medicul pediatru.

Mulți agenți virali și bacterieni sunt capabili să determine o faringită acută, fie ca o entitate separată sau ca o parte a unei afecțiuni mai generalizate (tabelul 1). Multe cazuri de faringită acută la copil sunt determinate de virusuri și sunt benigne și autolimitate.

Grupa A de streptococi beta-hemolitici este cea mai importantă dintre cauzele bacteriene ale faringitei acute. Strategiile de diagnostic și tratament ale faringitelor sunt dirijate în scopul diferențierii copiilor cu faringite virale care nu beneficiază de terapia antimicrobiană de copiii cu faringită cu streptococ din grupa A beta-hemolitic care beneficiază de terapia antimicrobiană. Efectuarea acestei diferențieri este crucială în încercarea de a stabili o corectă utilizare a terapiei antimicrobiene la copii.

## I. ETIOLOGIE

Virusurile sunt cele mai frecvente cauze ale faringitei acute la copil. Virusurile respiratorii, ca virusurile

gripale, paragripale, rinovirusurile, coronavirusurile, adenovirusurile și virusul sincițial respirator sunt cauze frecvente ale faringitei acute.

Alte cauze virale ale faringitei acute includ virusul coxsackie, echovirusul și *herpes simplex virus*. Virusul Epstein-Barr este o cauză frecventă de faringită acută care este asociată cu alte manifestări clinice de mononucleoză infecțioasă (exemplu: splenomegalie, limfadenopatie generalizată). O serie de boli infecțioase sistemice, cu alți agenți virali, ce includ citomegalovirusul, virusul rubeolic și virusul rujeolic pot fi asociate, de asemenea, cu faringită acută (Popescu V, 1999).

Streptococul din grupa A beta-hemolitic este cea mai frecventă bacterie care determină faringită acută în 15-30% din toate cazurile de faringită acută la copil. Alte bacterii, de asemenea, pot determina faringita acută, în acest cadru fiind incluși streptococii din grupele C și G-beta-hemolitic și *Corynebacterium diphtheriae*\*. *Arcanobacterium haemolyticum* este o cauză rară de faringită acută, în special la adolescenți; *Neisseria gonorrhoeae* poate, în mod ocazional, determina o faringită acută la adolescenții activi sexuali. Alte bacterii, ca *Francisella tularensis* și *Yersinia enterocolitica*, precum și infecțiile mixte cu

\* Cu totul excepțional în prezent în etiologia faringitei acute.

Tabelul 1

Etiologia faringitei acute

[Bisno și colab (2002), modificat de Gerber M – *Pediatr Clin N Am*, 2005, 52, 729-747]

Agentul etiologic	Afecțiuni sau manifestări clinice asociate
<b>Agenti bacterieni</b> Streptococi Grupul A Grupele C și G Anaerobi diverși Gonococul ( <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ) <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Arcanobacterium haemolyticum</i> <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Yersinia pestis</i> <i>Francisella tularensis</i>	Scarlatina Angina Vincent Difteria Rash scarlatiniform Enterocolita Pesta Tularemia (forma orofaringiană)
<b>Agenti virali</b> Rinovirus Coronavirus Adenovirus Herpes simplex virus tipurile 1 și 2 Virusul parainfluenza Virusul Coxsackie A Virusul Epstein-Barr Citomegalvirusul HIV Virusurile gripale A și B	Guturaiul (coriza) Guturaiul (coriza) Febra faringoconjunctivală; boală respiratorie acută Gingivostomatită Guturai (coriză); crup Herpangina; sindromul mână-picior-gură Mononucleoza infecțioasă Sindrom mononucleozic cu citomegalvirus Infecția HIV primară Gripa
<b>Mycoplasma:</b> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Boală acută respiratorie; pneumonie
<b>Chlamidii</b> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>	Boală acută respiratorie; pneumonie Pneumonie

bacterii anaerobe (ex: angina Vincent) sunt cauze rare de faringită acută. *Chlamydia pneumoniae* și *Mycoplasma pneumoniae* sunt implicate ca etiologii ale faringitei acute, în special la adolescenți și adulți. Deși alte bacterii ca *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* și *Streptococcus pneumoniae* sunt cultivate frecvent din „gâtul” copiilor cu faringită acută, rolul lor etiologic în această afecțiune nu a fost stabilit.

## II. EPIDEMIOLOGIE

Cele mai multe cazuri de faringită apar în cursul lunilor reci ale anului, când virusurile respiratorii (ex: rinovirusuri, coronavirusuri, virusurile gripale și adenovirusurile) sunt prevalente. Extinderea infecției la membrii unei familii este o manifestare proeminentă a epidemiologiei celor mai mulți agenți patogeni, copiii fiind rezervorul major al infecției. Faringita cu streptococ din grupa A beta-hemolitic este în principal o boală a copiilor între 5 și 15 ani. În zonele cu climă temperată faringita streptococică apare, în mod frecvent, iarna și la începutul primăverii.

Incidența faringitei gonococice este cea mai mare printre adolescenții și adulții tineri. Calea obișnuită a infecției este contactul sexual orogenital cu un partener sexual infectat. Abuzul sexual trebuie considerat în cauză dacă se izolează *N. gonorrhoeae* din faringele copilului în perioada prepubertară. Extinderea imuni-

zării cu vaccinul antidifteric (în cadrul DTP) a dus la scăderea marcată a difteriei ca o cauză a faringitei în țările dezvoltate (de exemplu: în SUA, în ultimii ani, sunt raportate mai puțin de 5 cazuri pe an).

Grupele C și G de streptococ beta-hemolitic pot determina faringită acută cu manifestări clinice similare cu cele determinate de streptococul A beta-hemolitic (Gerber, 2005). Grupa C de streptococi este relativ comună ca o cauză de faringită acută printre studenții și adulții evaluați în cazul internărilor în departamentele de terapie intensivă (Meier și colab, 1990; Turner și colab, 1997). Copiii cu grupa C de streptococi pot, de asemenea, prezenta faringită legată de ingestia de produse alimentare contaminate (ex: laptele de vacă nepasteurizat). Deși s-au descris cazuri bine documentate de faringite cu streptococ din grupul G, cu aspect endemic, în unele comunități rolul etiologic al streptococului din grupul G în faringita acută, nu este clar.

Rolul grupelor C și G de streptococi în faringita acută pare să fie subestimat din mai multe rațiuni:

- culturile în mediu anaerobic, utile pentru izolarea streptococilor din grupele C și G sunt nefolositoare în multe laboratoare;
- multe din grupele C și G de streptococi sunt bacitracin-rezistente și laboratoarele pot evidenția doar streptococii bacitracin-sensibili – valabil doar pentru streptococii din grupa A beta-hemolitic –, situație care face ca grupele C și G de streptococi

- să fie omise la examenul culturilor recoltate din faringe;
- în sfârșit, mulți clinicieni nu folosesc încă testele rapide pentru antigenele streptococice (RADTs) care nu identifică și grupele C și G de streptococi.

### III. MANIFESTĂRI CLINICE

#### Faringita streptococică acută grup A beta-hemolitic

Această entitate are unele caracteristici clinice și modele epidemiologice (tabelul 2).

Pacienții cu faringită streptococică grup A beta-hemolitic prezintă în mod frecvent dureri „în gât” (în general cu debut brusc), dureri severe la deglutiție și febră. Cefaleea, grețurile, vărsăturile și durerile abdominale, de asemenea, pot fi prezente.

La examenul clinic se remarcă un eritem faringo-amigdalian tipic cu sau fără exsudat, durere/sensibilitate locală și mărirea de volum a ganglionilor cervicali anterior. Alte manifestări includ:

- luetă tumefiată, roșie, carnoasă;
- peteșii hemoragice la nivelul palatului;
- excoriații narinare (în special la sugari);
- *rash* scarlatiniform.

Niciuna din aceste manifestări nu este specifică pentru faringita streptococică grup A beta-hemolitic. Mulți pacienți cu faringită streptococică prezintă semne și simptome care sunt mai moderate decât în forma clasică de boală. Unii din acești pacienți au *bona fide* faringită acută cu streptococ A beta-hemolitic, în timp ce alții sunt numai „colonizați” cu streptococ grup A beta-hemolitic și au o faringită ca urmare a unei boli virale.

**Tabelul 2**

*Faringita streptococică grup A beta-hemolitic. Manifestări clinice și epidemiologice; diagnostic*

<p>Manifestări clinice ce sugerează ca agent etiologic al faringitei: streptococul grup A beta-hemolitic</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Debutul brusc</li> <li>• Dureri „în gât”</li> <li>• Febră</li> <li>• Rash scarlatiniform</li> <li>• Cefalee</li> <li>• Greață, vărsături, dureri abdominale</li> <li>• Inflamația faringelui și amigdalelor</li> <li>• Exsudat „în pânză” discret</li> <li>• Ganglionii cervicali anteriori măriți și sensibili la palpate</li> <li>• Vârsta pacientului între 5 și 15 ani</li> <li>• Cu predilecție iarna și în perioada inițială a primăverii</li> <li>• Istoric de expunere la infecție</li> </ul> <p>Manifestări ce sugerează etiologia virală</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Conjunctivită</li> <li>• Coriză</li> <li>• Tuse</li> <li>• Diaree</li> <li>• Exantem caracteristic</li> <li>• Enantem caracteristic</li> </ul>
--

În *scarlatină*, la tabloul de faringită acută cu streptococ grup A beta-hemolitic se asociază o erupție – *rash*-ul scarlatiniform. *Rash*-ul este determinat de difuziunea sistemică a toxinei eritrogene, care este elaborată în focarul infecției streptococice, oricare ar fi sediul său; este vorba cel mai frecvent de o infecție faringiană, mai rar de o plagă cutanată-traumatică sau chirurgicală- sau de o arsură. Actualment, scarlatina este întâlnită mai rar și este mai puțin severă decât în trecut; incidența sa este ciclică, depinzând de prevalența toxinei eritrogene, produsă în exces și de *status*-ul imun al copiilor. Modul de transmitere al scarlatinei, distribuția sa în raport cu vârsta și alte manifestări epidemiologice ale sale sunt similare cu manifestările faringitei streptococice grup A beta-hemolitic.

*Rash*-ul scarlatiniform apare în decurs de 24-48 de ore de la debutul simptomelor, deși poate apare cu primele semne ale bolii. *Rash*-ul debutează în jurul gâtului și se extinde pe trunchi și extremități; este difuz, ușor papular, dând la palpare o senzație aspră, de tegumente granuloase. Culoarea erupției este roșie intensă, stacojie; este mai intensă pe fața antero-internă a membrelor, în axile, pe torace și abdomen. La nivelul plicilor de flexiune a membrelor și mai ales la plica cotului, erupția prezintă un aspect caracteristic cu aspect hemoragic și persistent (aspect descris de Grozovici-Pastia și cunoscut în literatură ca semnul Pastia). Pe față nu există un exantem punctiform, ci o congestie intensă a obrazilor, contrastând cu o paloare circumorală, realizând astfel un facies caracteristic, descris de Filatow ca „facies pământit”. După 3-4 zile, *rash*-ul începe să pălească.

Asocierea constantă a unui enantem bucal, în particular a unei descuamații caracteristice a limbii, care debutează la vârful limbii și evoluează spre bază este caracteristică, constituind aspectul de limbă zmeurie, realizat în decurs de 5-6 zile. După 7-15 zile de la debutul bolii, apare descuamația, inițial pe gât și subungual la pulpa degetelor. Descuamarea în lambouri palmo-plantară este caracteristică. Examinarea faringelui la un pacient cu scarlatină evidențiază același aspect ca în faringita acută cu streptococ A beta-hemolitic.

Absența febrei sau prezența unor manifestări clinice cum ar fi conjunctivita, tusea, răgușeala, coriza, stomatita anterioară, leziunile ulcerative discrete, exantemul viral și diareea sugerează o etiologie virală, mai degrabă decât o infecție streptococică grup A beta-hemolitic. Faringita acută determinată de *adenovirusuri* este asociată în mod tipic cu febră, eritem al faringelui, amigdale mărite de volum cu exsudat și adenopatii cervicale. Faringita adenovirală poate fi asociată cu conjunctivită, situație în care se vorbește de *febră faringo-conjunctivală*. Faringita din febra faringo-conjunctivală poate persista 7 zile, conjunctivita poate

persista 14 zile și ambele se rezolvă spontan. Erupția din febra faringo-conjunctivală poate fi legată de transmiterea infecției prin înotul în piscină; pot apare epidemii extinse, precum și cazuri sporadice.

*Enterovirusurile* (virusurile coxsackie, echovirusurile și noile enterovirusuri) pot determina faringită acută, în special în cursul verii. Faringele poate fi eritematos, dar exsudatul amigdalian și adenopatiile cervicale sunt neobișnuite. Febra poate fi proeminentă. Rezoluția bolii se face în decurs de câteva zile.

*Herpangina* este un sindrom specific determinat de Coxsackie -virusul A sau B- sau de echovirusuri și este caracterizată prin febră și dureri discrete, leziuni papulo-veziculoase alb-cenușii pe o bază eritematoasă în orofaringele posterior. Leziunile devin ulcerative și de obicei se rezolvă în decurs de 7 zile. Boala *mână-picior-gură* este un sindrom specific determinat de virusul *coxsackie. A 16*; se caracterizează prin vezicule și ulcerații dureroase pe tot orofaringele, asociate cu vezicule pe palme, plante și uneori pe trunchi sau extremități. Aceste leziuni, de obicei se rezolvă în decurs de 7 zile.

*Infecțiile orale primare cu virusul herpes simplex* apar, de obicei, la tineri și în mod tipic produc *gingivostomatită* ce se asociază cu leziuni ulcerativ-veziculoase în porțiunea anterioară a gurii, incluzând buzele, dar crușând faringele posterior. Gingivostomatita poate dura 2 săptămâni și adesea este asociată cu febră mare. Durerea poate fi intensă și aportul oral de lichide poate fi afectat, determinând deshidratare. Virusul *herpes simplex* poate produce o faringită ușoară, la adolescenți și adulți, care se poate sau nu asocia cu leziuni tipice veziculoase ce se ulcerează.

Faringita acută este o manifestare comună la adolescenții și adulții tineri cu *mononucleoză infecțioasă* determinată de *virusul Epstein-Barr*. Faringita din mononucleoză infecțioasă poate fi severă, cu manifestări clinice virtual identice cu acelea din faringita streptococică determinată de grupul A beta-hemolitic de streptococ. Pot fi prezente, de asemenea, erupții cutanate, hepatosplenomegalie și limfadenopatie, care se rezolvă în 3-6 săptămâni. Datele de laborator includ prezența de limfomonocitoză atipică (cu aspect limfocitoid, monocitoid, plasmocitoid, blastoid), anticorpi heterofili (reacția Paul-Bunnell-Davidsohn pozitivă) și anticorpi specifici față de antigenele virusului Epstein-Barr.

Faringita acută determinată de *Arcanobacterium haemolyticum* poate prezenta o asemănare mare cu faringita streptococică determinată de grupul A beta-hemolitic, incluzând prezența unui *rash* scarlatiniform la mulți pacienți. În rare cazuri, *Arcanobacterium haemolyticum* poate produce faringită membranoasă care poate fi confundată cu difteria.

*Difteria faringiană* – excepțională în țările dezvoltate – este caracterizată prin pseudomembrane brun-cenușii care pot fi limitate la una sau la ambele amigdale sau poate să se extindă larg și să afecteze nările, uvula, palatul moale, faringele, laringele și arborele traheobronșic. Implicarea arborelui traheobronșic poate determina obstrucție respiratorie amenințătoare de viață. Edemul țesuturilor moi și mărirea de volum a ganglionilor cervicali submentonieri pot realiza aspectul de *gât de taur*.

#### IV. DIAGNOSTIC

Decizia de a efectua un test microbiologic la un pacient cu faringită acută trebuie să se bazeze pe caracteristicile clinice și epidemiologice ale bolii (a se vedea tabelul 2). Un istoric de contact strâns cu un caz bine documentat de faringită streptococică grup A beta-hemolitic sau a unei înalte prevalențe a infecțiilor streptococice din grupul A beta-hemolitic în comunitate pot fi utile. Testarea uzuală nu este necesar să fie efectuată la pacienții cu faringită acută, la care manifestările clinice și epidemiologice nu sugerează grupul A beta-hemolitic de streptococ (GAS).

Utilizarea selectivă a studiilor diagnostice pentru GAS (grupul A beta-hemolitic de streptococ) nu numai că poate crește proporția rezultatelor pozitive ale testelor, dar, de asemenea, crește și procentajul pacienților cu teste pozitive, care sunt în mod veritabil infectați mai degrabă decât simpli purtători de GAS. S-au făcut eforturi pentru încorporarea manifestărilor clinice și epidemiologice ale faringitei acute în sisteme tip scoruri care încearcă să facă predicția probabilității ca o boală cu particularități clinice să fie cauzată de GAS (Centor și colab, 1981; Wald și colab, 1998; Attia și colab, 2001). Aceste sisteme de scor clinic sunt utile pentru identificarea pacienților cu risc scăzut de infecție cu GAS la care o cultură din exsudatul faringian sau RADT (*rapid antigen detection test*) nu sunt de obicei necesare. Semnele și simptomele faringitei cu streptococ A beta-hemolitic și non-grup A beta-hemolitic se suprapun totuși foarte mult și diagnosticul faringitei cu streptococ A beta-hemolitic nu poate fi făcut cu acuratețe chiar de cei mai experimentați medici. Ghidurile IDSA (*Infectious Diseases Society of America*), AAP (*American Academy of Pediatrics*) și AHA (*American Heart Association*) indică necesitatea confirmării microbiologice (cultură din faringe sau RADT) pentru diagnosticul faringitei streptococice grup A beta-hemolitic (Bisno și colab, 2002; AAP, 2003; Snow și colab, 2001).

Noi ghiduri practice aparținând CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), AAFP (*American Academy of Family Physicians*) și ACF-ASIM (*Ame-*

rican College of Physicians-American Society of Internal Medicine) recomandă utilizarea unui algoritm clinic fără confirmare microbiologică ca o abordare acceptabilă a diagnosticului faringitei streptococice grup A beta-hemolitic numai la adulți (Snow și colab, 2001; Cooper și colab, 2001). Înainte de abandonarea conceptului că tratamentul trebuie instituit numai după confirmarea paraclinică de laborator a GAS la adulții cu faringită (ghidul IDSA), sunt necesare studii prospective adiționale care să compare strategiile empirice cu cele bazate pe datele de laborator în termeni de relevanță a evoluției și costului pentru pacienți (Gerber, 2005).

## 1. Culturile din faringe

Culturile unor specimene obținute prin „tampoane de vată” din „gât”/faringe pe o placă de sânge de oaie-agar constituie procedura de laborator standard pentru confirmarea microbiologică a diagnosticului clinic de faringită acută streptococică grupul A beta-hemolitic (Breese și colab, 1954). Dacă recoltarea este efectuată corect, un singur „tampon” din „gât” are o sensibilitate de 90-95% în depistarea GAS în faringe (Gerber, 1989). Mai multe „situații”/„variabile” pot influența acuratețea rezultatelor culturilor din faringe. Una dintre cele mai importante „variabile” este modul în care „tamponul” este obținut (Brien și colab, 1985; Gunn și colab, 1985).

Specimenele de „tampoane” trebuie obținute de pe suprafața ambelor amigdale (sau din „criptele amigdaliene”) și de pe peretele posterior al faringelui. Nu sunt recomandate alte zone ale faringelui și cavității bucale care nu trebuie „atinse” în cursul procedurii de recoltare. Chiar în cazul unui „specimen” recoltat adecvat, pot fi obținute rezultate fals-negative dacă pacientul a primit antibiotice anterior efectuării recoltării. Incubația anaerobică și utilizarea unor medii de cultură selective pot crește sensibilitatea culturilor obținute din faringe. Durata incubației este o altă „variabilă” care poate afecta realizarea unei „culturi” din faringe. Culturile trebuie incubate la 35°C-37°C timp de 18-24 de ore înainte de a fi „citite”. Semnificația clinică a numărului de colonii de GAS prezente pe placa pe care s-a făcut cultura este controversată. Pacienții cu o veritabilă faringită cu GAS au mai multe colonii de GAS pe plăcile de cultură decât pacienții purtători de GAS. Este totuși o prea mare suprapunere în ceea ce privește numărul de colonii între pacienții cu infecție acută cu GAS și purtătorii de GAS pentru a permite diferențierea pe baza gradului de pozitivitate (Gerber, 1984).

Probabil testul cel mai larg utilizat pentru diferențierea GAS de alți streptococi beta-hemolitici este testul la bacitracină (*bacitracin disk test*). Acest

test oferă posibilitatea unei prezumtive identificări pe baza observației că mai mult de 95% din cei cu GAS (grupul A beta-hemolitic de streptococ) prezintă o zonă de inhibiție în jurul discului de bacitracină, ce conține 0,04 unități, în timp ce 83%-97% din cei non-GAS nu prezintă inhibiție la bacitracină (Gerber, 1984).

O metodă alternativă cu specificitate înaltă pentru diferențierea GAS de alți streptococi beta-hemolitici este depistarea directă a antigenului carbohidrat din peretele unui grup specific de celule din coloniile bacteriene izolate. În acest scop sunt disponibile kituri comerciale ce folosesc antiseruri specifice de grup. Astfel de teste sunt adecvate pentru folosire în laboratoarele de microbiologie clinică.

## 2. Teste de detectare rapidă a antigenului

Dezavantajul major al culturilor „specimenelor” obținute prin obținerea unui tampon faringian pe plăci de sânge-agar este întârzierea obținerii rezultatului culturilor. RADTs (*rapid antigen detection tests*) au fost realizate pentru identificarea GAS (*group A beta-hemolytic streptococcus*) direct prin „tampoane” obținute din „gât”. Deși RADTs sunt mult mai scumpe decât culturile pe plăci de sânge-agar, avantajul acestora este că oferă rapiditate în stabilirea rezultatelor. Identificarea și tratamentul rapid al pacienților cu faringită streptococică grup A beta-hemolitic poate reduce riscul infecției cu GAS, permite reluarea activității școlare sau în alte domenii mai curând și influențează rapid ameliorarea stării clinice (Gerber, 1989; Randolph și colab, 1985).

Specificitatea RADTs este de 95% sau mai mare, în comparație cu culturile pe plăcile de sânge-agar (Gerber și colab, 2004). Rezultatele fals pozitive cu RADTs sunt neobișnuite și decizia terapeutică poate fi făcută cu încredere pe baza unui test RADT pozitiv. Sensibilitatea RADTs este de 80%-90% (Gerber și colab, 2004). Deși s-a sugerat că multe rezultate RADT fals-negative apar la pacienții purtători de GAS s-a demonstrat că o mare proporție de pacienți cu rezultate RADT fals-negative sunt infectați *bona fide* cu GAS (Gerber și colab, 1986).

Foarte recent s-au realizat teste RADTs ce utilizează o evaluare optică imunologică (*optical immunoassay*) și probe ADN *chemiluminiscent* (Gerber și colab, 2004).

O serie de studii care au evaluat sensibilitatea testelor RADT în diagnosticul faringitei streptococice grup A beta-hemolitic sunt foarte diferite; unii autori (Mayes și Pichichero, 2001) care au efectuat studii prin testele RADTs au constatat că din 11.427 teste efectuate, 8.385 (73,4%) erau negative. Culturile pe plăci sânge-agar au fost efectuate la 8.234 (98,2%) din cei 8.385 cu teste RADT negative. Din aceștia,

200 (2,4%) erau cu rezultate negative la testele RADT, dar aveau culturile din faringe pozitive. O analiză cost/eficiență arată că eliminarea efectuării culturilor din faringe pentru confirmare la cei cu rezultate negative la testele RADT realizează o substanțială economie atât pentru pacient cât și pentru practica medicală. Investigatorii (Mayes și Pichichero, 2001) conchid că efectuarea de culturi faringiene de confirmare la cei cu rezultatele testelor RADT negative nu este necesară în toate situațiile.

Nici culturile pe plăci sânge-agar, nici testele RADT nu pot diferenția cu acuratețe pacienții cu faringită streptococică grup A beta-hemolitic de purtătorii asimptomatici de GAS cu faringită virală intercurentă. Ele facilitează totuși, reținerea de la instituirea terapiei cu antibiotice la cei mai mulți pacienți cu „dureri în gât“, la care culturile sau testele RADTs sunt negative și acest fapt este extrem de important.

Titul anticorpilor antistreptococici reflectă trecutul și nu prezentul evenimentelor imunologice și nu are nici o valoare în diagnosticul faringitei acute cu streptococ grup A beta-hemolitic; titrul anticorpilor anti-streptococici este valoros pentru confirmarea unei infecții streptococice grup A beta-hemolitic anterioare la pacienții suspecți ca având reumatism articular acut sau glomerulonefrită poststreptococică. Titrul anticorpilor antistreptococici sunt utili, de asemenea, în situațiile epidemiologice prospective în încercarea de a diferenția pacienții cu infecție streptococică grup A beta-hemolitic de pacienții care sunt purtători de GAS (streptococ grup A beta-hemolitic).

### 3. Repetarea testelor de diagnostic

Majoritatea pacienților asimptomatici care au avut confirmarea pozitivă a culturilor din faringe, după o perioadă adecvată de terapie antibacteriană corectă rămân purtători de GAS (Gerber, 1994). Urmărirea/continuarea efectuării culturilor (sau RADTs) nu este indicată de rutină la pacienții asimptomatici care au efectuat o cură completă de terapie cu antibiotice pentru GAS (*Group A beta-hemolytic streptococcus*).

Există situații specifice, totuși, când urmărirea (monitorizarea culturilor din faringe sau a testelor RADTs) la pacienții asimptomatici trebuie efectuată. Pacienții cu un istoric de reumatism articular acut trebuie să fie monitorizați de rutină prin teste (culturi sau RADTs). Astfel de testări trebuie să fie efectuate și la pacienții care fac o faringită acută în cursul unui puseu acut fie de reumatism articular acut, fie de glomerulonefrită acută poststreptococică, fie în cursul unor puseuri de faringită streptococică grup A beta-hemolitic în cadrul unor comunități închise sau semi-inchise (Gerber, 1994).

## V. TRATAMENT

Terapia antimicrobiană este indicată la copiii cu faringită simptomatică, confirmată prin prezența în exudatul faringian a GAS, fie în culturi, fie prin teste RADTs. În situațiile în care datele clasice și epidemiologice indică un grad înalt de suspiciune, terapia antimicrobiană poate fi inițiată până la confirmarea bacteriologică, cu recomandarea întreruperii terapiei în cazul în care testele de laborator nu au confirmat diagnosticul de faringită streptococică grup A beta-hemolitic (Randolph și colab, 1985). Inițierea precoce a terapiei antimicrobiene pentru faringita streptococică grup A beta-hemolitic determină o scurtare a evoluției clinice a bolii.

Faringita streptococică grup A beta-hemolitic este, de obicei, o afecțiune autolimitată și multe semne și simptome se rezolvă spontan în 3-4 zile de la debut chiar fără terapie antimicrobiană (Brink și colab, 1951). În plus, inițierea terapiei antimicrobiene poate fi întârziată 9 zile de la debutul simptomelor, situație în care se poate preveni apariția reumatismului articular acut (Catanzaro și colab, 1954). Există o oarecare flexibilitate în inițierea terapiei antimicrobiene în cursul evaluării unui pacient cu o presupusă faringită cu streptococ A beta-hemolitic (Gerber, 2005).

Numeroși agenți antimicrobieni s-au demonstrat a fi eficienți în terapia faringitei cu streptococ A beta-hemolitic; în grupul acestora sunt incluse: penicilina și derivații săi (ampicilina și amoxicilina), numeroase cefalosporine, macrolide și clindamicină. Când se selectează un antibiotic pentru o faringită cu streptococ grup A beta-hemolitic, este important de a se lua în considerație eficacitatea, protecția/securitatea, spectrul antimicrobian (limitat sau larg), doza, schema de tratament, complianța și costul. Bazati pe astfel de considerațiuni, o serie de autori recomandă penicilina, ca tratament de alegere pentru această infecție (Attia și colab, 2001; Bisno și colab, 2002; American Medical of Pediatrics, 2003). Deși problema creșterii rezistenței antimicrobiene față de bacterii este una din cele mai importante probleme în bolile infecțioase curente, GAS nu a dezvoltat până în prezent rezistență la peniciline sau cefalosporine și nici o creștere a concentrației minime inhibitorii la penicilină de peste cel puțin 5 decade (Kaplan și colab, 1999). La copiii mici este utilizată adesea amoxicilina în locul penicilinei V pe cale orală; eficacitatea sa pare similară penicilinei. Administrarea orală a eritromicinei este indicată la pacienții alergici la penicilină. Alte macrolide precum claritromicina și azitromicina, sunt eficiente, de asemenea. Cefalosporinele de generația întâia, de asemenea, sunt administrate la pacienții alergici la penicilină, care nu manifestă hipersensibilitate de tip imediat la antibioticele de tip  $\beta$ -lactam.

Terapia antimicrobiană pentru faringita streptococică grup A beta-hemolitic poate fi administrată oral sau parenteral (tabelul 3).

Benzathin penicilina G, intramuscular, este indicată pacienților la care este improbabilă o terapie orală completă de 10 zile. Rezistența antimicrobiană nu a fost semnalată în tratamentul faringitei streptococice grup A beta-hemolitic în SUA (Gerber, 1996). Nu există până în prezent, în toată lumea, un caz clinic cu infecție cu GAS ca fiind demonstrat rezistent la penicilină. Deși au fost citate unele arii geografice cu niveluri relativ înalte de rezistență la antibioticele macrolide, rata de rezistență la macrolide în cazuri izolate de GAS în SUA a rămas scăzută la sub 5% (Cornaglia și colab, 1998; Seppala și colab, 1997). Dacă se vor semna în viitor creșteri semnificative ale ratei de rezistență la macrolide a tulpinilor de GAS, va fi necesar să se reconsidere recomandările pentru tratamentul faringitelor streptococice grup A beta-hemolitic la pacienții alergici la penicilină.

Rațiunea primară pentru identificarea fie a grupului C, fie a grupului G de streptococi ca o cauză a faringitei acute este inițierea terapiei antimicrobiene care poate diminua evoluția infecției. Nu există în prezent date convingătoare din studiile efectuate asupra răspunsului clinic la terapia antimicrobiană la pacienții cu faringită acută cu streptococ grup C sau G, izolați din faringe. Dacă se decide tratamentul faringitei streptococice grup C sau G, terapia trebuie să fie similară cu aceea din faringita streptococică grup A beta-hemolitic cu penicilină, ca agent antimicrobian de alegere (Kaplan și colab, 2004).

## VI. COMPLICAȚII

Faringita streptococică grup A beta hemolitic poate fi asociată cu complicații supurative și non-supurative. Complicațiile supurative rezultă din extinderea infec-

ției cu streptococ A beta-hemolitic la structurile adiacente și include abcesul periamigdalian, abcesul retrofaringian, limfadenita cervicală, sinuzita, otita medie și mastoidita. Anterior disponibilității terapiei antimicrobiene, complicațiile supurative ale faringitei streptococice grup A beta-hemolitic erau comune; terapia antimicrobiană a redus foarte mult frecvența acestor complicații.

Reumatismul articular acut, glomerulonefrita acută poststreptococică și artrita reactivă poststreptococică sunt sechele non-supurative ale faringitei streptococice grup A beta-hemolitic.

Reumatismul articular acut apare după un episod de faringită streptococică grup A beta-hemolitic (de obicei după o perioadă de latență de 2-4 săptămâni) și nu după infecția cutanată cu streptococ A beta-hemolitic. O terapie antimicrobiană adecvată instituită în cursul primelor 9 zile după debutul faringitei poate preveni această complicație.

În contrast cu reumatismul articular acut, glomerulonefrita poststreptococică poate apărea după o infecție cu streptococ A beta-hemolitic fie a faringelui, fie a tegumentelor și nu pare să fie prevenită prin terapia antimicrobiană a infecției streptococice grup A beta-hemolitic din antecedente. Perioada de latență a glomerulonefritei este de aproximativ 3 săptămâni după o infecție cutanată și de 10 zile după o infecție a tractului respirator superior. Artrita reactivă poststreptococică este similară cu alte artrite reactive postinfecțioase. Relația acestei entități cu reumatismul articular acut este încă neclară (Gerber, 2005).

Glomerulonefrita acută a fost raportată ca o complicație extrem de neobișnuită a faringitei cu streptococ grup C, dar o relație cauzală între faringita cu streptococ grup G și glomerulonefrită nu a fost stabilită. Reumatismul articular acut nu a fost descris ca o complicație a faringitei cu streptococ grup C sau grup G (Kaplan și colab, 2004).

**Tabelul 3**

*Terapia antimicrobiană în faringita streptococică grup A  
După Gerber M (2005), modificat după Bisno AL, Gerber MA și colab 2002)*

Calea de administrare a agentului antimicrobian	Doza	Durata
<b>Orală</b>		
Penicilina*	Copii: 250 mg x 2-3 ori/zi Adolescenți și adulți: 250 mg x 3-4 ori/zi Adolescenți și adulți: 500 mg x 2ori/zi	10 zile 10 zile 10 zile
<b>Intramuscular</b>		
Benzathin penicilina G	1,2 x 10 <sup>6</sup> U pentru pacienți ≥ 27 kg 6 x 10 <sup>5</sup> U pentru pacienți < 27 kg	1 doză 1 doză
Mixturi de benzathin și procain penicilină G	Variază cu componenta benzathin**	1 doză
<b>Oral, pentru pacienții alergici la penicilină</b>		
Eritromicina	Variază cu formularea	10 zile
Cefalosporine de primă generație***	Variază cu agentul terapeutic	10 zile

\* Amoxicilina este frecvent folosită în locul penicilinei V pe cale orală la copii datorită gustului suspensiei, nu datorită unui avantaj microbiologic

\*\* Doza trebuie determinată pe baza componentului benzathin

\*\*\*Aceste antibiotice nu trebuie utilizate la pacienții cu hipersensibilitate de tip imediat la antibioticele β-lactam

## VII. INSUCCESE TERAPEUTICE, PURTĂTORI DE STREPTOCOCC GRUP A BETA-HEMOLITIC, RECURENTE

Insuccesul terapiei antimicrobiene în faringita cu streptococ grup A beta-hemolitic a fost clasificată ca un insucces clinic sau bacteriologic. Semnificația insuccesului clinic (în mod obișnuit definit ca o faringită cu streptococ grup A beta-hemolitic cu semne sau simptome persistente sau recurente) este, totuși, dificil de determinat deoarece faringita cu streptococ grup A beta-hemolitic este o boală autolimitată chiar în absența unei terapii antimicrobiene (Brink și colab, 1951). În plus, fără izolarea repetată a tulpinilor infecțioase de GAS (ex: insuccesul tratamentului, divizat în mod corect, bacteriologic) este, în mod particular, dificil de determinat semnificația clinică a semnelor sau simptomelor persistente sau recurente ce sugerează faringita cu streptococ grup A beta-hemolitic.

Insuccesul tratamentului bacteriologic poate fi clasificat fie ca un insucces evident fie aparent înșelător. Insuccesul bacteriologic evident se referă la incapacitatea de eradicare a tulpinilor de GAS ce determină un episod acut de faringită cu un tablou clinic complet, sub o terapie antimicrobiană adecvată. Insuccesul tratamentului bacteriologic aparent/inșelător reflectă o varietate de circumstanțe. Cel mai frecvent insuccesul tratamentului bacteriologic aparent/inșelător este întâlnit la pacienții purtători de GAS (ex: pacienții cu GAS în tractul respirator superior, dar fără boală sau răspuns imunologic). Este improbabil ca purtătorii de streptococ să răspândească streptococul A beta-hemolitic la persoanele cu care vin în contact și pe de altă parte ei reprezintă un risc scăzut pentru dezvoltarea unor complicații supurative sau non-supurative (Kaplan, 1980). În cursul iernii și primăverii, în zonele cu climă temperată, 20% din copiii școlari asimptomatici sunt purtători de GAS (Kaplan, 1980).

Insuccesul bacteriologic aparent/inșelător, de asemenea, poate apare:

- când noi izolate de GAS câștigate sunt confundate cu tulpini originale de infecție cu GAS;
- când tulpinile infecțioase de GAS sunt eradicate, dar apoi reapar; sau
- când complianța la terapia antibacteriană este inadecvată.

Deși argumente specifice pentru insuccesul tratamentului corect bacteriologic nu au fost date, o serie de explicații au fost propuse. S-a sugerat că GAS poate deveni rezistent la penicilină; nu există nici o evidență pentru a susține această ipoteză (Gerber, 1996), deoarece nici o tulpină de GAS nu a fost identificată ca fiind penicilino-rezistentă. S-a sugerat, de asemenea, că unele tulpini de GAS au dezvoltat toleranță la peni-

cilină (ex: o discordanță între concentrația penicilinei necesară pentru a inhiba și pentru a „omorî“ microorganismul); totuși, rolul toleranței penicilinei în insuccesul evident al tratamentului bacteriologic nu a fost niciodată stabilit (Smith și colab, 1987; Kim și Kaplan, 1985). S-a sugerat, de asemenea că alte specii de bacterii prezente în flora normală a faringelui ar contribui la insuccesul bacteriologic evident, fie prin intensificarea colonizării și „creșterea“ GAS în tractul respirator superior, fie prin producerea  $\beta$ -lactamazelor care inactivează penicilina. Precizarea rolului altor microorganisme, posibil implicate, nu a fost demonstrată, totuși, până în prezent.

Culturile din faringe – de rutină – (sau RADTs) la indivizii asimptomatici după terminarea terapiei cu antibiotice, în faringita cu streptococ A beta-hemolitic nu sunt, în general indicate. Interpretarea unei culturi pozitive din faringe (RADT) după o cură terapeutică poate fi dificilă chiar dacă pacientul rămâne simptomatic deoarece nu este posibilă diferențierea unei stări de purtător persistent de o infecție persistentă sau recurentă. În această situație, mulți clinicieni pledează pentru o a doua cură de terapie antibacteriană (Gerber, 2005). Când medicul suspectează o extensie tip „ping pong“ asociată cu episoade multiple repetate de infecții cu streptococ grup A beta-hemolitic, în familie, poate fi utilă efectuarea simultană de culturi la toți contactii din familie și tratamentul persoanelor cu culturi pozitive. Nu există o evidență demnă de încredere că animalele de casă, din familie, sunt rezervoare pentru GAS, această situație neavând nici o contribuție la extinderea infecției în familie. Întrebarea fundamentală care trebuie pusă este dacă pacientul este cel care a făcut repetate episoade *bona fide* de faringită cu streptococ A beta-hemolitic sau el este purtător de GAS și a făcut repetate episoade de faringită virală. Ultima situație este mult mai frecventă decât prima. Astfel se poate conchide că un pacient este probabil un purtător de GAS dacă (1) datele epidemiologice și clinice sugerează o etiologie virală, (2) răspunsul adecvat la o terapie antibacteriană este minor, (3) culturile din faringe (sau RADTs) sunt, de asemenea, pozitive între episoadele de faringită și (4) nu există niciun răspuns serologic la antigenele GAS extracelulare (ex: ASLO, anti-DNase B).

În contrast, un pacient cu repetate episoade de faringită acută asociate cu culturi faringiene pozitive (sau RADTs) pentru GAS este probabil că a prezentat repetate episoade *bona fide* de faringită cu streptococ grup A beta-hemolitic dacă (1) datele epidemiologice și clinice sugerează ca etiologie o faringită cu streptococ grup A beta-hemolitic, (2) există un răspuns bun clinic la terapia adecvată antibacteriană, (3) culturile din faringe (sau RADTs) sunt negative între

episoadele de faringită și (4) există un răspuns serologic la antigenele GAS extracelulare. Când s-a demonstrat că pacientul a prezentat repetate episoade *bona fide* de faringită cu streptococ A beta-hemolitic, o serie de autori sugerează administrarea de penicilină V pe cale orală, profilactic. Eficacitatea acestei atitudini nu a fost, totuși, niciodată demonstrată, terapia profilactică antibacteriană nu este recomandată, excepție făcând prevenirea episoadelor de reumatism articular acut (RAA) la pacienții care au prezentat anterior un episod

de RAA (în literatura anglo-saxonă – *acute rheumatic fever* –). Amigdalectomia poate fi luată în discuție în rare cazuri, la pacienți la care episoadele simptomatice nu au diminuat ca frecvență în timp și la care nici o explicație alternativă pentru faringitele recurente cu streptococ grup A beta-hemolitic nu este prezentă. Amigdalectomia poate fi benefică totuși la un grup relativ mic din acești pacienți și beneficiul poate fi de scurtă durată (Paradise și colab, 1984, 2002; Discolo și colab, 2003).

## BIBLIOGRAFIE

1. **American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases** – Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases. 26th edition. Elk Grove Village (IL): *American Academy of Pediatrics*, 2003.
2. **Attia MW, Zaoutis T, Klein JD et al** – Performance of a predictive model for streptococcal pharyngitis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2001, 153, 687-591.
3. **Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM et al** – Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis*, 2002, 35, 113-125.
4. **Bisno AL, Peter GS, Kaplan EL** – Diagnosis of strep throat in adults: are clinical criteria really good enough? *Clin Infect Dis*, 2002, 35, 126-129.
5. **Breese BB, Disney FA** – The accuracy of diagnosis of beta-streptococcal infections on clinical grounds. *J Pediatr*, 1954, 44, 670-673.
6. **Brien JH, Bass JW** – Streptococcal pharyngitis: optimal site for throat culture. *J Pediatr*, 1985, 106, 781-783.
7. **Brink WR, Rammelkamp Jr CH, Denny FW et al** – Effect of penicillin and aureomycin on the natural course of streptococcal tonsillitis and pharyngitis. *Am J Med*, 1951, 10, 300-308.
8. **Cantazaro FJ, Stetson CA, Morris AJ et al** – The role of streptococcus in the pathogenesis of rheumatic fever. *Am J Med*, 1954, 17, 749-756.
9. **Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP et al** – The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making*, 1981, 1, 239-246.
10. **Cooper JR, Hoffman JR, Bartlett JG et al** – Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. *Ann Intern Med*, 2001, 134, 509-517.
11. **Cornaglia G, Ligozzi M, Mazzariol A et al** – Resistance of *Streptococcus pyogenes* to erythromycin and related antibiotics in Italy. *Clin Infect Dis*, 1998, 27 (Suppl 1), S 87-92.
12. **Discolo CM, Darrow DH, Koltai PJ** – Infection indications for tonsillectomy. *Pediatr Clin North Am*, 2003, 50, 455-458.
13. **Gerber MA** – Diagnosis of pharyngitis: methodology of throat cultures. In: Shulman ST (ed). *Pharyngitis: management in an era of declining rheumatic fever*. New York: Praeger, 1984, 61-72.
14. **Gerber MA** – Comparison of throat cultures and rapid strep tests for diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J*, 1989, 8, 820-824.
15. **Gerber MA** – Treatment failures and carriers: perception or problems? *Pediatr Infect Dis J*, 1994, 13, 576-579.
16. **Gerber MA** – Antibiotic resistance: relationship to persistence of group A streptococci in the upper respiratory tract. *Pediatrics*, 1996, 97, 971-975.
17. **Gerber MA, Shulman ST** – Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev*, 2004, 17, 571-580.
18. **Gerber MA** – Diagnosis and treatment of pharyngitis in children. *Pediatr Clin N Am*, 2005, 52, 3, 729-747.
19. **Gerber MA, Randolph MF, Chanatry J et al** – Antigen detection test for streptococcal pharyngitis: evaluation of sensitivity with respect to the true infections. *J Pediatr*, 1986, 108, 654-658.
20. **Gunn BA, Mesrobian R, Keiser JF et al** – Cultures of *Streptococcus pyogenes* from the oropharynx. *Lab Med*, 1985, 16, 369-371.
21. **Kaplan EL** – The group A streptococcal carrier state: an enigma. *J Pediatr*, 1980, 97, 337-345.
22. **Kaplan EL, Gerber MA** – Group A, group C, and group G beta-hemolytic streptococcal infections. In: Feigin R, Cherry J, Demmler G, Kaplan S, editors. *Textbook of pediatric infectious diseases*, 5th edition, Philadelphia, WB Saunders, 2004, p.1142-1156.
23. **Kaplan EL, Johnson DR, Del Rosario MC et al** – Susceptibility of group A beta-hemolytic streptococci to thirteen antibiotics: examination of 301 strains isolated in the United States between 1994 and 1997. *Pediatr Infect Dis J*, 1999, 18, 1069-1072.
24. **Kim KS, Kaplan EL** – Association of penicillin tolerance with failure to eradicate group A streptococci from patients with pharyngitis. *J Pediatr*, 1985, 107, 681-684.
25. **Mayes T, Pichichero ME** – Are follow-up throat cultures necessary when rapid antigen detection tests are negative for group A streptococci? *Clin Pediatr*, 2001, 40, 191-195.
26. **Meier FA, Centor RM, Graham Jr. I et al** – Clinical and microbiological evidence for endemic pharyngitis among adults due to group C streptococci. *Arch Intern Med*, 1990, 150, 825-829.
27. **Paradise JL, Blueston CD, Bachman RZ et al** – Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children. *N Engl J Med*, 1984, 310, 647-683.
28. **Paradise JL, Bluestone CD, Colborn DK et al** – Tonsillectomy and adenoidectomy for recurrent throat infection in moderately affected children. *Pediatrics*, 2002, 110, 7-15.
29. **Popescu V** – Faringita acută/faringoamigdalita acută. În: Popescu V (sub redacția): *Patologia aparatului respirator la copil*, p. 133-137, Ed. Teora, București, 1999.
30. **Randolph MF, Gerber MA, DeMeo KK et al** – Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr*, 1985, 106, 870-875.
31. **Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J et al** – The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N Engl J Med*, 1997, 337, 441-446.
32. **Smith TD, Huskins C, Kim KS et al** – Efficacy of beta-lactamase-resistant penicillin and influence of penicillin tolerance in eradicating streptococci from the pharynx after failure of penicillin therapy for group A streptococcal pharyngitis. *J Pediatr*, 1987, 110, 777-782.
33. **Snow V, Mottur-Pilson C, Cooper RJ et al** – Principles of appropriate antibiotic use of acute pharyngitis in adults. *Ann Intern Med*, 2001, 134, 506-508.
34. **Turner JC, Hayden FG, Lobo MC et al** – Epidemiologic evidence for Lancefield group C beta-hemolytic streptococci as a cause of exudative pharyngitis in college students. *J Clin Microbiol*, 1997, 35, 1-4.
35. **Wald ER, Green MD, Schwartz B et al** – A streptococcal score card revisited. *Pediatr Emerg Care*, 1998, 14, 109-111.