Κεφάλαιο 6

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΟΣΤΩΝ ΚΑΙ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Χαράλαμπος Ανταχόπουλος

1. Οστεομυελίτιδα

Η οστεομυελίτιδα στα παιδιά αποτελεί κατά κανόνα επιπλοκή βακτηριαιμίας (οξεία αιματογενής οστεομυελίτιδα) και πολύ πιο σπάνια είναι αποτέλεσμα παρακείμενου τραύματος, χειρουργείου ή λοίμωξης μαλακών μορίων. Το αρχικό σημείο εγκατάστασης της φλεγμονής είναι συνήθως οι μεταφύσεις των μακρών οστών, λόγω βραδείας ροής του αίματος στα τριχοειδή των μεταφύσεων. Η οστεομυελίτιδα χαρακτηρίζεται **οξεία**, εφόσον δεν έχουν παρέλθει >4 εβδομάδες από την έναρξη των κλινικών εκδηλώσεων σε ένα προηγούμενα υγιές οστό, και **χρόνια**, εφόσον η διάρκεια των συμπτωμάτων υπερβαίνει τις 4 εβδομάδες.

1.1. Υπεύθυνα παθογόνα

Αιτιολογικά, το συνηθέστερο παθογόνο είναι ο *Staphylococcus aureus* σε όλες τις ηλικίες. Ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα ή σε ειδικές περιπτώσεις μπορεί να ενοχοποιούνται και άλλα παθογόνα. Στη νεογνική ηλικία εμπλέκονται και ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας Β (*Streptococcus agalactiae*) όπως και Gram-αρνητικά εντεροβακτηριοειδή (*Escherichia coli, Klebsiella* κ.λπ.). Σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών – 4 ετών η *Kingella kingae* αποτελεί συχνό παθογόνο, που όμως δεν αναπτύσσεται με τις συνήθεις καλλιεργητικές μεθόδους. Ο αιμόφιλος της ινφλουέντζας (*Haemophilus influenzae*) τύπου Β προκαλεί επίσης οστεομυελίτιδα σε αυτές τις ηλικίες, σε παιδιά που δεν έχουν επαρκώς εμβολιασθεί. Σπανιότερα παθογόνα, ακόμη και σε μεγαλύτερα παιδιά, είναι ο πνευμονιόκοκκος και ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας Α (*Streptococcus pyogenes*). Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις ή κατηγορίες ασθενών ενοχοποιούνται συγκεκριμένα μικρόβια, όπως η *Salmonella* σε πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική αναιμία ή η *Pseudomonas aeruginosa* σε οστεομυελίτιδα σχετιζόμενη με διατιτραίνον τραύμα του πέλματος. Η φυματίωση των οστών αποτελεί όψιμη εξωπνευμονική μορφή παραμεληνέμης ή ατελώς θεραπευθείσας λοίμωξης από *Mycobacterium tuberculosis* και συχνά εντοπίζεται στους σπονδύλους.

1.2. Κλινική εικόνα

Περιορισμός κινητικότητας, πόνος, ερυθρότητα, οίδημα και θερμότητα στο σημείο της λοίμωξης, ενώ μπορεί να υπάρχουν και συστηματικά συμπτώματα, όπως πυρετός, κακουχία ή ακόμη και σηπτική εικόνα. Ο πόνος και η ευαισθησία στην ψηλάφηση είναι εντοπισμένα και δυσανάλογα έντονα σε σχέση με τη συνυπάρχουσα ερυθρότητα και οίδημα, εύρημα που διαφοροποιεί την οστεομυελίτιδα από μια λοίμωξη μαλακών μορίων.

1.3. Διάγνωση

Αν και η απλή ακτινογραφία δεν είναι διαγνωστική στην οξεία φάση, συνιστάται να γίνεται προς αποκλεισμό άλλων αιτιών που δίνουν ανάλογη κλινική εικόνα (όπως είναι κατάγματα, εξεργασίες, κ.λπ.). Η απεικονιστική εξέταση εκλογής είναι η μαγνητική τομογραφία που απεικονίζει με λεπτομέρειες την έκταση της φλεγμονής, ενώ το σπινθηρογράφημα οστών υστερεί σε ευαισθησία και ειδικότητα.

Προς αναζήτηση και ταυτοποίηση του υπεύθυνου μικροοργανισμού συνιστάται η λήψη καλλιέργειας αίματος πριν την έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής. Ωστόσο, επειδή οι καλλιέργειες αίματος μπορεί να είναι μη διαγνωστικές σε πάνω από τις μισές περιπτώσεις οξείας οστεομυελίτιδας, συνιστάται ισχυρά η λήψη καλλιεργειών με επεμβατικό τρόπο (αναρρόφηση υλικού από τους εν τω βάθει ιστούς, λήψη τεμαχίου οστού για καλλιέργεια και βιοψία) με σκοπό την αύξηση της διαγνωστικής ευαισθησίας των μικροβιολογικών μεθόδων. Στο πλαίσιο αυτό μπορούν να χρησιμοποιηθούν επικουρικά και μοριακές μέθοδοι, ιδιαίτερα για ταυτοποίηση μικροοργανισμών, όπως η *K. kingae*.

1.4. Θεραπεία

Βασικές αρχές εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής:

1. *S. aureus* αποτελεί το βασικό θεραπευτικό στόχο σε όλες τις ηλικίες.
2. Το ποσοστό του ανθεκτικού στη μεθικιλλίνη σταφυλοκόκκου (MRSA) στο σύνολο των διεισδυτικών σταφυλοκοκκικών λοιμώξεων σε παιδιατρικούς ασθενείς φαίνεται τα τελευταία χρόνια να είναι αρκετά χαμηλό (<20%) σε αρκετές περιοχές της Ελλάδας.
3. Αν η διαγνωστική διερεύνηση περιοριστεί μόνο στη λήψη καλλιεργειών αίματος (που πολλές φορές αποβαίνουν αρνητικές) η απόφαση για την επιλογή της per os αντιβιοτικής αγωγής για ολοκλήρωση της θεραπείας βασίζεται συχνά στο αρχικό ενδοφλέβιο σχήμα που χορηγήθηκε. Αν επιλεγούν εξαρχής ενδοφλέβια αντιβιοτικά (όπως η βανκομυκίνη), που δεν μπορούν να χορηγηθούν per os, και οι καλλιέργειες είναι αρνητικές, η επιλογή αγωγής από το στόμα καθίσταται προβληματική.
4. Ανάλογα με την ηλικία ή άλλα κλινικά δεδομένα (π.χ., ανεμβολίαστο παιδί, δρεπανοκυτταρική νόσος κ.λπ.), η εμπειρική αντιμικροβιακή κάλυψη μπορεί να διευρύνεται.
5. Τα αντιβιοτικά πρέπει να χορηγούνται στις μέγιστες συνιστώμενες δόσεις λόγω χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας στον οστίτη ιστό. Τα προτεινόμενα αντιμικροβιακά σχήματα για εμπειρική θεραπεία οστεομυελίτιδας παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1**.

Πίνακας 1. Εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία οστεομυελίτιδας στα παιδιά

Ηλικία	**Ήπια-μέτρια βαρύτητα**	**Σοβαρή λοίμωξη / σήψη**
0-30 ημερών	Κεφοταξίμη + βανκομυκίνη	Κεφοταξίμη + βανκομυκίνη + αμινογλυκοσίδη
1-6 μηνών	Κλοξακιλλίνη	Κεφτριαξόνη + βανκομυκίνη
>6 μηνών-4 ετών	Κεφουροξίμη *ή* Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό *ή* Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη	Κεφτριαξόνη + βανκομυκίνη
>4 ετών	Κλοξακιλλίνη	Κεφτριαξόνη + βανκομυκίνη
Ειδικές κατηγορίες		
1-6 μηνών ελλιπώς εμβολιασμένο για *H. influenzae* τύπου b	Κεφουροξίμη *ή* Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό *ή* Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη	Κεφτριαξόνη + βανκομυκίνη
Δρεπανοκυτταρική νόσος	Κεφτριαξόνη	Κεφτριαξόνη + βανκομυκίνη

Εφόσον από τις καλλιέργειες γίνει ταυτοποίηση και έλεγχος ευαισθησίας του υπεύθυνου μικροοργανισμού, η αντιμικροβιακή αγωγή μπορεί να τροποποιηθεί ανάλογα. Παιδιά που αντιμετωπίσθηκαν αρχικά με ενδοφλέβια

κλοξακιλλίνη και είχαν καλή ανταπόκριση ή απομονώθηκε MSSA μπορούν να συνεχίσουν per os αγωγή με κεφαλοσπορίνη 2ης γενιάς ή αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ ελλείψει σκευασμάτων αντισταφυλοκοκκικών πενικιλλινών για χορήγηση από το στόμα στη χώρα μας. Η κλινδαμυκίνη αποτελεί επίσης καλή επιλογή, που συνδυάζει ικανοποιητικές συγκεντρώσεις στα οστά και στενό αντιμικροβιακό φάσμα, με την προϋπόθεση ότι το στέλεχος *S. aureus* που απομονώθηκε έχει τεκμηριωμένη *in vitro* ευαισθησία (χωρίς ένδειξη επαγόμενης αντοχής σε περίπτωση αντοχής στις μακρολίδες). Σε περίπτωση οστεομυελίτιδας από MRSA εκτός από τα γλυκοπεπτίδια (βανκομυκίνη/τεϊκοπλανίνη), μπορούν κατά περίπτωση να χρησιμοποιηθούν για ενδοφλέβια θεραπεία και άλλα, νεότερα αντιμικροβιακά όπως η δαπτομυκίνη και η λινεζολίδη. Για συνέχιση αγωγής από το στόμα σε οστεομυελίτιδα από MRSA μπορούν να χρησιμοποιηθούν η κλινδαμυκίνη και η τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη, εφόσον υπάρχει *in vitro* ευαισθησία, αν και για την τελευταία υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα. Η λινεζολίδη, επίσης, μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα, αλλά στη χώρα μας δεν έχει ένδειξη σε ασθενείς <18 ετών.

Η μετάβαση από την ενδοφλέβια στην per os αντιμικροβιακή αγωγή μπορεί να γίνει εφόσον υπάρχει ύφεση του πυρετού, βελτίωση των συμπτωμάτων και υποχώρηση των δεικτών φλεγμονής, συνήθως μετά από 4-7 ημέρες από την έναρξη της αγωγής. Η συνολική διάρκεια αντιμικροβιακής θεραπείας της οξείας οστεομυελίτιδας είναι 4 - 6 εβδομάδες, ενώ τελευταία φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικά και σχήματα 3 εβδομάδων σε ανεπίπλεκτες περιπτώσεις από *S. aureus* με ταχεία κλινική ανταπόκριση. Παράλληλα, σε σοβαρές περιπτώσεις, με σηπτική ή μη βελτιούμενη κλινική εικόνα, σχηματισμό αποστημάτων και επέκταση στους γύρω ιστούς, είναι απαραίτητος ο κατάλληλος χειρουργικός καθαρισμός της περιοχής, με εξατομικευμένη προσέγγιση για κάθε ασθενή. Για τη θεραπεία της χρόνιας οστεομυελίτιδας, που είναι γενικά σπάνια στα παιδιά, απαιτείται συνδυασμός πολύμηνης αντιμικροβιακής αγωγής και χειρουργικών επεμβάσεων, ανάλογα με την κατάσταση του ασθενούς.

2. Σηπτική αρθρίτιδα

Η σηπτική αρθρίτιδα στα παιδιά είναι συνήθως αποτέλεσμα βακτηριαιμίας και λιγότερο συχνά οστεομυελίτιδας των μεταφύσεων των παρακείμενων μακρών οστών. Θεωρείται σοβαρή κατάσταση που χρήζει άμεσης αντιμετώπισης, γιατί η άθροιση φλεγμονώδους υγρού μέσα στον αρθρικό θύλακο συνεπάγεται μειωμένη αιμάτωση της επίφυσης, βλάβη συζευκτικού χόνδρου και συνδέσμων και αυξημένο κίνδυνο εξάρθρωσης. Μακροχρόνια, οι συνέπειες μπορεί να συνίστανται σε διαταραχή της αύξησης των παρακείμενων οστών, μόνιμη παραμόρφωση μιας άρθρωσης, εξάρθρωση, αγκυλώσεις, ανισοσκελία.

2.2. Υπεύθυνα παθογόνα

Τα μικρόβια που προκαλούν σηπτική αρθρίτιδα κατά ηλικιακή ομάδα είναι τα ίδια με αυτά που προκαλούν οστεομυελίτιδα και ήδη αναφέρθηκαν. Για τους σεξουαλικά ενεργούς εφήβους δυνητικό παθογόνο είναι και η *Neisseria gonorrhoeae*.

2.3. Κλινική εικόνα

Περιορισμός κινητικότητας, λήψη «ανταλγικής θέσης», πόνος, ερυθρότητα και οίδημα στην περιοχή της άρθρωσης, και συστηματικά συμπτώματα, όπως είναι: πυρετός, κακουχία, νωθρότητα ή ευερεθιστότητα (κυρίως στα βρέφη).

2.4. Διάγνωση

Από τις απεικονιστικές εξετάσεις, το υπερηχογράφημα χρησιμοποιείται για τη διερεύνηση της ποσότητας αλλά και της υφής του υγρού στην πάσχουσα άρθρωση. Η απλή ακτινογραφία μπορεί να δείξει αρχικά οίδημα μαλακών μορίων, διεύρυνση του ενδαρθρικού χώρου και ενδεχομένως συνυπάρχουσα οστεομυελίτιδα. Η ακτι-

νογραφία είναι επίσης χρήσιμη για έλεγχο της πιθανότητας κατάγματος, νεοπλασματικής εξεργασίας, καθώς και (για το ισχίο) άσηπτης νέκρωσης ή επιφυσιολίσθησης της κεφαλής του μηριαίου. Η μαγνητική τομογραφία είναι χρήσιμη στη διερεύνηση συνυπάρχουσας οστεομυελίτιδας στην οξεία φάση, καθώς και του βαθμού συμμετοχής των ανατομικών δομών της άρθρωσης και των παρακείμενων ιστών.
Ο εργαστηριακός έλεγχος πρέπει απαραίτητα να περιλαμβάνει παρακέντηση της άρθρωσης για λήψη δείγματος αρθρικού υγρού για προσδιορισμό του αριθμού και του τύπου των λευκών αιμοσφαιρίων, Gram χρώση, καλλιέργεια, και ενδεχομένως PCR για αναζήτηση συγκεκριμένων παθογόνων (όπως η *K. kingae*). Αριθμός λευκών >50.000/mm^3 στο αρθρικό υγρό με πολυμορφοπυρηνικό τύπο είναι συνήθως συμβατός με σηπτική αρθρίτιδα. Επιπλέον, θα πρέπει να λαμβάνεται καλλιέργεια αίματος, ενώ σε σεξουαλικά ενεργούς εφήβους με πιθανή γονοκοκκική λοίμωξη να λαμβάνονται καλλιέργειες από ουρήθρα, τράχηλο και δερματικές βλάβες. Στη γενική αίματος μπορεί να παρατηρηθεί λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρηνικό τύπο, ενώ η τιμή της CRP είναι αυξημένη. Οι αυξημένοι δείκτες φλεγμονής σε συνδυασμό με πυρετό και αδυναμία βάδισης διαφοροποιούν τη σηπτική αρθρίτιδα από την υμενίτιδα του ισχίου.

2.5. Θεραπεία
Η εμπειρική αγωγή της σηπτικής αρθρίτιδας είναι όμοια με της οστεομυελίτιδας για τις διάφορες ηλικιακές ομάδες. Μετά την ταυτοποίηση και τον έλεγχο ευαισθησίας του παθογόνου γίνεται ανάλογη τροποποίηση της αγωγής. Η συνολική διάρκεια αγωγής (εφόσον δεν συνυπάρχει οστεομυελίτιδα ή άλλες επιπλοκές) είναι 3 εβδομάδες. Παράλληλα με την αντιμικροβιακή αγωγή, απαιτείται συνήθως και χειρουργική αντιμετώπιση, που περιλαμβάνει παροχέτευση και έκπλυση της άρθρωσης. Με την κατάλληλη χειρουργική παρέμβαση επιταχύνεται η ίαση και προλαμβάνονται μόνιμες βλάβες στην άρθρωση. Είναι πάντα απαραίτητη στη σηπτική αρθρίτιδα του ισχίου, γιατί οι οστέινες δομές που περιβάλλουν τη συγκεκριμένη άρθρωση είναι ανελαστικές και η αυξημένη πίεση του αρθρικού υγρού θα οδηγήσει (αν δεν παροχετευθεί) σε εξάρθρωση του ισχίου και σε μόνιμες βλάβες της κεφαλής του μηριαίου οστού.

3. Λοιμώξεις μαλακών μορίων

Οι συνήθεις λοιμώξεις μαλακών μορίων στα παιδιά περιλαμβάνουν το μολυσματικό κηρίο, τη δοθιήνωση, την κυτταρίτιδα και το ερυσίπελας. Τα υπεύθυνα παθογόνα είναι ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας Α (*S. pyogenes*) και ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος (*S. aureus*). Η διάγνωση τίθεται σχετικά εύκολα με βάση την κλινική εικόνα και η διαφορική διάγνωση, ανάλογα με την περίπτωση, γίνεται από άλλες (ιογενείς) λοιμώξεις, όπως είναι η ανεμευλογιά, ο απλός έρπητας ή ο έρπητας ζωστήρας, δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή μεταλοιμώδεις όπως είναι το οζώδες και το δακτυλιοειδές ερύθημα, καθώς και αγγειίτιδες. Η ερπητική παρωνυχία (herpetic whitlow) χαρακτηρίζεται από επιμένουσες (παρά την αντιμικροβιακή αγωγή) φυσαλλιδο-φλυκταινώδεις βλάβες περιονυχικά και συχνά συγχέεται με σταφυλοκοκκική λοίμωξη. Παρατηρείται συνήθως σε παιδιά προνηπιακής-νηπιακής ηλικίας με προϋπάρχουσες ερπητικές βλάβες στη στοματική κοιλότητα, στοιχείο που προσανατολίζει στη διάγνωση. Σοβαρές εν τω βάθει λοιμώξεις μαλακών μορίων, όπως είναι η νεκρωτική απονευρωσίτιδα, η αεριογόνος γάγγραινα και η πυομυοσίτιδα είναι γενικά πολύ πιο σπάνιες σε παιδιά χωρίς υποκείμενο νόσημα, σε σχέση με τους ενήλικες.
Περαιτέρω διαγνωστική διερεύνηση συνήθως δεν απαιτείται, με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει διαφορο-διαγνωστικό πρόβλημα, αποτυχία στη θεραπευτική αγωγή ή επηρεασμένη (σηπτική) κατάσταση. Στις περιπτώσεις φυσαλλιδο-φλυκταινωδών βλαβών, διαγνωστική βοήθεια μπορεί να παράσχουν οι καλλιέργειες από το υλικό της βλάβης καθώς και δοκιμασίες ανίχνευσης ερπητοϊών (VZV, HSV) με PCR ή ανοσοφθορισμό. Σε σταφυλο-στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις με αποτυχία της θεραπευτικής αγωγής ή σηπτική κατάσταση, θα πρέπει να λαμβάνονται καλλιέργειες από τις βλάβες καθώς και καλλιέργεια αίματος. Σε λοιμώξεις μαλακών μορίων με πιθανή επέκταση στους εν τω βάθει ιστούς, η μαγνητική τομογραφία παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για

την έκταση της βλάβης, την πιθανότητα οστικής συμμετοχής αλλά και τον προγραμματισμό του κατάλληλου χειρουργικού καθαρισμού.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση στην περίπτωση μολυσματικού κηρίου ή δοθιήνωσης με περιορισμένες εντοπίσεις περιλαμβάνει τοπική θεραπεία με αντισηπτικά (ιωδιούχα) διαλύματα και αντιμικροβιακή αλοιφή με αντισταφυλοκοκκική δράση (μουπιροσίνη ή φουσιδικό οξύ), και κατά περίπτωση διάνοιξη και παροχέτευση της βλάβης. Σε περίπτωση γενικευμένων βλαβών όπως και σε παιδιά με κυτταρίτιδα ή ερυσίπελας μπορεί να χορηγηθεί per os αγωγή με αντισταφυλοκοκκική δράση, όπως είναι μια αντισταφυλοκοκκική πενικιλλίνη (αν υπάρχει διαθέσιμο σκεύασμα για χορήγηση από του στόματος), μια κεφαλοσπορίνη 2ης γενιάς (κεφακλόρη, κεφπροζίλη, κεφουροξίμη), ή αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ ή αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη, στις συνήθεις δόσεις για 7-10 ημέρες. Στην περίπτωση του μολυσματικού κηρίου και της δοθιήνωσης, απαιτείται προσοχή στη διάκριση μεταξύ αποτυχίας της επιλεγείσας αντιμικροβιακής αγωγής και υποτροπής λόγω επαναλοίμωξης ή κακής υγιεινής (πολύ συχνά η υποτροπή εκλαμβάνεται ως αποτυχία, οδηγώντας σε μη αναγκαία κλιμάκωση της αντιμικροβιακής αγωγής). Σε παιδιά με εικόνα λοίμωξης μαλακών μορίων και σηπτική κατάσταση, απαιτείται ενδοφλέβια χορήγηση αντισταφυλοκοκκικού αντιβιοτικού με δράση έναντι του MRSA, όπως είναι η βανκομυκίνη, η τεϊκοπλανίνη, η λινεζολίδη, η δαπτομυκίνη και η κεφταρολίνη. Η διάρκεια της αντιμικροβιακής αγωγής στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να τροποποιηθεί (παραταθεί) ανάλογα με το αποτέλεσμα της καλλιέργειας αίματος ή τη συμμετοχή εν τω βάθει ιστών (παρουσία αποστημάτων, οστεομυελίτιδας).

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tsirigotaki M, Giormezis N, Maraki S et al. Predominance of community-associated, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infections among hospitalized children and adolescents. *J Med Microbiol.* 2022;71(3), doi: 10.1099/jmm.0.001511.
2. Alsowaida YS, Benitez G, Bin Saleh K et al. Effectiveness and safety of ceftriaxone compared to standard of care for treatment of bloodstream infections due to methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus:* a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(3):375
3. Principi N, Esposito S. *Kingella kingae* infections in children. *BMC Infect Dis.* 2015;15:260
4. Wall C, Donnan L. Septic arthritis in children. *Aust Fam Physician.* 2015;44(4):213-5.
5. Woods CR, Bradley JS, Chatterjee A et al. Clinical practice guideline by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America: 2021 Guideline on diagnosis and management of acute hematogenous osteomyelitis in pediatrics. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2021;10(8): 801-44.
6. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):e10-52.