

Nebezpečný patogen dvou tváří (*Streptococcus intermedius*) jako příčina mozkového abscesu

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.^{1,2}, doc. MUDr. Eva Klásková, Ph.D.²,
doc. MUDr. David Krahulík, Ph.D., MBA³, MUDr. Kamila Michálková⁴

¹Ústav molekulární a translační medicíny LF UP Olomouc

²Dětská klinika LF UP a FN v Olomouci

³Neurochirurgická klinika LF UP a FN v Olomouci

⁴Radiologická klinika LF UP a FN v Olomouci

Streptococcus intermedius je běžným komenzálem lidských sliznic, ale může být zdrojem i závažných infekcí. Presentujeme případ mozkového abscesu 5leté dívky, která byla hospitalizována pro několikadenní horečku, zvracení a rozvoj meningeálního dráždění. Lumbální punkce prokázala v mozkomíšním moku mírnou pleocytózou s převahou neutrofilů a proteinorachií. Kultivačně, imunologicky i genomicky byl likvor negativní. Diagnóza mozkového abscesu byla stanovena až po dalším zhoršení celkového stavu pomocí vyšetření magnetické rezonance. PCR vyšetření hnisavého obsahu ložiska potvrdilo *Streptococcus intermedius* jako příčinu infekce.

Klíčová slova: *Streptococcus intermedius*, meningitida, absces mozku, děti.

Dangerous pathogen of two faces (*Streptococcus intermedius*) the cause of brain abscess

Streptococcus intermedius is a common commensal of human mucosa, but can also be a source of serious infections. We present the case of a 5-year-old girl with the development of a brain abscess who was hospitalized for several days of fever, vomiting and the development of meningeal irritation. Lumbar puncture showed mild pleocytosis in the cerebrospinal fluid with a predominance of neutrophils and proteinorachia. Culturally, immunologically and genomically, the cerebrospinal fluid was negative. The diagnosis of a brain abscess was made only after further deterioration of the overall condition by magnetic resonance imaging. PCR examination of the purulent contents of the lesion confirmed *Streptococcus intermedius* as the cause of the infection.

Key words: *Streptococcus intermedius*, brain abscess, children, meningitis.

Úvod

Abscesy mozku (AM) jsou u dětí vzácné. Mezi nejčastější rizikové faktory, které je k tomu předurčují, zahrnujeme sinusitidy, středoušní záněty, špatnou dentální hygienu a komplikace po zubních zákrocích. Méně často komplikují průběh hnisavých meningitid. Ke zlepšení diagnostiky AM přispěl zejména vývoj nových zobrazovacích metod, které dovedou AM nejen lokalizovat, ale také určit fáze jeho vývoje. Pokles úmrtnosti rovněž ovlivnily metody izolace a identifikace organismů a cílená

antibiotická léčba. I přes signifikantní snížení mortality zůstává mozkový absces vážným onemocněním, které může mít za následek těžké postižení nebo dokonce úmrtí (1, 2, 3). *Streptococcus intermedius* (SI), člen skupiny *Streptococcus anginosus* (SAG), je u dětí považován za relativně častou příčinu mozkových abscesů (4, 5). Spolu s *S. anginosus* (SA) a *S. constellatus* je SI členem *Streptococcus anginosus* Group (SAG). Streptokoky SAG jsou považovány za komenzály sliznic dutiny ústní, gastrointestinálního a urogenitálního traktu, ale

mohou být i původci oportunních infekcí, jako jsou bakteriemie, závažné hnisavé infekce měkkých tkání, nebo vnitřních orgánů (absces mozku, hrudní empyém, absces jater) (2).

Popis klinického případu

5,5letá dívka byla odeslána PLDD pro pozitivní meningeální příznaky, bolest hlavy, zvracení a tři dny trvající vysoké horečky, s malou odezvou na antipyretika. V rodině proběhla virová střevní infekce. Při přijetí měla teplotu do 37,5 °C, byla unavená,



KORRESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc., vladimir.mihal@fnol.cz
Dětská klinika LF UP a FN Olomouc
Puškinova 5, 775 20 Olomouc

Cit. zkr: Pediatr. praxi. 2020; 21(6): 432–436
Článek přijat redakcí: 10. 11. 2020
Článek přijat k publikaci: 20. 11. 2020

bledší, měla výbavné pozitivní horní meningeální jevy, na 2 prsty nedotahovala šiji, byl naznačený příznak trojnožky, hydratace byla hraniční, zornice byly izokorické s reakcí na osvit, OUN bez sekrece, hrdlo klidné, LU bez akcentace, AS pravidelná, dýchání v celém rozsahu plic sklípkové, břicho v ni-veau, měkké, volně prohmatné, bez patologické rezistence, bez organomegalie. Kůže v podkolenní sušší, pod pravou hýždí drobné moluska, kůže s krustou, bez krvavé eflorescence, bez ikteru, otoky 0. Hmotnost 16 kg, výška 112 cm. Osobní anamnéza byla fyziologická. Porod spontánní, ale ukončený VEX, kojena byla 14 měsíců, očkování dle programu + Prevenar a Bexsero. Po úrazu zlomenina levého klíčku, léčena byla konzervativně. RA: maminka alergička, otec zdravý, starší sestra v roce 2018 prodělala infekční mononukleózu.

Při vstupním laboratorním vyšetření byla výrazná leukocytóza ($16,77 \times 10^9/l$) s neutrofilii (81 % neutrofilů) a mírné zvýšení CRP 24 mg/l. V analgosedaci byla provedena lumbální punkce, která vykazovala pleocytózu 240 buněk s převahou neutrofilů (61 %), dále monocyty (7 %), lymfocyty (5 %), proteinorachie 0,89 g/l, hraniční glykorachie 3,25 mmol/l. V cytologickém preparátu byla nalezena převaha rozpadajících se buněk a dosti buněčných stínů a zbytků rozpadlých buněk. Byla zahájena standardní intravenózní léčba kombinací širokospektrého antibiotika (cefalosporin III. generace) a antivirotika (acyklovir). Pro anamnézu enteritidy v rodině byla vyšetřena stolice na viry – rotaviry, adenoviry i noroviry byly negativní. První 2 dny ještě teploty do 38 °C, poté již jen subfebrilie, zvracení zpočátku jen intermitentně. Přechodně byl pozorován výsev makulózního až makulopapulózního exantému na ploskách nohou. V mozkomíšním moku pomocí PCR nebyl prokázán bakteriální původ infekce *Neisseria meningitidis*, *S. pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus agalactiae* negativní. Panbakteriální DNA vyšetření likvoru (SZÚ Ostrava) bylo negativní. Virologická diagnostika byla kompletně negativní (Herpes simplex 1 a 2, VZV, CMV, EBV, enteroviry a coxsackie viry). Kultivace likvoru byla negativní. Sérologické vyšetření nepotvrdilo ani infekci virem klíšťové encefalitidy a lymskou boreliózou. SARS-CoV-2 (PCR) negativní. Bylo diskutováno zobrazovací vyšetření mozku, ale vzhledem k rychlé úpravě celkového stavu bez meningeální symptomatologie a bez topického nálezu, snížení zánětlivých parametrů a poklesu teplot jsme stav pracovně

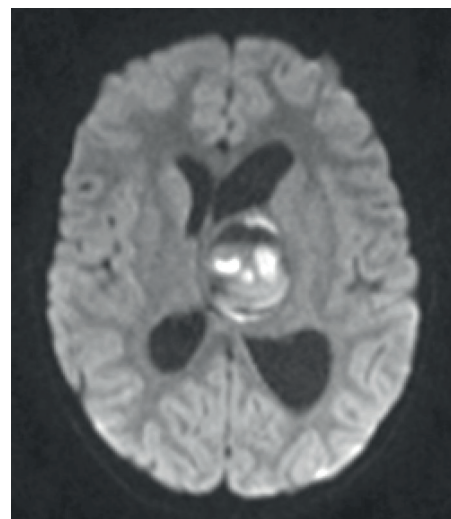
uzavřeli jako meningitida bez průkazu etiologického agens. ATB léčba byla při negativitě všech bakteriálních a virových DNA a RNA testech a na základě zlepšeného celkového nálezu ukončena čtvrtý den. Po přijetí byla vyšetřena neurologem, při vyšetření kladla odpor. Šije byla volná, inervace mozkových nervů byla správná, svalový tonus na končetinách byl přiměřený a souměrný, taxy cílí přesně, DKK v Mingazzinim udržel, šo reflexy byly střední, pyramidové jevy nekonstantně, chůze běžná, stoj na jedné noze zvládla, byla kontinentní. CRP druhý den přechodně lehce stoupl na 34 mg/l, ale při kontrole před propuštěním poklesl na 10 mg/l. Počet leukocytů v krvi byl bez nápadností. Pacientka byla v dobrém celkovém stavu a afebrilní 7. den propuštěna do domácí péče s doporučením postupné zátěže

Po 5 dnech od propuštění byla dívka přijata pro zhoršení klinického stavu (celková alterace stavu, bolest hlavy, zvracení, změna chování a vědomí) na JIP. Pulz měla 96/min, tlak 117/78 mmHg, frekvenci dechů 17/min, saturaci 97% a GCS 15. Akutní MR s kontrastem prokázala ložisko v oblasti thalamu a bazálních ganglií vlevo s propagací interventrikulárně, velikosti 33 × 32 × 29 mm. Obsah byl tekutinový, postkontrastně byla patrná výrazná periferní spojitá opacifikace, středočarový přesun 10 mm doprava. V okolí byl jen vazogenní edém, bez unkální herniace (**ložisko charakteru abscesu**). Gyrifikace byla zachována, maxilární dutiny a sinus sphenoidus bez patologického obsahu (Obr. 1, 2, 3, 4, 5). Byl konzultován neurochirurg, který po stereotaktickém zaměření indikoval následující den trepanační návrh a drenáž ložiska. Před výkonem byla dívka zaintubována, byl zajištěn ČŽK cestou VSI I. sin, na kontrolním RTG byl prokázán významný levostranný PNO, proto byla provedena hrudní drenáž a následně neurochirurgická drenáž abscesového ložiska bez komplikací. Bylo vypunkováno 12 ml hnisu (mikroskopické, mikrobiologické a PCR vyšetření). V cytologickém preparátu převaha neutrofilních leukocytů, ojediněle monocyty a lymfocyty a rozpadající se buňky. Po výkonu byla pacientka ponechána na UPV k odložené extubaci. Bylo provedeno kontrolní CT CNS, kde přetrvávalo menší ložisko v oblasti thalamu. Oběhové i dechové byla stabilní, bez teplot, zánětlivé parametry měla nízké. Nekompikovaně extubována třetí den rehospitalizace. Kultivace hnisu, BAL, moči jsou negativní, ve stolici i v krku byla fy-

Obr. 1. MR mozku, T2 axiální sekvence, nativně. V levém thalamu je T2 hypersignální kulovitá léze, komprimující postranní komoru vlevo a dislokující středočarové struktury doprava. V jejím okolí je mírný edém



Obr. 2. DWI zobrazení, uvnitř kulovité léze jsou hypersignální okruhy restrikce difuze



ziologická flóra, ze vzorku hnisavého punktátu byla provedena bakteriální identifikace DNA (PCR): sekvenční identifikace (sekvence 16S rRNA: *Streptococcus intermedius* (SZÚ Ostrava)). Dívka se mobilizovala do chůze, postupně se upravuje paréza n. VII vpravo, další neurologický nález byl orientačně v normě, kontrolní RTG S+P bez PNO, HD extrahován 5. den hospitalizace. Po konzultaci s ATB střediskem cíleně ponechána ATB terapie v dvojkombinaci Metronidazol + Cefotaxim (Sefotak). Kontrolní MR mozku prokázalo výraznou regresi abscesového ložiska, 22. den hospitalizace vzestup teplot do febrilních hodnot s maximem do 38,6 °C, výsev makulo-papulózního exantému v oblasti zad.

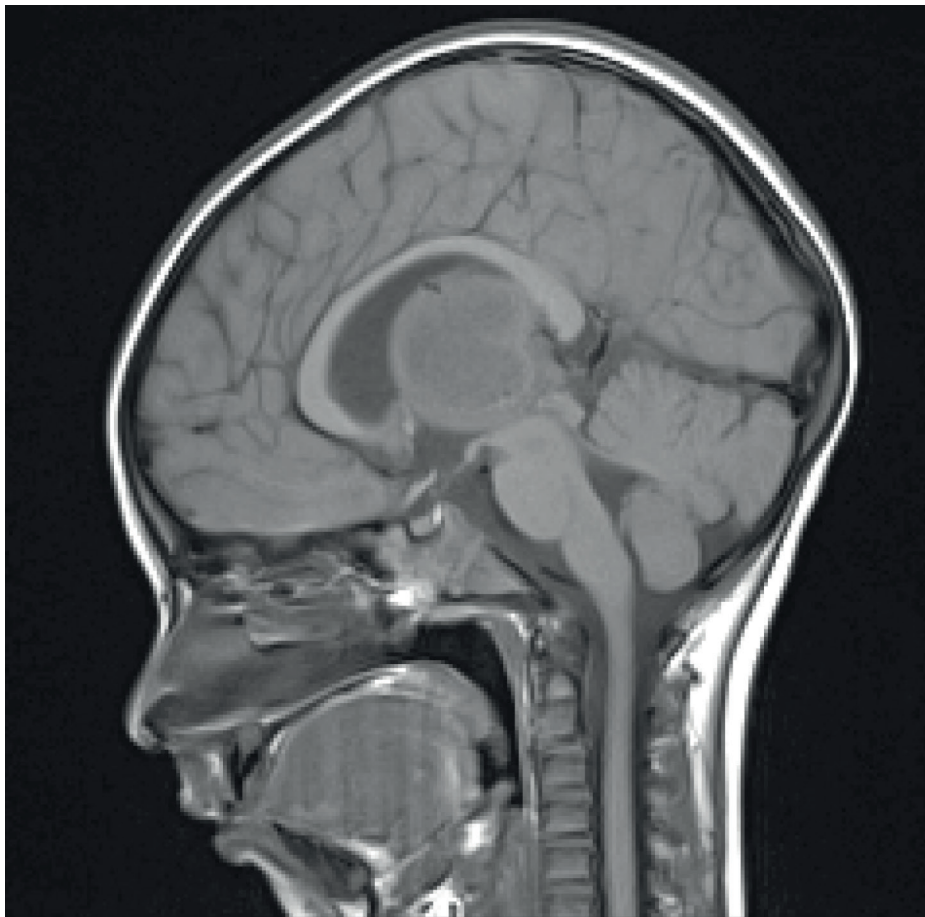
CŽK proto ex, nadále bylo pokračováno v podávání ATB do periferie. V laboratoři byly parametry zánětu nízké, kultivace z CŽK i hemokultury opakovaně negativní. Pro výrazný pokles leukocytů, těžkou neutropenií (ANC 0,03) bylo indikováno podání růstového faktoru jednou denně, po 3 aplikacích se absolutní počet neutrofilních leukocytů normalizoval. Teploty se po 3 dnech upravily, exantém postupně vybledl. Po domluvě s ATB centrem ponechána ATB k celkové době léčby 8 týdnů. Vzhledem k potřebě dlouhodobého parenterálního přístupu rozhodnuto o zavedení PICC katétru, který zaveden nekomplikovaně v analgosedaci cestou vena brachialis l. sin. Pacientka byla i nadále oběhově i dechově stabilní, neurologický nálezy byly v normě, bez subjektivních i objektivních problémů. Po uplynutí doporučené celkové 8týdenní ATB terapie byl PICC katétr extrahován a dívku propouštíme v klinicky dobrém stavu domů do péče PLDD. Byla doporučena následná ambulantní péče s plánem kontrolní MR mozku a neurologických kontrol. Dodatečně jsme s maminkou dítěte doplnili anamnézu, dítě podstoupilo stomatologický zákrok, ale již ve věku 3,5 let. Případný zdroj infekce se nám nepodařilo objasnit.

Diskuze

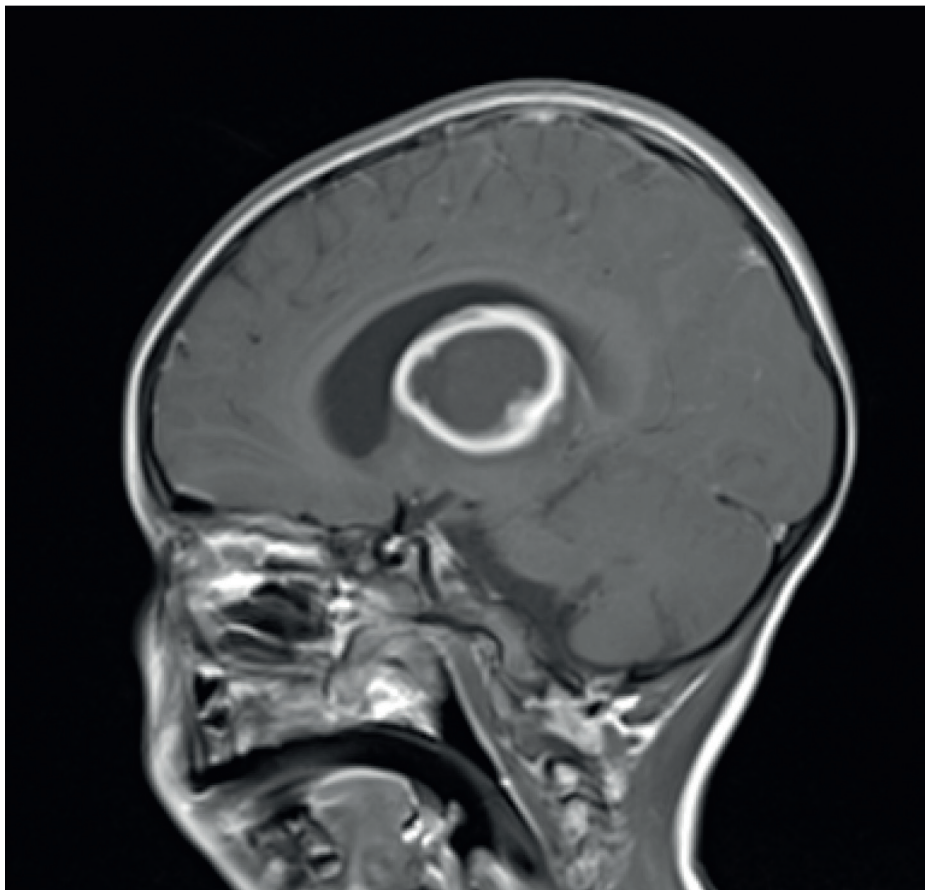
Jak již bylo uvedeno, streptokoky SAG jsou považovány za komenzály sliznic dutiny ústní, gastrointestinálního a urogenitálního traktu, ale mohou být i původci závažných infekcí. Jsou to **mikroorganismy dvou tváří**. První tvář, „Dr. Jekyll“, je běžný slizniční komenzál, který je adaptován na podmínky vnitřního prostředí a neškodí. Druhou tvář je „Mr. Hyde“, tedy bakterie, která je schopna pronikat do buněk, množit se jako intracelulární patogen a způsobit vážné onemocnění člověka. Tyto nehemolytické viridující streptokoky byly poprvé popsány Guthofem v roce 1956 poté, co byly izolovány ze zubního abscesu. Byly pojmenovány „*Streptococcus milleri*“ na počest mikrobiologa W. D. Millera. SAG byla dlouho předmětem mnoha taxonomických nejasností, částečně kvůli mezinárodnímu konsensu o nomenklatuře a částečně kvůli nedostatku spolehlivých rozlišovacích fenotypových znaků, v důsledku čeho zatím nedošlo k plnému zhodnocení jejich klinického významu (4, 5).

Závažnost infekce SI se potencuje sekrecí **intermedilysinu** (ILY). Navíc invaze SI do lidských buněk je řízena i sekrecí hydrolytické-

Obr. 3. Popisovaná léze v levém thalamu je na T1 zobrazení hyposignální



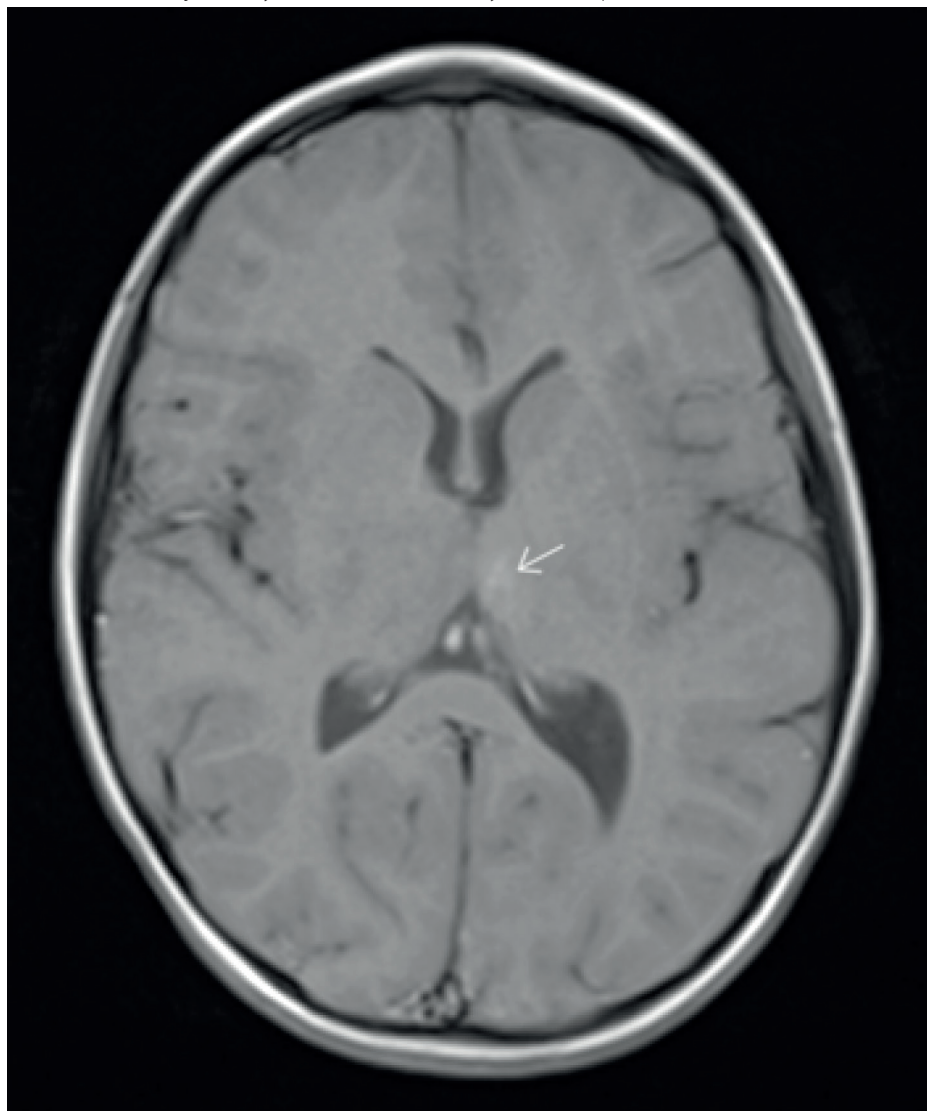
Obr. 4. Na T1 sekvenci s aplikací kontrastní látky i.v. má léze výrazně nasycený lem, což svědčí pro absces v této lokalizaci



ho enzymu, **hyaluronidázy**, který usnadňuje tvorbu biofilmu. Údaje o genomu SI jsou zatím omezené, studují se části, které jsou základem jeho patogenity (6, 7). Mozkový absces SI tvorba začíná poškozením tkáně zprostředkovaným vazbou na lidský fibronektin a laminin a následné uvolnění IL-8 z monocytů, který aktivuje chemotaxi polymorfonukleárů a přispívá ke tvorbě prozánětlivých cytokinů, které poškozují tkáň. Aktivita ILY je regulována genovou expresí ily a/nebo v závislosti na imunologické inhibici krevních modulátorů v závislosti na dostupnosti sacharidů. Z terapeutického hlediska by bylo přínosné objasnit mechanismus, jakým *S. intermedius* proniká přes hemoencefalickou bariéru a jakým způsobem může dostupnost cukru ovlivnit virulenci SI.

Včasná diagnóza v kombinaci s rychlým zahájením empirické širokospektrální antimikrobiální terapie a neurochirurgické intervence jsou důležitými složkami v péči o děti s abscesem mozku. Současné znalosti o vlastnostech a patogenезi virulence SI byly doplněny systematickým přehledem 101 publikovaných kauzistik ve 23letém období od roku 1996 do roku 2019. Neurologické příznaky, které byly často zastoupeny v kohortě pacientů s mozkovým abscesem zapříčiněné infekcí SI, byly značně variabilní a mnohdy nenápadné: smyslové ztráty, kvadruplegie, necitlivost, slabost nebo omezení pohybu. Věk pacientů se pohyboval od 5 do 83 let. Průměrný věk byl 45 ± 24 let. V dětském a adolescentním věku bylo ve sledovaném období publikováno pouze 23 jedinců (0–10 let: 9,9 %; $n = 10$; 11–20 let: 12,9 %; $n = 13$). Po přijetí měla většina pacientů kombinaci dvou dominantních příznaků: vysoké horečky a intenzivní bolest hlavy (7). Přítomnost těchto dvou příznaků by měla podle Brouwera (2) zvýšit podezření na diagnózu AM. Obtížnost diagnostiky ložiskových zánětlivých procesů spočívá kromě jiného v rozmanitosti klinických projevů. Průběh infekce může být velmi pozvolný, ale také fulminantní. Do klinického obrazu patří příznaky celkové, tedy poruchy vědomí, kvalitativní či kvantitativní, nauzea, zvracení, meningeální dráždění. Většina pacientů udává bolest hlavy, ale klasická triáda horečky, bolesti hlavy a ložiskového neurologického nálezu je patrná u méně než 50 % případů (2). Možnost abscesu mozku bychom měli vždy zvažovat u dítěte s horečkou, které si začalo stěžovat na intenzivní bolest hlavy nebo prodělalo první záchvat křečí, zejména pokud jsou při vyšetření přítomny fokální neurologické příznaky. Fokální neu-

Obr. 5. Kontrolní MR vyšetření po 3 měsících. T1 sekvence axiálně s aplikací kontrastní látky i.v., v levém thalamu se zobrazuje malé sytější reziduální zánětlivé změny (šipka)



rologické příznaky nejsou vždy přítomny. Vyšetření zubů je součástí fyzikálního vyšetření dítěte s podezřením na nitrolební absces. Na případné ošetření chrupu dítěte bychom neměli zapomenout ani při odebírání osobní anamnézy dítěte.

K abscesům může dojít i jako ke komplikaci purulentní meningitidy, to je však spíše vzácné. Medián trvání od nástupu příznaků do diagnózy je 7–11 dní, ale klinická prezentace se může lišit od nenápadné s postupným rozvojem až po velmi rychlou. V oblasti budoucího abscesu probíhá zánět mozkové tkáně se zvýšenou koncentrací polymorfonukleárů a během několika dnů dochází v centru zánětu k nekróze a kolikvaci a následně k reaktivnímu zmnožení astroglie a fibroblastů, které obklopují tuto oblast tkáňové destrukce. Výsledkem celého procesu je zralý absces, obsahující hnis a ohraničený dobře vaskularizovanou membránou. Zánětlivé znaky mohou být vysoké. V přítomnosti změněného

počtu bílých krvinek, leukocytóza se vyskytuje častěji než leukopenie. Normální hodnota CRP je popisována až u 17 % pacientů s mozkovým abscesem. I v případech, kdy lze provést lumbální punkci, mohou hodnoty pleocytózy, hladina glykorachie a proteinorachie vykazovat velkou variabilitu. *S. intermedius* je izolován převážně z hnisu (35 %), mozku (17 %), krev (15 %) a mozkomíšní mok (7 %). Téměř všechny infekce způsobené SI (98 %) byly spojeny s vývojem abscesu a byly detekovány zobrazovacími přístupy pomocí počítačové tomografie nebo magnetické rezonance. Nejčastěji byly abscesy lokalizovány v mozku (42 %), hrudní empyém byl pak častější než abscesy jater (7). Hemokultura bývá jen vzácně pozitivní. Kultivace hnisavého obsahu abscesu, který obvykle získáváme peroperačně při jeho punkční evakuaci, může při pozitivním nálezu a stanovené citlivosti na antibiotika usměrnit širokospektrální antibiotickou léčbu. Nejčastěji

je doporučována intravenózní aplikace **cefalosporinu III. generace a metronidazolu** v délce 4–6 týdnů. Moderní zobrazovací techniky, jako je MR nebo CT mozku, umožňují nejenom rychlé potvrzení klinické diagnózy, ale i stanovení jeho přesné lokalizace a počtu. Pokud obraz na MR nelze získat, můžeme použít vyšetření pomocí počítačové tomografie s intravenózním kontrastem. Pokud ale vyšetřujeme novorozence nebo mladého kojence, je ultrazvukové vyšetření přes velkou fontanelu další alternativou.

V posledních 3 letech byly publikovány na území Moravy již tři děti s AM po infekci *S. intermedius* (8, 9). U všech byl AM diagnostikován ve věku 5 let a u všech rozvoj abscesu mozku předcházela (nebo doprovázela) hnisavá meningitida. Pouze u jednoho pacienta jsme prokázali možný zdroj infekce (stav po komplikované extrakci kariézního chrupu). SI byl u všech dětí izolován neurochirurgem z evakuovaného hnisavého obsahu při punkční drenáži AB. U dvou dětí byla úspěšná jeho kul-

tivace a u posledního pacienta nám pomohla genomická analýza (PCR). Rozvoj abscesu mozku byl standardní (naplnil se předpokládaný medián 10 dnů), ale u všech dětských pacientů byla jeho klinická prezentace (intenzivní bolest hlavy a horečky) neúplná (bez neurologického deficitu) a „maskována“ potvrzeným zánětem mozkových plen. U všech třech pacientů byla v mozkomíšním moku pleocytóza s převahou neutrofilů a zvýšenou proteino-rachií. Meningitida vždy dobře odpověděla na antibiotickou léčbu, ale nezabránila rozvoji abscesu. Zobrazovací vyšetření pomocí MR jsme v počátcích nemoci neindikovali, i když jsme o možnosti použití zobrazovacího vyšetření vždy diskutovali. U všech pacientů byla neurochirurgická drenáž abscesu kombinovaná s dlouhodobou (6 týdnů) kombinovanou antibiotickou léčbou úspěšná (10, 11, 12, 13). V souboru 101 pacientů s AB zapříčiněných SI bylo jenom 23 dětských pacientů a pouze jeden pacient školního věku prodělal hnisavou

meningitidu těsně před rozvojem AB. Dítě bylo ale HIV pozitivní (7).

Stojí za zapamatování:

- Možnost AM bychom měli zvážit u dítěte s horečkou, které si začalo stěžovat na intenzivní bolest hlavy nebo prodělalo první záchvat křečí a má přítomny fokální neurologické příznaky.
- Klasická klinická triáda spojená AM: horečka, bolesti hlavy a neurologický deficit se v rozsáhlých retrospektivních studiích vyskytuje u méně než 50 % případů.
- Téměř všechny infekce způsobené *S. intermedius* jsou spojeny s vývojem abscesu mozku (méně často s empyémem hrudníku a abscesem jater).

Tato práce byla podpořena Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy České republiky (LO1304).

LITERATURA

1. Sheehan JP, Jane JA, Ray DK, Goodkin HP. Brain abscess in children. *Neurosurg Focus*. 2008; 24(6): E6. doi: 10.3171/FOC/2008/24/6/E6. PMID: 18518751.
2. Brouwer MC, Coutinho JM, van der Beek D. Clinical characteristics and outcome of brain abscess: systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2014; 82: 806–813.
3. Kamenický P, Homolková H, Hak J, Prchlík M. Mozkový absces u dětí- souhrnný článek a dvě kazuistiky. *Ces-slov Pediatr* 2020; 75(6): 346–355.
4. Jensen A, Hoshino T, Kilian M. Taxonomy of the Anginosus group of the genus *Streptococcus* and description of *Streptococcus anginosus* subsp. *whyleyi* subsp. nov. and *Streptococcus constellatus* subsp. *viborgensis* subsp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2013; 63(7): 2506–2519.
5. Facklam R. What happened to the Streptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clin*

- Microbiol Rev* 2002; 15(4): 613–630.
6. Issa E, Salloum T, Panossian B, Ayoub D, Abboud E, Tokajian S. Genome mining and comparative analysis of *Streptococcus intermedius* causing brain abscess in a child. *Pathogens* 2019; 8(1): 22. doi: 10.3390/pathogens8010022. PMID: 30781742; PMCID: PMC6471051.
7. Issa E, Salloum T, Takajian S. From normal flora to brain abscesses: a review of *Streptococcus intermedius*. *Frontier Microbiol* 2020; 11: 828–838.
8. Mihál V, Neklanová M, Klásková E, Krahulík D, Michálková K. Vzácný absces mozku způsobený *Streptococcus intermedius* v důsledku periodontitidy. *Pediatr. Praxi* 2017; 18(4): 254–257.
9. Bártková D, Petroušová L. Mozkový absces jako komplikace purulentní meningitidy u dítěte. *Pediatr Praxi* 2018; 19(1): 44–46.
10. Yamamoto M, Fukushima T, Ohshiro S, Go Y, Tsugu

- H, Kono K, Tomonaga M. Brain abscess caused by *Streptococcus intermedius*: two case reports. *Surg Neurol*. 1999;51(2): 219–222. doi: 10.1016/s0090-3019(97)00505-3. PMID: 10029431.
11. Esposito S, Bosis S, Dusi E, Cinnante C, Principi N. Brain abscess due to *Streptococcus intermedius* in a 3-year-old child. *Pediatr Int*. 2011; 53(6): 1104–1105. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03479.x. PMID: 22181575.
12. Mishra AK, Fournier PE. The role of *Streptococcus intermedius* in brain abscess. *Eur J Clin Microbiol Infect*, DiS. 2013; 32(4): 477–483. doi: 10.1007/s10096-012-1782-8. Epub 2012 Nov 28. PMID: 23187823.
13. Mameli C, Genoni T, Madia C, Doneda C, Penagini F, Zuccotti G. Brain abscess in pediatric age: a review. *Childs Nerv Syst*. 2019; 35(7): 1117–1128. doi: 10.1007/s00381-019-04182-4. Epub 2019 May 6. PMID: 31062139.