

Diagnostic histologique des infections bactériennes nécrosantes extensives du poumon

Étude de 4 observations d'évolution fulminante

Sandra Lassalle⁽¹⁾, Véronique Hofman⁽¹⁾, Catherine Butori⁽¹⁾, Dominique Sicard⁽²⁾, Paul Hofman⁽¹⁾

(1) Laboratoire de Pathologie Clinique et Expérimentale, Hôpital Pasteur, BP 69, 06002 Nice Cedex.

(2) Laboratoire de Bactériologie, Hôpital de l'Archet II, route Saint Antoine de Ginestière, 06200, Nice Cedex.

Lassalle S, Hofman V, Butori C, Sicard D, Hofman P. Diagnostic histologique des infections bactériennes nécrosantes extensives du poumon : étude de 4 observations d'évolution fulminante. Ann Pathol 2005 ; 25 : 349-56

Summary

Histological diagnosis of lung bacterial necrotizing infections: a study of four fulminant cases

We report the clinical and histopathological features of four cases of pulmonary bacterial infections associated with extensive necrosis, which were fatal within a few hours (two cases of group A Streptococcus, one case of *Staphylococcus aureus* and one case of *Haemophilus influenzae* infection). These bacterial infections are extremely severe conditions

due to the production of necrotizing toxins. Histological findings are distinctive, showing extensive hemorrhagic necrosis, widespread layers of bacteria, and very few or no inflammatory cell components. These dramatic infections are extremely rare, occurring with no apparent underlying disease, both in immunodeficient and immunocompetent patients. The main differential diagnosis is a viral infection, difficult to diagnose on histological examination alone. The diagnosis is based on histological and microbiological results. ♦

Key words: bacteria, toxins, histology, lung.

Résumé

Nous rapportons les aspects anatomo-cliniques et histologiques de 4 observations d'infection bactérienne pulmonaire associée à des lésions de nécrose extensive, dont l'évolution a été foudroyante en quelques heures (2 cas d'infections à streptocoque bêta hémolytique du groupe A, 1 cas d'infection à *Staphylococcus aureus* et un cas d'infection à *Haemophilus influenzae*). Ces infections bactériennes nécrosantes extensives (IBNE) sont gravissimes compte tenu de la production de toxines nécrosantes. Les aspects histologiques sont stéréotypés,

combinant une nécrose hémorragique extensive et diffuse, des nappes de bactéries et une réaction inflammatoire cellulaire quasi inexistante. Ces infections sont extrêmement rares et elles surviennent sans cause apparente, chez le sujet immunodéficient ou immunocompétent. Elles posent des problèmes de diagnostic différentiel parfois difficile à résoudre en histologie faisant discuter une infection virale associée. Le diagnostic positif repose sur une confrontation anatomopathologique et microbiologique. ♦

Mots-clés : bactéries, toxines, diagnostic histologique, poumon.

Introduction

Certaines bactéries sont capables, grâce à la production de toxines, de déclencher chez l'homme une réaction

inflammatoire nécrosante extensive gravissime, dont l'évolution peut être fatale en quelques heures [1-10]. Si les tableaux anatomo-cliniques de certains de ces infections bactériennes sont bien connus, comme ceux associés à

Article original

Accepté pour publication le 25 août 2005

Tirés à part : P. Hofman, voir adresse en début d'article.
e-mail : hofman@unice.fr

Clostridium spp., d'autres sont plus exceptionnels. Ainsi, certains streptocoques bêta hémolytique du groupe A ou *Vibrio vulnificus* peuvent être responsables de nécrose tissulaire très extensive, en particulier de fasciite nécrosante, conduisant au décès ou à des mutilations chirurgicales très sévères [1, 9]. Ces tableaux cliniques peuvent entrer alors dans le cadre du « flesh-eating bacterial disease » ou de la maladie bactérienne « mangeuse de chair fraîche » [1, 11, 12].

Au niveau pulmonaire, la plupart des infections bactériennes (en particulier les infections à *Streptococcus* sp., *Staphylococcus* sp, à *Haemophilus influenzae*, à *Klebsiella pneumoniae*, à *Pseudomonas aeruginosa* ou à *Legionella pneumonia*), déclenchent une réaction inflammatoire très cellulaire riche en polynucléaires neutrophiles conduisant à la formation d'abcès [13]. Toutefois, certains souches bactériennes peuvent produire des toxines entraînant une nécrose hémorragique extensive du parenchyme pulmonaire. Plus particulièrement, des infections à streptocoques bêta hémolytique du groupe A, à staphylocoques dorés, et plus exceptionnellement à *Haemophilus* ou à *Clostridium* spp., sont responsables de pneumopathie foudroyante [7, 13-16]. Les aspects histologiques alors observés, souvent méconnus des pathologistes, sont stéréotypés, et associent une pullulation bactérienne diffuse, des territoires très étendus d'infarctus hémorragique et une réaction à polynucléaires peu marquée ou absente.

Nous rapportons 4 observations d'infection bactérienne nécrosante et extensive (IBNE) de l'arbre broncho-pulmonaire, dont l'évolution fut fatale en quelques heures. Nous discutons les principaux arguments histologiques du diagnostic positif et différentiel.

Patients et méthodes

Patients

Observation n° 1

Un homme de 25 ans, sans antécédents, était hospitalisé pour une fièvre à 40 °C persistante depuis 4 jours. L'examen clinique retrouvait un état de choc avec polypnée. La radiographie pulmonaire montrait un syndrome alvéolaire bilatéral. Le patient décédait deux jours plus tard.

Observation n° 2

Un petit garçon de 23 mois, sans antécédents, présentait une convulsion fébrile rapidement résolutive. L'examen clinique post-critique, l'examen tomodensitométrique cérébral et l'étude du liquide céphalo-rachidien étaient normaux. Après une période apyrétique de 48 heures apparaissait une rhinite purulente associée à un fébricule à 38 °C. L'enfant était retrouvé sans vie l'après-midi dans son lit. L'examen du carnet de santé permettait de vérifier que cet enfant était normalement vacciné, en particulier avec l'Act-hib^r Pentacoq.

Observation n° 3

Un homme de 78 ans était hospitalisé pour une polypnée associée à une fièvre à 40 °C. Il existait comme antécédents une néphrectomie gauche pour un adénocarcinome à cellules claires. L'examen clinique montrait un état de choc avec collapsus. La radiographie pulmonaire révélait un syndrome alvéolaire diffus des deux champs pulmonaires. Le patient était transféré dans le service de réanimation et décédait brutalement un jour après son admission.

Observation n° 4

Un enfant de 9 ans ayant bénéficié 3 ans auparavant d'une autogreffe de moelle osseuse pour une leucémie aiguë lymphoblastique, présentait brutalement un syndrome fébrile à 41 °C et décédait dans un tableau de défaillance multiviscérale.

Méthodes

Une autopsie de ces quatre patients, avec éviscération complète et vérification du système nerveux central, a été réalisée dans les douze heures suivant le décès. Après analyse macroscopique de tous les organes, des prélèvements systématiques, ou bien orientés sur des lésions ont été réalisés en salle d'autopsie, mis en cassettes, et fixés dans du formol tamponné à 10 %. En parallèle, un ou plusieurs fragments prélevés sur les lésions observées ont été adressés dans des flacons stériles au Laboratoire de Microbiologie (Pr Patrice Boquet) pour un examen direct et une mise en culture.

Les différents fragments tissulaires fixés ont été inclus en paraffine et étudiés sur des coupes de 5 µm colorées par l'héma-

toxyline éosine safran. Les colorations histo-chimiques suivantes ont été réalisées : coloration de Gram classique, colorations de Gram modifié (colorations de Brown Brenn et de Brown Hoops), coloration de Ziehl, coloration argentique selon la méthode de Gomori-Grocott. Une étude immunohistochimique en immunoperoxydase (kit ABC vectastain) a été réalisée avec les anticorps suivants : anticorps anti-adé-novirus (H60, dilution au 1/100^e, Argene Clonatech, Paris, France), anti-cytomégalo-virus (E13, Eurobio, dilution au 1/100^e, Paris), anti-virus respiratoire syncytial (A117, dilution au 1/50^e, Dako, Trappes, France), anti-varicelle-zona (2013, Argene Clonatech, Paris, France), anti-Herpès virus de type 1 (B0114, 1/50^e, Dako, Trappes, France) et anti-Herpès de type 2 (B0116, 1/50^e, Dako, Trappes, France).

Résultats

Dans l'observation n° 1, l'autopsie révélait des poumons denses et hémorragiques de manière diffuse, avec une prédominance des lésions au niveau des lobes inférieurs (*figure 1a*). On observait de rares territoires nodulaires, blanc-jaunâtres, mal limités, de 1 cm de grand axe, sous pleuraux (*figure 1a*). L'ouverture de l'arbre trachéobronchique montrait un fin piqueté purpurique sur l'ensemble de la muqueuse bronchique. Le parenchyme pulmonaire était infarci de manière diffuse avec la persistance de rares zones tissulaires macroscopiquement normales. Il n'existait pas de foyers abcédés intra-parenchymateux. Les autres organes étaient normaux. Sur le plan histologique, il existait des lésions de nécrose ischémique diffuse et hémorragique, étendues sur de très larges territoires broncho-pulmonaires (*figure 1b*). La muqueuse et la sous muqueuse de la plupart des bronches étaient nécrosées jusqu'au niveau du cartilage (*figure 1c*). Le parenchyme pulmonaire était le siège d'une inondation hémorragique des alvéoles avec destruction des cloisons intervalvéolaires. On observait dans les alvéoles, des nappes diffuses de bactéries, parfois regroupées en amas, sans réaction inflammatoire cellulaire à leur contact (*figure 1d*). Ces bactéries étaient également observées au sein de la muqueuse trachéobronchique nécrosée, autour des bronches, et au niveau des feuilletts pleuraux. Des amas bactériens restaient bien visibles dans des territoires pulmonaires totalement infarcis (*figure 1e*). La coloration de Gram confirmait la présence

de cocci Gram positif (*figure 1f*). L'examen histologique des autres organes ne montraient pas de lésion particulière. La culture réalisée à partir d'un fragment de parenchyme pulmonaire et une hémoculture isolaient un streptocoque bêta hémolytique du groupe A.

Dans l'observation n° 2, un fin piqueté blanchâtre était observé au niveau de l'ensemble de l'arbre laryngo-trachéo-bronchique, alors que l'épiglotte était normale. Il existait quelques rares foyers nodulaires de 0,5 à 1 cm de grand axe dans les lobes inférieurs. De larges territoires de nécrose ischémique hémorragique étaient présents sur l'ensemble du parenchyme pulmonaire. L'encéphale et en particulier les méninges ne montraient pas de lésions macroscopiques. Au niveau des surrénales, on observait une nécrose hémorragique de la médullaire, respectant le cortex (*figure 2a*). L'étude histologique de l'arbre bronchique révélait des suffusions hémorragiques, avec des foyers de nécrose ischémique détruisant la sous muqueuse. Un infiltrat de cellules inflammatoires, composé d'une population polymorphe à prédominance de cellules mononucléées, était focalement observé, détruisant totalement l'épithélium respiratoire (*figure 2b*). Il n'existait pas de cellules épithéliales multi-nucléées ou d'inclusions éosinophiles. Des foyers de nécrose ischémique et des suffusions hémorragiques détruisaient de larges territoires alvéolaires, au sein desquels des amas bactériens étaient visibles (*figure 2c*). Les foyers nodulaires macroscopiques correspondaient histologiquement à des infiltrats cellulaires inflammatoires polymorphes centrés par les bronches et les bronchioles et s'étendant de manière concentrique. La coloration de Gram et les colorations de Gram modifié (colorations de Brown Brenn et de Brown Hoops) permettaient de confirmer la présence de nombreux bacilles Gram négatif au sein de l'infiltrat inflammatoire, en surface ou dans l'épithélium bronchique préservé et au sein des foyers nécrotiques (*figure 2d*). L'examen histologique des autres organes montrait des images de nécrose surrénalienne avec des suffusions hémorragiques diffuses de la médullaire, et un infiltrat inflammatoire polymorphe, à prédominance de cellules mononucléées, au niveau des méninges. Des prélèvements tissulaires provenant du parenchyme pulmonaire et de la muqueuse laryngée adressés au laboratoire de microbiologie isolaient un *Haemophilus influenzae*. Il s'agissait d'une souche non encapsulée ou non typable.

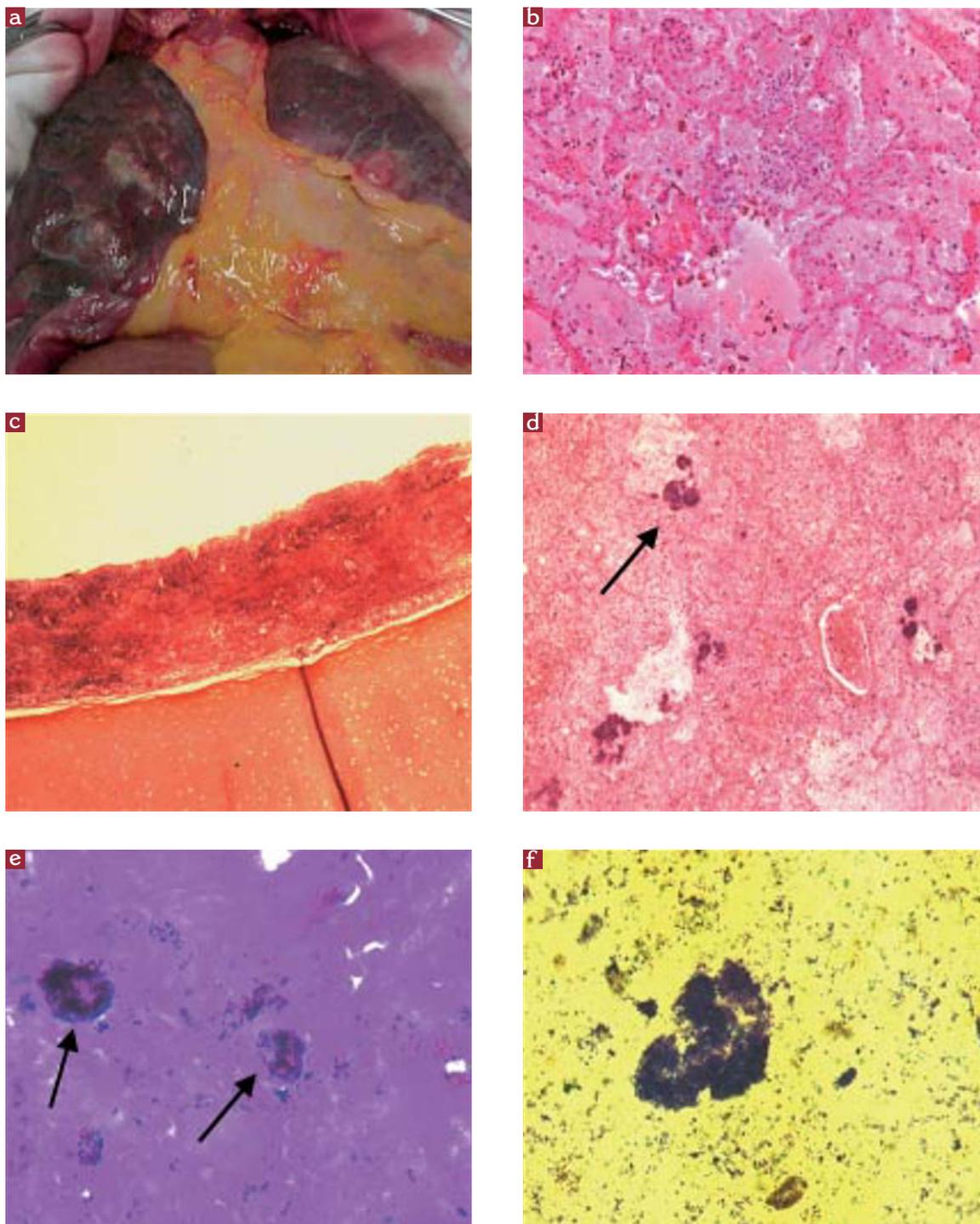


FIG. 1. — a) Infarctissement pulmonaire diffus, et présence de rares foyers nodulaires blanc-jaunâtres sous pleuraux. b) Infarctus hémorragique diffus des alvéoles pulmonaires (HES $\times 100$). c) Nécrose complète de la muqueuse et de la sous muqueuse d'une grosse bronche (HES $\times 100$). d) Présence d'amas bactériens (flèche) au sein de foyers de nécrose alvéolaire, sans réaction cellulaire à leur contact (HES $\times 100$). e) Nécrose acidophile laissant persister des amas de cocci (flèches) (HES $\times 100$). f) Cocci colorés par le Gram, regroupés le plus souvent en amas (Gram $\times 400$).

FIG. 1. — a) Diffuse hemorrhagic necrosis of the lung with a few whitish-yellow areas of the pleura. b) Diffuse hemorrhagic necrosis of the alveolae (HES $\times 100$). c) Complete necrosis of the bronchial mucosa and submucosa (HES $\times 100$). d) Clusters of bacteria (arrow) among areas of alveola necrosis with no inflammatory cell infiltrates at contact (HES $\times 100$). e) Acidophilic necrosis with clusters of bacteria (arrows) (HES $\times 100$). f. Cocci stained by Gram reaction (Gram $\times 400$).

L'observation n° 3 objectivait un infarctissement hémorragique diffus à tous les lobes pulmonaires. La dissection de l'arbre trachéo-bronchique montrait des suffusions

hémorragiques diffuses sur la muqueuse bronchique. Histologiquement, le tissu broncho-pulmonaire était détruit par une nécrose ischémique hémorragique et dif-

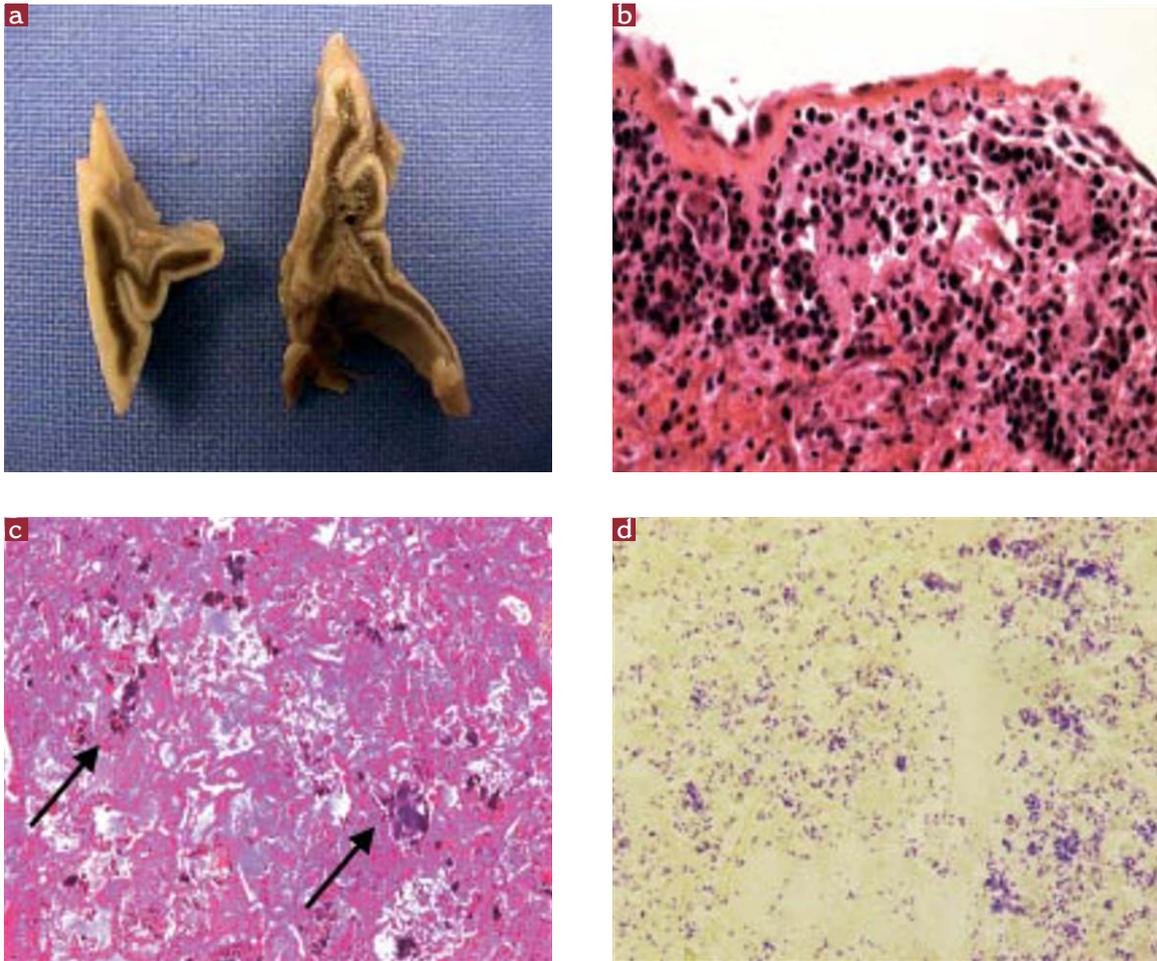


FIG. 2. — a) Nécrose hémorragique de la médullaire des deux surrénales. b) Destruction de l'épithélium respiratoire par un infiltrat de cellules inflammatoires à prédominance d'éléments mononucléés (HES $\times 380$). c) Nécrose ischémique du parenchyme pulmonaire associée à des amas bactériens (flèches) (HES $\times 100$). d) Colonies de bactéries Gram négatif (coloration de Brown Brenn $\times 800$).

FIG. 2. — a) Hemorrhagic necrosis of the medulla of the adrenals. b) Bronchial epithelium completely destroyed by an inflammatory infiltrate mainly composed of mononuclear cells (HES $\times 380$). c) Ischemia necrosis of the lung parenchyma with clusters of bacteria (arrows) (HES $\times 100$). d) Clusters of Gram-negative bacteria (Brown Brenn staining $\times 800$).

fuse, ne laissant persister que quelques territoires de parenchyme sain au niveau des lobes supérieurs. Des nappes de bactéries s'agençaient autour des bronches, dans la muqueuse trachéo-bronchique, et dans les alvéoles. Ces bactéries étaient fortement colorées par le Gram. Les hémocultures et une culture réalisée à partir d'un fragment de parenchyme pulmonaire isolaient un staphylocoque doré.

L'observation n° 4 montrait des foyers étendus d'infarctissement des deux poumons. L'examen histologique montrait des zones nécrotiques associées à des suffusions hémorragiques, au sein desquelles des amas bactériens colorés par le Gram étaient visibles. Dans certains territoires, un comblement de la lumière des capillaires et des veinules par des cocci Gram positifs était observé. L'hémoculture isolait un streptocoque bêta hémolytique du groupe A.

Dans ces quatre observations, la recherche d'une co-infection virale était négative lors de l'étude immunohistochimique réalisée sur plusieurs fragments tissulaires broncho-pulmonaires.

Discussion

La production massive de toxines par des bactéries est responsable d'une destruction tissulaire extensive se traduisant histologiquement par une nécrose hémorragique diffuse [2, 10, 18, 19]. Les conséquences cliniques sont dramatiques, le décès survenant alors en quelques heures. Ces infections bactériennes foudroyantes sont surtout rapportées au niveau cutané et sous cutané, ou au niveau des tissus mous, et sont responsables de lésions gangréneuses et de fasciites

nécrosantes [1, 2, 11, 12, 17, 18, 20]. Certaines de ces fasciites nécrosantes ont été initialement décrites en association à une infection par des streptocoques du groupe A [1]. Ces infections gravissimes, souvent fatales, entraînent une nécrose diffuse de la peau, des tissus mous, et des muscles. Cette infection nécrosante a été très médiatisée il y a quelques années, particulièrement en Angleterre, responsable d'une véritable psychose dans la population. Elle a été surnommée « the flesh-eating bacterial disease » ou maladie bactérienne « mangeuse de chair fraîche » ! [1]. En fait, certaines souches de nombreuses bactéries peuvent également être responsables de nécrose tissulaire extensive : *Staphylococcus aureus*, et parmi les bactéries Gram négatif, *Clostridium* spp, *Bacteroides* spp, *Escherichia coli*, *Fusobacterium* spp, *Prevotella* spp, *Porphyromonas* spp, *Vibrio vulnificus*, *Vibrio cholerae*, et *Haemophilus influenzae* [2, 17, 20, 21].

Au niveau de l'arbre broncho-pulmonaire, la grande majorité des bactéries pathogènes déterminent des lésions classiquement très riches en polynucléaires neutrophiles, conduisant à des images de pneumonie et de bronchopneumonie, et à la formation d'abcès [13]. Ainsi, les IBNE pulmonaires sont rares. Elles se caractérisent, comme dans nos observations, par de vastes territoires de nécrose hémorragique, responsables d'une inondation alvéolaire hémorragique. La réaction cellulaire, en particulier l'infiltrat à polynucléaires neutrophiles est souvent totalement absente. De véritables tapis de bactéries s'observent au sein de ces foyers. Ces bactéries s'agencent en volumineux amas alvéolaires, ou en « coulées » le long des cloisons interalvéolaires ou le long des feuillettes pleuraux. Ces bactéries, compte tenu de leur nombre, sont bien visibles sur la coloration par l'HES. Les colorations de Gram (Gram « classique », Gram modifié selon les techniques de Brown Brenn et de Brown Hopps) ne font que confirmer leur présence. L'analyse morphologique attentive permet de distinguer les cocci, les coccobacilles, et les bacilles. Les colorations de Gram modifié permettent de mieux visualiser les bactéries Gram négatif. En fait, l'analyse histologique a ses limites pour une identification précise de ces bactéries. Malgré les tentatives de développement des techniques de PCR pour la caractérisation des bactéries à partir de matériel fixé et inclus en paraffine, seule l'analyse au laboratoire de microbiologie permet actuellement de définir la souche responsable, et d'affirmer le caractère pathogène de ces bactéries. Compte tenu de l'extrême gravité

de ces infections, une collaboration multidisciplinaire, associant le clinicien, le pathologiste et le bactériologiste, est cruciale pour permettre un diagnostic en urgence. Parmi les différentes bactéries isolées dans nos observations, deux sont classiquement responsables d'IBNE, le streptocoque bêta hémolytique du groupe A, et le staphylocoque doré. À l'inverse, *Haemophilus influenzae* est plus rarement responsable d'un tel tableau anatomo-clinique. Les *Haemophilus* (ou hémophiles, littéralement qui « aime le sang ») sont des petits bacilles Gram négatif, longtemps soupçonnés par les médecins anglo-saxons d'être responsables des grandes épidémies dévastatrices de la grippe. Le nom d'espèce de ce bacille est issu de cette confusion. Initialement dénommé « *Haemophilus flu* », il fut rebaptisé secondairement *H. influenzae*. *H. influenzae* est un hôte exclusif des muqueuses de l'homme, principalement au niveau des voies aériennes supérieures. *H. influenzae* existe sous une forme capsulée et six sérotypes (de a à f) sont décrits. *H. influenzae* existe également sous une forme non encapsulée (non typable), dont la virulence est classiquement atténuée. Parmi les différents *H. influenzae*, celui possédant le sérotype b est le plus souvent responsable d'infections bactériennes sévères [16, 22-24]. Les infections à *H. influenzae* de l'arbre respiratoire et du parenchyme pulmonaire peuvent être responsables d'une inflammation nécrosante, détruisant de façon diffuse l'épithélium du larynx, de la trachée, des bronches et des bronchioles, puis le parenchyme pulmonaire. Les bactéries sont observées sur coupes histologiques : il s'agit de bacilles Gram négatif, de 0,5 à 2,5 microns, polymorphes, parfois coccobacillaires, plus rarement filamenteux. Rien ne permet histologiquement de distinguer cette infection d'autres infections bactériennes de l'arbre respiratoire. Toutefois, la présence d'une épiglottite associée doit obligatoirement faire rechercher une infection à *H. influenzae* [25]. Il faut rechercher une association avec une infection virale (virus respiratoire syncytial ou virus parainfluenza en particulier). Cette association est classiquement admise et augmente la pathogénicité de *H. influenzae* [26].

Compte tenu du tableau histologique, mais aussi de leur évolution foudroyante, les IBNE du poumon posent des problèmes de diagnostic différentiel. Il faut éliminer des lésions nécrotiques d'origine vasculaire, infarctus ou infarctissement liés à des embolies ou à des microembolies. Sur les prélèvements autopsiques, l'absence de réaction à

polynucléaires neutrophiles au contact des amas bactériens peut parfois en imposer pour une pullulation bactérienne *post mortem*. Il faut également écarter une infection virale, associée ou non à une surinfection bactérienne [26-28]. La plupart des virus à tropisme respiratoire (en particulier, Cytomégalovirus, virus Herpes simplex/Varicelle zona, virus de la rougeole, Adénovirus, virus influenza et parainfluenza, virus respiratoire syncytial, Hantavirus, et Coronavirus) peuvent entraîner, d'une part un tableau clinique gravissime, et d'autre part l'apparition de lésions parenchymateuses broncho-pulmonaires nécrotico-hémorragiques, avec un « dommage alvéolaire diffus ». Toutefois, la plupart de ces virus sont responsables d'un effet cytopathogène, avec comme conséquences l'observation de cellules géantes et multinucléées, et d'inclusions de taille variée, pouvant orienter le diagnostic vers telle ou telle infection virale. La grande majorité de ces virus peut être détectée à l'aide d'anticorps spécifiques. Enfin, on peut également discuter une infection pulmonaire par *Pseudomonas aeruginosa*, notamment chez le patient immunodéprimé (en particulier en cas de SIDA, de neutropénie sévère, de corticothérapie, de brûlures étendues, et de mucoviscidose) [29, 30]. L'étude histologique montre alors une infiltration massive par des polynucléaires neutrophiles avec des foyers abcédés, une nécrose vasoconcentrique, et assez souvent des images de vasculites avec la présence d'agents pathogènes dans les parois vasculaires. Des bacilles Gram négatifs, de petite taille (de 1, 5 à 5 µm) sont fréquemment observés au sein des foyers purulents.

En conclusion, nos 4 observations entrent dans le cadre d'un tableau anatomo-clinique très rare, méconnu, mais bien stéréotypé : syndrome fébrile d'apparition brutale, polypnée évoluant vers un état de choc avec collapsus et décès. Les images observées associent : une nécrose hémorragique diffuse, un tapis de bactéries, une absence de réaction cellulaire associée, et une absence de cellules géantes multinucléées et/ou d'inclusions cellulaires. Ce tableau impose de réaliser de manière systématique une étude immunohistochimique afin d'éliminer une cause virale, avant de porter le diagnostic d'IBNE isolée. L'analyse histologique présente toujours à l'heure actuelle d'importantes limites pour l'identification précise des bactéries, ce qui impose de manière impérative un examen direct et une mise en culture au sein du laboratoire de bactériologie. Le diagnostic microbiologique des IBNE est une urgence, et, selon la

bactérie responsable (par exemple en cas d'infection par un streptocoque bêta hémolytique du groupe A), une antibiothérapie prophylactique des sujets ayant été au contact du patient peut se discuter. ■

Remerciements

Les auteurs remercient vivement Monsieur Pierre Vahala pour sa grande compétence technique et son aide précieuse lors des différentes vérifications autopsiques réalisées dans cette étude.

Références

- [1] Abolnik IZ, Sexton DJ. Necrotizing fasciitis and myositis caused by group A streptococci. *Epidemiology, diagnosis, and treatment of « flesh-eating bacteria »*. *N C Med J* 1994 ; 55 : 464-6.
- [2] Baddour LM. Cellulitis syndromes : an update. *Int J Antimicrob Agents* 2000 ; 14 : 113-6.
- [3] Barnham MR, Weightman NC, Anderson AW, Tanna A. Streptococcal toxic shock syndrome : a description of 14 cases from North Yorkshire, UK. *Clin Microbiol Infect* 2002 ; 8 : 174-81.
- [4] Ejertsen T, Porsborg PA. Toxic shock syndrome related to simultaneous *Staphylococcus aureus* epiglottic abscess and group A streptococcal pharyngitis with bacteremia. *APMIS* 1994 ; 102 : 956-9.
- [5] Hauser AR. Another toxic shock syndrome. Streptococcal infection is even more dangerous than the staphylococcal form. *Postgrad Med* 1998 ; 104 : 31-4.
- [6] Parada JP, Maslow JN. Clinical syndromes associated with adult pneumococcal cellulitis. *Scand J Infect Dis* 2000 ; 32 : 133-6.
- [7] Sarangi J, Cartwright K, Stuart J, Brookes S, Morris R, Slack M. Invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults. *Epidemiol Infect* 2000 ; 124 : 441-7.
- [8] Schneider JL. Rapid infectious killers. *Emerg Med Clin North Am* 2004 ; 22 : 1099-15.
- [9] Stone DR, Gorbach SL. Necrotizing fasciitis. The changing spectrum. *Dermatol Clin* 1997 ; 15 : 213-20.
- [10] Thomas S, Cunha BA. Group B streptococcal toxic shock-like syndrome with fulminant cellulitis. *Heart Lung* 1996 ; 25 : 497-9.
- [11] Brogan TV, Nizet V, Waldhausen JH. Streptococcal skin infections. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1478.
- [12] File TM Jr, Tan JS, DiPersio JR. Group A streptococcal necrotizing fasciitis. Diagnosing and treating the "flesh-eating bacteria syndrome". *Cleve Clin J Med* 1998 ; 65 : 241-9.
- [13] Travis WD, Colby TV, Koss MN, Rosado-de-Christenson M, Müller NL, King Jr TE. Lung infections. In : Non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract, Atlas of Nontumor Pathology, AFIP, Washington DC, 2002, pp 539-727.

- [14] Jackson S, Gregson DB, McFadden S, Laupland KB. *Clostridium perfringens* pleuropulmonary infection and septic shock : case report and population-based laboratory surveillance study. *Scand J Infect Dis* 2003 ; 35 : 883-6.
- [15] Kalima P, Riordan T, Berrisford RG, Sarsfield PT. Necrotizing pneumonia associated with group A streptococcal bacteraemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998 ; 17 : 296-8.
- [16] Morrison U, Taylor M, Sheahan DG, Keane CT. Waterhouse-Friderichsen syndrome without purpura due to *Haemophilus influenzae* group B. *Postgrad Med J* 1985 ; 61 : 67-8.
- [17] Bouvet A. Cellulitis and necrotizing fasciitis: microbiology and pathogenesis. *Ann Dermatol Venereol* 2001 ; 128 : 382-9.
- [18] Collette CJ, Southerland D, Corral CJ. Necrotizing fasciitis associated with *Haemophilus influenzae* type b. *Am J Dis Child* 1987 ; 141 : 1146-8.
- [19] Saeki A, Yoneda M, Degawa M, Arima T, Hama-saki K, Nakao K et al. Toxic shock-like syndrome caused by T serotype B3264 streptococcus. *Intern Med* 2000 ; 39 : 266-9.
- [20] Hartmann D, Grehn M, Vontobel H, Gurtner B. *Haemophilus influenzae* type b septicaemia associated with myonecrosis and thigh abscess. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988 ; 7 : 176-8.
- [21] Rapkin RH, Bautista G. *Haemophilus influenzae* cellulitis. *Am J Dis Child* 1972 ; 124 : 540-2.
- [22] Campognone P, Singer DB. Neonatal sepsis due to nontypable *Haemophilus influenzae*. *Am J Dis Child* 1986 ; 140 : 117-21.
- [23] Kurkdjian PM, Bourrillon A, Holvoet-Vermou L, Bingen E. Pathology of *Haemophilus* infections: current situation in pediatrics. *Arch Pediatr* 2000 ; 7 : S551-S558.
- [24] Tepper SL, Overman J, Parker JR. Invasive *Haemophilus influenzae* type B disease. *J Forensic Sci* 1993 ; 38 : 94-7.
- [25] Crome L, Erdohazi M, Lawson D. *Haemophilus* epiglottitis. *Br Med J* 1968 ; 1 : 508.
- [26] Degre M, Glasgow LA. Synergistic effect in viral-bacterial infection. I. Combined infection of the respiratory tract in mice with parainfluenza virus and *Haemophilus influenzae*. *J Infect Dis* 1968 ; 118 : 449-62.
- [27] Cowan MR, Primm PA, Scott SM, Abramo TJ, Wiebe RA. Serious group A beta-hemolytic streptococcal infections complicating varicella. *Ann Emerg Med* 1994 ; 23 : 818-22.
- [28] Doctor A, Harper MB, Fleisher GR. Group A beta-hemolytic streptococcal bacteremia: historical overview, changing incidence, and recent association with varicella. *Pediatrics* 1995 ; 96 : 428-33.
- [29] Meier FA. *Pseudomonas aeruginosa*. In : Connor DH, Chandler FW, Manz HJ et al., eds, Pathology of infectious diseases. Stamford : Appleton and Lange 1997 ; pp 739-57.
- [30] Soave R, Murray HW, Litrenta MM. Bacterial invasion of pulmonary vessels. *Pseudomonas* bacteriemia mimicking pulmonary thromboembolism with infarction. *Am J Med* 1978 ; 65 : 864-7.