

SÍNDROME DE SHOCK TÓXICO POR STREPTOCOCCUS PYOGENES. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

GERMÁN C. SÁNCHEZ CARANICOLÍS⁽¹⁾,* PAULA ESTEFANÍA KELLER⁽²⁾, MARIELA CRISTINA BADARÓ⁽³⁾.

1) Médico Legista. Profesor de grado (JTP) de la Cátedra de Medicina Legal y Tutor de Posgrado de la Carrera de Especialización en Medicina Legal, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario. Médico Forense del Instituto Médico Legal del Poder Judicial de la Provincia de Santa Fe (Dirección: 3 de febrero 4101, Rosario, Provincia de Santa Fe.)

2) Especialista en Pediatría y Legista. Médica Forense del Instituto Médico Legal del Poder Judicial de la Provincia de Santa Fe.

3) Especialista en Pediatría, Neonatóloga y Legista. Tutor de Posgrado de la Carrera de Especialización en Medicina Legal, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario Médica Forense del Instituto Médico Legal del Poder Judicial de la Provincia de Santa Fe.

Resumen: La enfermedad invasiva por *Streptococcus Pyogenes* puede presentarse en niños con un espectro de manifestaciones que va desde cuadros de escasa signosintomatología inicial o con clínica inespecífica, hasta formas graves de elevada morbimortalidad que requieren cuidados intensivos. El Síndrome de *shock* tóxico por *S. Pyogenes* puede tener una evolución muy rápida, con una tasa de letalidad de entre el 35 al 40%, por lo que el diagnóstico precoz de la infección y manejo en urgencias adquiere una importancia trascendental. Se presenta un caso clínico de una paciente de 9 años de edad que ingresa a guardia hospitalaria con cuadro compatible con gastroenteritis aguda con deshidratación que progresó finalmente de forma rápida con descompensación hemodinámica y muerte. De las muestras extraídas posmortem, se detectó una infección diseminada por *S. Pyogenes* portador de factores de virulencia relacionables con dicha enfermedad invasiva indicativo del cursado de un síndrome de *shock* tóxico. El objetivo de este artículo es aportar elementos de valoración para la práctica pediátrica clínica, a efectos de visibilizar esta forma grave de infección estreptocócica.

Palabras clave: *Streptococcus Pyogenes*; infección invasiva; *shock* tóxico.

Abstract: Invasive *Streptococcus Pyogenes* disease can occur in children with a spectrum of manifestations ranging from low initial symptoms or non-specific clinical symptoms, to severe forms of high morbidity and mortality that require intensive care. Toxic Shock Syndrome by *S. Pyogenes* can have a very rapid evolution, with a case fatality rate of between 35 and 40%, so the early diagnosis of the infection and management in the emergency room acquires a transcendental importance. We present a clinical case of a 9-year-old patient admitted to hospital with symptoms compatible with acute gastroenteritis with dehydration that finally progressed rapidly with hemodynamic decompensation and death. From the samples extracted postmortem, a disseminated infection by *S. Pyogenes*; also virulence factors related to this invasive picture were detected, indicative of the course of a toxic shock syndrome. The aim of this article is to provide evaluation elements for clinical pediatric practice, in order to make visible the various forms of presentation of streptococcal infection.

Key words: *Streptococcus Pyogenes*; invasive infection; toxic shock.

* Correspondencia: Germán C. Sánchez Caranicolís. Correo electrónico: dr.germansc@gmail.com

Introducción

La enfermedad invasiva por *Streptococcus Pyogenes* (S. Pyogenes) puede presentarse en niños con un espectro de manifestaciones que va desde cuadros de escasa signosintomatología inicial o con clínica inespecífica, hasta formas graves de elevada morbimortalidad que requieran cuidados intensivos.¹ La puerta de entrada suele ser principalmente la piel, aunque puede no encontrarse el foco primario de infección.^{2,3} Entre los factores de riesgo para su desarrollo se encuentran el pertenecer a edades extremas (menos de 5 y más de 65 años), estados de inmunosupresión, varicela y diabetes.⁴

Entre las infecciones invasivas por S. Pyogenes se encuentran la sepsis, celulitis, neumonía, osteomielitis y artritis, que pueden asociarse a manifestaciones mediadas por toxinas, como la fiebre escarlatina, la fascitis necrotizante y el síndrome de shock tóxico (SST).¹

En la bibliografía internacional se ha informado un incremento en las últimas décadas en la frecuencia de la enfermedad invasiva por S. Pyogenes asociado a un aumento en la mortalidad, fundamentalmente relacionada con el SST y la fascitis necrotizante.^{5,6} En la Argentina se evidenció una tasa de letalidad global en niños del 7,69%.⁷

El SST por S. Pyogenes puede tener una evolución muy rápida,⁸ con una tasa de letalidad de entre el 35 y el 40%,⁹ por lo que el manejo en urgencias adquiere una importancia trascendental, con un diagnóstico precoz de la infección, una adecuada selección del tratamiento antibiótico y la implementación de medidas intensivas de sostén.¹⁰ El SST puede ocurrir junto con otras manifestaciones invasivas por S. Pyogenes, y se caracteriza por fiebre alta, hipotensión arterial de inicio rápido y falla multiorgánica acelerada.¹¹ Puede estar precedido en las 24 o 48 horas previas por síntomas inespecíficos de fiebre, escalofríos, mialgias, náuseas, vómitos y diarrea, y, de acuerdo a los criterios establecidos por *The Working Group on Severe Streptococcal Infections*, el SST se diagnostica cuando se produce el aislamiento del germen de un sitio normalmente estéril sumado a hipotensión arterial, junto dos o más de los siguientes criterios: a) fallo renal, b) coagulopatía, c) distrés respiratorio del tipo adulto, d) erupción eritematosa diseminada que podía descamar y e) fascitis necrotizante, miositis o gangrena.¹

La agresividad del S. Pyogenes puede vincularse a la presencia de factores de virulencia, como la proteína M o el factor de opacidad (FO) del suero, que, junto con las exotoxinas pirógenas estreptocócicas (Spe), se aso-

cian al SST y a las otras formas graves.^{8,9,12} Los serotipos más frecuentes determinados por la proteína M, son los M1 y M3,^{5,13} y la tipificación de su gen codificador *emm* constituye una herramienta epidemiológica para el estudio de manifestaciones específicas.^{11,14} A su vez, entre las exotoxinas responsables de los cuadros invasivos graves se encuentran las A, B, C, F, G, H, J, SSA y SMEZ.¹⁵

Este artículo tiene el objetivo de aportar elementos de valoración para la práctica pediátrica clínica, visibilizando la posibilidad de que un cuadro clínico inespecífico, con escasos síntomas y signos iniciales, puede deberse a una infección por S. Pyogenes, y que, pudiendo pertenecer a cepas altamente virulentas, la probabilidad de una evolución rápida y fatal es alta. En la medida que pueda sospecharse con la mayor antelación este padecimiento podrán instrumentarse las medidas diagnósticas y terapéuticas específicas que podrían ser cruciales para salvar la vida del paciente.

Presentación del caso

Se presenta por guardia de efector hospitalario infantil una niña de 9 años de edad refiriendo un cuadro de fiebre, vómitos y deposiciones líquidas desde la mañana de ese día. Antecedentes médicos: parto normal, sin antecedentes perinatales de jerarquía, bronquitis obstructiva recurrente, internada en una oportunidad por fractura de antebrazo. Al examen físico: talla 1,46 metros, peso 59 kg (índice de masa corporal 27,6), temperatura 38,7°C, frecuencia cardíaca 110 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 38 por minuto, decaída, enoftálmica, lengua pastosa, mucosas pastosas, orofaringe rosada, buena entrada bilateral de aire a la auscultación pulmonar, ruidos netos y silencios libres a la auscultación cardíaca. Abdomen globuloso, blando, depresible a la palpación, doloroso a nivel difuso, con ruidos hidroaéreos positivos a la auscultación abdominal. Se efectúan estudios de laboratorio de ingreso con los siguientes resultados: glóbulos rojos 5,7 millón/mm³, glóbulos blancos 26,1 mil/mm³, hemoglobina 15 g%, hematocrito 45,3%, Volumen Corpuscular Medio 79, Hemoglobina Corpuscular Media 26,2, Concentración Hemoglobínica Corpuscular Media 33,1, recuento de plaquetas 372 mil/mm³, Fórmula leucocitaria: neutrófilos en cayado 0%/ neutrófilos 96,3/ eosinófilos 0%/ basófilos 0%/ linfocitos 1,80%/ monocitos 1,90 %, Velocidad de Eritrosedimentación 2 mm/hora, Calcemia total 9,8, Uremia 36 mg%, Glucemia 128 mg%, Estado Ácido Base: pH 7,34/ presión parcial de oxígeno 32,6/ bicarbonato 17/ saturación de oxígeno

73,1%, exceso de base -7,6 (muestra venosa), Ionograma sérico: sodio 137/ potasio 3,5/ cloro 99. Se interpreta el cuadro como producto de una gastroenteritis aguda, y se indica plan de hidratación, nada por boca, antipirético según necesidad. Evolucionó febril o subfebril, con diuresis positiva, cuatro deposiciones líquidas y cuatro vómitos a lo largo de 15 horas. Transcurridas las 18 horas desde el ingreso, la paciente se encuentra vigil, reactiva, hemodinámicamente compensada, clínicamente estable, febril (38.1°C), mucosas semihúmedas, abdomen blando, depresible, indoloro, ruidos hidroaéreos positivos, diuresis positiva. Ecografía abdomino-pelvíana que informa estructuras orgánicas sin particularidades, sin evidencia de líquido libre intraabdominal, abundante meteorismo intestinal. Posteriormente se prueba tolerancia oral que resulta satisfactoria, y luego ingesta de sólidos siendo satisfactoria. A las 22:25 horas de internación, la paciente se presenta pálida y sudorosa, y 15 minutos después agrega depresión del sensorio e hipoperfusión periférica con falta de respuesta a las medidas de expansión, y posterior paro cardiorrespiratorio. Se inician maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzadas, recuperando el pulso en dos oportunidades, pero con un nuevo paro sin respuesta tras 40 minutos de maniobras, declarándose el óbito.

Estudio autopsico: se constataron signos de falla multiorgánica: edema generalizado y derrame pleural y pericárdico serohemático. Externamente se observó quemadura de 9 mm de diámetro de tipo AB con costra en cara interna de cada muslo sin signos inflamatorios. Se efectuó punción lumbar y occipital extrayéndose líquido de color cetrino. Al examen orgánico interno se evidenció congestión de mucosa laringotraqueal, congestión hepática, y leve congestión de la mucosa en colon sigmoide terminal. Se realizaron estudios histopatológicos^a de *pool* de vísceras con hallazgo de hipoperfusión generalizada de probable etiología séptica; trombosis fibrino-leucocitaria pericárdica; edema y congestión pulmonar, con megacariocitos en capilares con elementos inflamatorios mononucleares y estructuras acidofílicas compatibles con inclu-

siones virales o núcleos celulares autolisados; marcada y difusa esteatosis hepática asociada a hepatitis linfocitaria y necrosis parenquimatosa, colestasis hepatocelular y estructuras acidófilas similares a las observadas en pulmón; colon con autólisis mucosa e hiperplasia inespecífica de folículos linfoides; vasocongestión cerebral con linfocitos aislados rodeando estructuras vasculares; leptomeninges con hemorragia reciente; piel con lesiones de ambos muslos con signos inespecíficos.

Se remitieron las muestras tomadas en la necropsia para su estudio microbiológico. En los exámenes bacteriológicos^b se identificó *S. Pyogenes* en sangre cardíaca, líquido cefalorraquídeo de punción lumbar y occipital, hisopados bucal, nasal, laríngeo, traqueal y vaginal, líquido pericárdico, líquido pleural, y coprocultivo. Mediante subtipificación proteómica se concluyó que existe un solo clon responsable y que los resultados se agruparon dentro un mismo *cluster*, el cual no se corresponde con los secuenciotipos asociados a enfermedad invasiva que circularon en Argentina con mayor frecuencia durante el período 2018-2019. La caracterización se completó con la secuenciación del genoma completo de los aislamientos de hisopado nasal y líquido cefalorraquídeo occipital, presentándose con características genéticas idénticas. Los aislamientos correspondieron al tipo M 49, el cual forma parte del Emm-cluster E3, que, según se informa, representa menos del 10 % de los aislamientos de *S. Pyogenes* realizados por el Laboratorio Nacional de Referencia durante el período 2017-2019, y el hallazgo de los genes que codifican los factores de virulencia: SpeA positivo, SpeB positivo, SpeC positivo, SpeG-M positivo, ssa negativo, smeZ negativo. La presencia de los genes que codifican la exotoxina SpeA puede vincularse al severo cuadro invasivo que presentó la paciente.

El estudio se completó con exámenes virológicos,^c que resultaron positivos para Herpes Virus Humano Tipo 6 en líquido de punción lumbar y occipital, sin haberse detectado en hisopado traqueal o en líquido pleural o pericárdico.

a. Laboratorio de Patología Forense del Instituto Médico Legal de Rosario. Patóloga Valeria Berutto.

b. Laboratorio Nacional de Referencia del Instituto Malbrán de la Ciudad de Buenos Aires. Responsable: Dra. María Florencia Rocca, Servicio Bacteriología Especial, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI-ANLIS).

c. Laboratorio del Centro de Especialidades Médicas Ambulatorias de la ciudad de Rosario. Dirección de Bioquímica de la Municipalidad de Rosario. Bioq. Eduardo G. Anchart.

Discusión

Dada la signosintomatología que presentó la paciente al momento de la consulta en la guardia hospitalaria se planteó el padecimiento de una gastroenteritis aguda con deshidratación, instaurándose los tratamientos correspondientes. El cuadro clínico, que inicialmente y en su evolución no indicaba ser de gravedad, progresó finalmente de forma rápida con descompensación hemodinámica y luego muerte.

De las muestras extraídas posmortem, en los estudios bacteriológicos se detectó una infección diseminada por *S. Pyogenes*, portador de factores de virulencia relacionables con dicho cuadro invasivo de evolución tórpida. Este resultado, junto con los hallazgos histopatológicos de sepsis, y en relación a la clínica descrita, son indicativos del cursado de un síndrome de shock tóxico.

Es de destacar que ni durante la internación ni en la necropsia se detectó del posible foco primario de infección o puerta de entrada del germen.

Otro elemento a considerar es el resultado de la virología, debiendo tenerse en cuenta que el herpes virus tipo 6 puede estar presente en el encéfalo de personas sanas y que alrededor del 90% de los niños es seropositivo a la edad de 12 años.¹⁶ Asimismo, contrastando dichos resultados con los estudios histopatológicos, que informan ausencia de signos indicativos de encefalopatía viral pero hallazgo de estructuras compatibles con inclusiones virales en hígado y pulmón, no puede descartarse la participación del herpes virus tipo 6 como agente asociado a la morbilidad producida por la infección invasiva del *S. Pyogenes*, pudiendo haberse constituido en un serio agravante del proceso.

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Bibliografía

1. Stevens D, Bryant A. *Severe Group A Streptococcal Infections*. 2016. En: Ferretti J, Stevens D, Fischetti V, editores. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*. Oklahoma: Universidad de Oklahoma. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333425/>.
2. Villalón P, Sáez-Nieto J, Rubio-López V, et al. *Invasive Streptococcus pyogenes disease in Spain: a microbiological and epidemiological study covering the period 2007–2019*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 40: 2295-303, 2021.
3. Caridi J, Savini S, Besseghine G, et al. *Enfermedad invasiva por Streptococcus pyogenes con celulitis de manos bilateral: A propósito de un caso*. *Rev Hosp Niños (Buenos Aires)* 64(284): 15-8, 2022.
4. Maciá D, Macián E, Borrás R, et al. *Infección por estreptococo pyogenes en la edad pediátrica: desde faringoamigdalitis aguda a infecciones invasivas*. *An Pediatr (Barc)* 88: 75-81, 2018.
5. González-Abad M J, Alonso Sanz M. *Infecciones invasoras por Streptococcus pyogenes*. *An Pediatr (Barc)* 92: 351-8, 2020.
6. Suárez-Arrabal M, Sánchez Cámara LA, Navarro Gómez ML, et al. *Enfermedad invasiva por Streptococcus pyogenes: cambios en la incidencia y factores pronósticos*. *An Pediatr (Barc)* 91: 286-95, 2019.
7. Cancellara A, Melonari P, Firpo M V, et al. *Estudio multicéntrico de infecciones invasivas por Streptococcus pyogenes en niños de Argentina*. *Arch Argent Pediatr* 114: 199-207, 2016.
8. Galeano F, Sanabria G, Lovera D, et al. *Caracterización molecular de caso fatal por Streptococcus pyogenes*. *Rev Inst Med Trop*. 10(2): 26-30, 2015.
9. Yoshizawa S, Matsumura T, Ikebe T, et al. *Streptococcal toxic shock syndrome caused by β -hemolytic streptococci: Clinical features and cytokine and chemokine analyses of 15 cases*. *J Infect Chemother* 25: 355-61, 2019.
10. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. *The Evaluation and Management of Toxic Shock Syndrome in the Emergency Department: A Review of the Literature*. *J Emerg Med* 54: 807-14, 2018.
11. Walker M, Barnett T, McArthur J, et al. *Disease Manifestations and Pathogenic Mechanisms of Group A Streptococcus*. *Clin Microb Rev* 27: 264-301, 2014.
12. Sibón Olano A, Sánchez Rodríguez E, Barrera Pérez E,

- et. al. *Shock séptico por Streptococcus pyogenes en un niño. ¿Es posible el diagnóstico en patología forense?* Cuad Med Forense 23: 35-40, 2017.
13. Wang B, Cleary PP. *Intracellular Invasion by Streptococcus pyogenes: Invasins, Host Receptors, and Relevance to Human Disease.* Microbiol Spectrum 7: 1-13, 2019.
14. Li Y, Rivers J, Mathis S, Li Z, et al. *Genomic Surveillance of Streptococcus pyogenes Strains Causing Invasive Disease, United States, 2016–2017.* Front Microbiol 11: 1547, 2020.
15. Traverso F, Sparo M, Rubio V, et al. *Caracterización molecular de Streptococcus pyogenes causantes de enfermedad invasora y síndrome de shock tóxico estreptocócico.* Rev Argent Microbiol 42: 41-5, 2010.
16. Salamano R, Lewin S. *Las encefalitis herpéticas. Encefalitis producidas por la familia herpes.* Arch Med Int 33: 49-58, 2011.