

# CHOQUE TÓXICO POR *STREPTOCOCCUS* *β* HEMOLITICUS DO GRUPO A

TERESA PONTES, HENEDINA ANTUNES  
Serviço de Pediatria. Hospital de São Marcos, Braga

## RESUMO

Nos últimos anos tem-se verificado um aumento da incidência das infecções invasivas por *Streptococcus β hemolyticus* do grupo A, incluindo a síndrome de choque tóxico. A porta de entrada mais frequente é a pele e as mucosas. A síndrome de choque tóxico também pode ocorrer como complicação rara de faringite. A associação entre varicela, uso de anti-inflamatórios não esteróides e fascíte necrosante por *Streptococcus pyogenes* tem sido discutida sem que se tenha chegado a um consenso, no entanto o uso de anti-inflamatórios não esteróides é, por alguns autores, desaconselhado nesta infecção vírica.

Expomos o caso clínico de uma adolescente de doze anos que quinze dias após lhe ter sido diagnosticada mononucleose infecciosa, confirmada por serologia e tratada com ibuprofeno, foi internada por choque tóxico por *Streptococcus β hemolyticus* do grupo A com rabdomiolise, hepatite, celulite da perna, artrite do joelho e derrame pleural.

Foi efectuada terapêutica com penicilina G cristalizada e clindamicina.

Apresentamos este caso pela gravidade da situação clínica e pelas questões que levanta.

*Palavras-chave:* Síndrome de choque tóxico, *Streptococcus β hemolyticus*, anti-inflamatórios não esteróides, infecção por vírus Epstein Barr.

## SUMMARY

### GROUP A *β*HEMOLYTIC STREPTOCOCCAL TOXIC SHOCK

In the last years has been observed an increased incidence of invasive group A *β* hemolytic streptococcal infections, including the toxic shock syndrome. The most common portal of entry is the skin and mucous membranes. The toxic shock syndrome can occurred as a rare complication of pharyngitis. The association between varicella and the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs with necrotizing fasciitis by *Streptococcus pyogenes* has been discussed without reach at consensus, but some authors disapproved the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in this viral infection.

The authors reported the clinical case of a 12 year old adolescent, that 15 days after the diagnosis of mononucleosis infectious confirmed by serology and treated with ibuprofeno, was internment by streptococcal toxic shock syndrome with rhabdomyolysis, hepatitis, cellulites of the leg, arthritis of the knee and pleural effusion. Therapeutics was made with penicillin G and clindamycin.

We present this case for the severity of the clinical situation and for the questions that rise.

*Key-words:* Toxic shock syndrome, group A *β* hemolytic streptococcus, nonsteroidal antiinflammatory drugs, Epstein Barr virus infection.

## INTRODUÇÃO

O *Streptococcus β hemoliticus* do grupo A (SBHGA) é uma bactéria gram positiva e um dos agentes patogénicos mais frequentes na criança<sup>1</sup>. Causa uma grande variedade de infecções desde amigdalite, erisipela, osteomielite e septicemia, sendo responsável por complicações não supurativas como a febre reumática e a glomerulonefrite pós-estreptocócica<sup>2</sup>. Nos últimos anos tem-se verificado um aumento da incidência das infecções invasivas, incluindo a síndrome de choque tóxico (SCT) por SBHGA<sup>3,4</sup>. Vários factores têm sido sugeridos para explicar esse aumento, incluindo o aparecimento de estirpes mais virulentas, maior número de pacientes com condições que interferem com o sistema imunológico e alterações na comunidade que facilitam a transmissão do estreptococo<sup>5</sup>.

Em 1993 foram definidos critérios de diagnóstico para a SCT por *Streptococcus pyogenes* pelo *Working Group on Severe Streptococcal Infections*<sup>6</sup>. A ocorrência de choque e falência multiorgânica no início da infecção caracteriza a SCT e ajuda a diferenciá-la de outro tipo de infecções invasivas. Quando o SBHGA é isolado de um local normalmente estéril e estão presentes os outros critérios, o diagnóstico é tido como definitivo. Se é isolado de um local que não é estéril, mas os restantes critérios são preenchidos e não há outra etiologia identificada, o caso é considerado como provável.

Os mecanismos patogénicos da SCT por estreptococo ainda não são totalmente conhecidos mas foi sugerida a associação com as exotoxinas pirogénicas, que são também as responsáveis pelo exantema da escarlatina, e que pertencem ao grupo dos superantígenos que são capazes de estimular a proliferação e a activação dos linfócitos T e macrófagos resultando na produção de grandes quantidades de citoquinas. É a acção das citoquinas que leva ao choque e a necrose tecidual<sup>3,5</sup>.

## CASO CLÍNICO

Adolescente de doze anos de idade, do sexo feminino, natural e residente em Braga, com antecedentes de asma brônquica, sem menarca e plano nacional de vacinação actualizado. Os antecedentes familiares eram irrelevantes, vivia com o pai, mãe e dois irmãos.

Cerca de vinte dias antes do internamento, por febre e aparecimento de adenomegalias cervicais recorreu ao médico de família e realizou análises que mostraram PCR - 1,2 mg/dl, VS - 5 mm/h e TASO < 20 UI/

mL. A reacção de Paul-Bunnell e a pesquisa de anticorpo (atc) anti-VCA Ig M foram positivas. Feito o diagnóstico de mononucleose infecciosa (MNI) foi medicada com ibuprofeno. Foi enviada, ao serviço de urgência por reaparecimento de febre, astenia e anorexia com quatro dias de evolução, vómitos e diarreia desde há três dias e odinofagia, dores musculares generalizadas e artralgias que surgiram nesse dia. Ao exame objectivo apresentava-se com mau estado geral, febril, taquicardica, polipneica e com tensão arterial no percentil 5. À observação da orofaringe as amígdalas estavam ruborizadas e com exsudado purulento pouco abundante. Apresentava edema dos membros inferiores e sinais inflamatórios na perna esquerda, sem aparente lesão cutânea (Figura 1).



Figura 1 – Sinais inflamatórios da perna esquerda.

Os exames analíticos mostraram: Hg - 8,7 g/dL, leucócitos -  $18,9 \times 10^3/\mu\text{L}$  (neut - 73%, linf - 15,2%), plaquetas -  $32 \times 10^3/\mu\text{L}$ , PCR - 278 mg/L, VS - 138 mm/h, creatinina - 0,7 mg/dL,  $\text{Na}^+$  - 129 mmol/L,  $\text{K}^+$  - 3,3 mmol/L, albumina - 2,5 g/dL, TGO - 147 U/L, TGP - 241 U/L, LDH - 793 U/L, CK total - 1291 U/L, D-Dímeros - 5510 ng/mL, fibrinogénio - 646 mg/dL, APTT - 43 seg (N - 31 seg), TP - 18,5 seg (N - 13,1 seg), C3 - 408 mg/dL, C4 - 19 mg/dL, CH50 - 115 CH 50%, TASO - 69 UI/mL. O Combur<sup>®</sup> teste e o sedimento urinário foram normais. O estudo do LCR não revelou alterações, glicose - 110 mg/dL, proteínas - 0,16 g/L, células - 2 /  $\mu\text{L}$ , eritrócitos - 1 /  $\mu\text{L}$  e o exame cultural foi negativo. Na hemocultura foi isolado *Streptococcus β hemoliticus* do grupo A.

Na evolução, durante o internamento apresentou petéquias nos membros inferiores, tumefacção e rubor da segunda falange do quinto dedo da mão direita (Figura 2), queixas de dor torácica à esquerda, edema e derrame do joelho direito.

A radiografia torácica mostrou derrame pleural de pequeno volume à esquerda. A ecografia abdominal mostrou hepatomegalia com textura heterogénea e a ecografia cardíaca foi normal. Foi pedida colaboração de Ortopedia que efectuou punção aspirativa do joe-



Figura 2 – Tumor e rubor da segunda falange do quinto dedo da mão direita.

lho direito e a análise do líquido sinovial revelou 89900 cel/ $\mu$ L com 80% de neutrófilos. O exame cultural, sob antibioterapia foi negativo.

Foi efectuada terapêutica com fluidoterapia endovenosa (ev), plasma fresco 10 ml/Kg ev uma dose, dopamina a 5  $\mu$ g/Kg/min ev durante 24 horas, ceftriaxone 80 mg/Kg/dia ev, que suspendeu após 36 horas iniciando clindamicina 20 mg/Kg/dia ev, durante dez dias e penicilina G cristalizada 250000 U/Kg/dia ev, que completou vinte e um dias. Iniciou em internamento fisioterapia.

Teve alta orientada para a consulta externa e teve normalização de todos os valores analíticos no seguimento.

## DISCUSSÃO

A SCT por SBHGA está associada a elevada mortalidade, cerca de 30%<sup>7</sup>, havendo maior risco em idades inferiores a cinco anos e superiores a sessenta e cinco anos, em pacientes com diabetes mellitus, doenças pulmonares ou cardíacas crónicas e imunodeficiências, e quando há hipotensão ou atingimento multiorgânico<sup>3,4</sup>. A sua evolução é muitas vezes dramaticamente rápida, sendo necessário um elevado grau de suspeita para um pronto diagnóstico e início da terapêutica apropriada.

Apresentamos este caso clínico pelas várias questões que nos colocou que julgamos terem interesse serem discutidas.

A varicela é um factor de risco importante para as infecções invasivas pelo SBHGA em crianças previamente saudáveis<sup>8-10</sup>. Esta associação parece ser explicada pelo facto da varicela lesar a integridade da pele e das membranas mucosas criando assim uma porta de entrada, mas também pela imunodepressão transitória causada pelo próprio vírus.

Outra associação importante referida na literatura é o uso de anti-inflamatórios não esteróides (AINE) e o desenvolvimento de fascíte necrosante por

SBHGA<sup>9-12</sup>. Os AINE diminuem a actividade granulocítica e a produção de citocinas mascarando os sinais de progressão da doença como febre, dor e sinais inflamatórios locais, o que leva a atraso no diagnóstico. Há autores que aconselham prudência no uso de AINE na varicela<sup>9</sup>.

Neste caso a SCT foi precedida por MNI, uma infecção por um vírus do grupo Herpes como o vírus da varicela e por tratamento com ibuprofeno. Os autores levantam a possibilidade de a infecção pelo vírus Epstein Barr (EBV) e o uso de AINE tenham contribuído para o desencadear da SCT, numa adolescente previamente saudável, por alteração da resposta imunológica.

A porta de entrada mais frequente para o SBHGA é a pele e as membranas mucosas, embora em cerca de 45% das situações não seja possível identificar uma porta de entrada<sup>7</sup>. A SCT também pode ocorrer como uma complicação rara de faringite<sup>11</sup>, tendo sido descritos alguns casos<sup>13,14</sup>. Este caso clínico apresentou-se com celulite da perna e faringite o que nos levantou dúvidas quanto a porta de entrada. A entrada do estreptococo através da pele é mais frequente e muitas vezes a lesão de descontinuidade não é visível<sup>7</sup>. Por outro lado a idade, a faringite por SBHGA é mais frequente entre os cinco e quinze anos<sup>1</sup>, e a amigdalite prévia por EBV que poderia ter lesado a mucosa da orofaringe, parecem apontar para a faringite como porta de entrada. Embora tenha sido pedida zaragatoa da orofaringe esta não deu entrada no laboratório de microbiologia, o que poderia ter apoiado a hipótese da faringite, embora o facto de se encontrar o SBHGA na zaragatoa não significar que a infecção fosse causada por este agente uma vez que 10-20% das crianças em idade escolar se encontram colonizadas pelo SBHGA<sup>1</sup>.

O estudo analítico mostrou anemia, ligeira leucocitose com neutrofilia, trombocitopenia, coagulação intravascular disseminada (CID), hipertransaminasemia, rabdomiólise e hipoalbuminemia. Teve ainda como complicações celulite da perna esquerda, artrite do joelho direito e pneumonia com pequeno derrame pleural. Não se verificou síndrome de dificuldade respiratória aguda, embora lhe tenha sido administrado oxigénio a 15 l/min por apresentar sinais de STC/CID.

O facto de haver apenas ligeira leucocitose, mesmo numa infecção grave por estreptococo, está de acordo com a literatura<sup>1,7</sup>. O aumento das transaminases e a alteração da ecoestrutura hepática podem dever-se à hepatite pelo EBV ainda não resolvida e/ou

à citólise provocada pelo choque tóxico. A elevação da creatinoquinase alertou-nos para a possibilidade de evolução para miosite e contribuiu para a decisão de introduzir a clindamicina na terapêutica.

A penicilina mantém-se o tratamento de escolha para o SBHGA<sup>3,7</sup>. No entanto modelos animais com miosite estreptocócica têm verificado uma diminuição da eficácia da penicilina devido ao baixo ritmo de replicação do SBHGA quando o inóculo é grande. Como a clindamicina inibe a síntese proteica, a sua eficácia não é afectada por este fenómeno<sup>15,16</sup>. Actualmente recomenda-se a terapêutica conjunta com penicilina e clindamicina nas infecções graves por SBHGA<sup>3,11</sup>.

Perante a situação clínica de SCT foi iniciada terapêutica com ceftriaxone, com o objectivo de abranger o *Streptococcus pyogenes* e o *Staphylococcus aureus*, que foi suspenso após 36 horas perante o resultado da hemocultura, iniciando-se penicilina G cristalizada e clindamicina.

Neste caso clínico a evolução foi muito favorável, verificando-se normalização de todos os valores analíticos e recuperação sem sequelas.

## BIBLIOGRAFIA

1. TODD JK: Group A Streptococcus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson-Textbook of Pediatrics. 16<sup>th</sup> edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000: 802-810.
2. PICHICHERO ME: Group A Beta-hemolytic Streptococcal Infections. Pediatrics in Review 1998; 19: 291-302
3. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases: Severe Invasive Group A Streptococcal Infections: A Subject Review. Pediatrics 1998; 101: 136-140.
4. HOGE CW, SCHWARTZ B, TALKINGTON DF, BREIMAN RF, MACNEILL EM, ENGLENDER SJ: The Changing Epidemiology of Invasive Group A Streptococcal Infections and the Emergence of Streptococcal Toxic Shock-like Syndrome. JAMA 1993; 269: 384-389.
5. HOLM SE: Invasive Group A Streptococcal Infections. N Engl J Med 1996; 335: 590-591.
6. The Working Group on Severe Streptococcal Infections: Defining the Group A Streptococcal Toxic Shock Syndrome. JAMA 1993; 269: 390-391.
7. STEVENS DL: Invasive group A Streptococcal infections: The past, present and future. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 561-566.
8. PETERSON CL, VUGIA DJ, MEYERS HB et al: Risk factors for invasive group A Streptococcal infections in children with varicella: a case-control study. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 151-156.
9. BROGAN TV, NIZET V, WALDHAUSEN JHT, RUBENS CE, CLARKE WR: Group A Streptococcal necrotizing fasciitis complicating primary varicella: a series of fourteen patients. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 588-594.
10. BILLIEMAZ K, LAVOCAT MP, TEYSSIER G, CHAVRIER Y, ALLARD D, VARLET F: Varicelle compliquée d'une fasciite nécrosante à streptocoque hémolytique du groupe A. Arch Pédiatr 2002;9: 262-265.
11. BISNO AL, STEVENS DL. Streptococcal Infections of Skin and Soft Tissues. N Engl J Med 1996; 334: 240-246.
12. BENTO AM, FERNANDES I, VALENTE R, BARATA D: Fasceíte Necrosante e Otite Média Aguda. Acta Pediat Port 2001; 32: 165-168.
13. BRADLEY JS, SCHLIEVERT PM, PETERSON BM: Toxic Shock-like Syndrome, a complication of strep throat. Pediatr Infect Dis J 1991; 10: 790.
14. CHAPNICK EK, GRADON JD, LUTWICK LI et al: Streptococcal Toxic Shock Syndrome Due to Noninvasive Pharyngitis. Clin Infect Dis 1992; 14:1074-1077.
15. STEVENS DL, GIBBONS AE, BERGSTROM R, WINN V: The Eagle Effect Revisited: Efficacy of Clindamycin, Erythromycin, and Penicillin in the Treatment of Streptococcal Myositis. J Infect Dis 1988; 158: 23-28.
16. STEVENS DL, YAN S, BRYANT AE: Penicillin-Binding Protein Expression at Different Growth Stages Determines Penicillin Efficacy In Vitro and In Vivo: An Explanation for the Inoculum Effect. J Infect Dis 1993; 167: 1401-1405.



accredited by the  
Health Quality Service