

SÍNDROME DO CHOQUE TÓXICO POR *STREPTOCOCCUS PYOGENES*

Rui ANTUNES, Marco DIOGO, Alexandre CARVALHO, Teresa PIMENTEL, José OLIVEIRA

RESUMO

Recentemente tem-se verificado um aumento exponencial de infecções invasivas por *Streptococcus* β *hemolyticus* do grupo A. Em cerca de um terço dos casos complicam-se por síndrome de choque tóxico, caracterizado por choque séptico e falência multi-orgânica. Os autores apresentam, pela sua raridade, um caso de bacteriémia por *Streptococcus pyogenes* complicado de síndrome de choque tóxico.

SUMMARY

STREPTOCOCCUS PYOGENES TOXIC-SHOCK SYNDROME

Recently there has been an exponential increase in invasive infections caused by *Streptococcus* β *hemolyticus* group A. In about one third of cases they are complicated by toxic shock syndrome, characterized by septic shock and multiorgan failure. The authors, by their rarity, report a case of bacteraemia caused by *Streptococcus pyogenes* complicated by toxic shock syndrome.

R.A., M.D., A.C., T.P., J.O.: Serviço de Medicina 2. Hospital São Marcos. Braga. Portugal

INTRODUÇÃO

O *Streptococcus β hemolyticus* do grupo A é uma bactéria aeróbia gram positiva que causa uma grande variedade de síndromes infecciosas - faringite, impetigo, erisipela, celulite, osteomielite - sendo também responsável por complicações pós infecciosas como a febre reumática e a glomerulonefrite pós-estreptocócica [1].

Nas últimas décadas tem-se verificado um aumento exponencial na incidência das infecções invasivas por este grupo de bactérias, complicadas em cerca de um terço dos casos por síndrome de choque tóxico (SCT) [2]. Vários factores têm sido implicados para explicar este aumento, nomeadamente o aparecimento de estirpes mais virulentas e resistentes, maior número de doentes imunologicamente deficientes e alterações sócio demográficas populacionais que facilitam a transmissão bacteriana [3]. Algumas estirpes associam-se a um risco de gravidade mais elevado ao produzirem exotoxinas específicas e superantígenos responsáveis por respostas inflamatórias sistémicas mais severas complicadas, em alguns casos, por choque séptico, falência multiorgânica e, por vezes, de SCT.

As infecções invasivas graves por *Streptococcus β hemolyticus* do grupo A são a bacteriémia, a pneumonia, ou qualquer outra infecção associada a isolamento do agente bacteriano em locais normalmente estéreis [4].

O SCT é definido na infecção por *Streptococcus β hemolyticus* do grupo A como infecção associada a choque e falência multiorgânica. Em 1993 foram definidos os critérios de diagnóstico para o SCT por *Streptococcus pyogenes* [5].

Caso clínico

Os autores apresentam o caso de uma mulher de 42 anos, veterinária, com antecedentes pessoais de síndrome depressivo desde 2002 (medicado com fluoxetina) e carcinoma ductal invasor diagnosticado em Dezembro de 2007, submetido a tumorectomia e esvaziamento ganglionar (Janeiro 2008) com posterior mastectomia direita simples com reconstrução imediata (Março 2008). Seguida em Consulta de Oncologia em programa de quimioterapia e hormonoterapia, com o último ciclo em Junho 2008. Sem outros antecedentes pessoais ou medicação regular. A destacar alergias medicamentosas à penicilina e griseofulvina.

A doente esteve sem intercorrências até Junho de 2008, altura em que inicia um quadro de náuseas e vómitos, diarreia, mialgias generalizadas e febre (pelos 39°C). Neste período teve duas observações médicas tendo o quadro clínico sido interpretado como uma gastroenterite aguda e medicada de forma sintomática.

Ao quarto dia inicia dor ao nível do membro superior esquerdo associado a manchas petequiais e purpúricas dispersas pelo tegumento. Por manutenção da febre e

dos sintomas gastrointestinais recorreu novamente ao Serviço de Urgência.

Na admissão a doente apresentava-se consciente e colaborante, com sinais francos de dificuldade respiratória, cianose generalizada (sobretudo nas extremidades), com isquemia das extremidades e lesões petequiais e purpúricas dispersas por todo o tegumento. Estava instável do ponto de vista hemodinâmico, sem alterações auscultatórias e um abdómen sem alterações. A destacar em termos analíticos uma pancitopenia (hemoglobina 7.3 gr/dl, leucócitos 2600/μl, plaquetas 59000/ μl), disfunção renal (ureia 102 mg/dl e creatinina 3.7 mg/dl) com leucocitúria e acidose metabólica (pH 7.246 HCO₃ 10.7 mmol/l BE -15.1 mmol/l AnGap 21.9 mmol/l e lactatos 13.87 mmol/l) e disfunção hepatocelular (elevação das transaminases 10-15 vezes o normal), elevação da proteína C reactiva (275 mg/l), prolongamento dos tempos de coagulação (tempo protrombina 26.6 seg e APTT incoagulável) com níveis de fibrinogénio normais (348 mg/dl) e D-dímeros elevados (4454 ng/ml). A teleradiografia do tórax e a ecografia abdominal não apresentavam alterações.

A doente é admitida na Sala de Emergência, com posterior internamento em Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes (UCIP), com o diagnóstico de choque séptico com disfunção multiorgânica com ponto de partida em gastroenterite aguda presumida. Após colheita de produtos biológicos (hemoculturas, exame microbiológico de urina e de secreções respiratórias) é medicada de forma empírica com ciprofloxacina que viria alterar para meropenem às 24 horas. A evolução por sistemas de órgãos foi a seguinte:

1) Em termos cardiovasculares houve necessidade de fluidoterapia agressiva, suporte vasopressor e corticoterapia em contexto de choque refractário. O ecocardiograma realizado revelou disfunção sistólica grave global, excluindo endocardite. Ocorreu melhoria gradual com suspensão das aminas ao 9º dia e o ecocardiograma de controlo a revelar uma ligeira depressão da função sistólica;

2) Evolução ao 3º dia para ARDS complicada por pneumotórax hipertensivo por barotrauma e intercorrência com uma pneumonia nosocomial realizando novo ciclo de antibioterapia (linezolid de 15 a 24/7 e fluconazol de 18/7 a 1/8). Efectuado novo ciclo de corticoterapia de acordo com protocolo de ARDS com melhoria das trocas gasosas ao 30º dia;

3) Agravamento da lesão renal com insuficiência renal anúrica, rabdomiólise e acidemia mista grave, refractárias às medidas médicas com necessidade de técnica dialítica contínua durante duas semanas. Verificou-se paulatinamente normalização dos valores de função renal, com diurese espontânea, permitindo a suspensão do suporte dialítico;

4) Verificado quadro compatível com coagulação intravascular disseminada (com fibrinogénio normal) e predominância do componente trombótico na admissão. Não

houve agravamento da isquemia periférica verificando-se até uma discreta melhoria das lesões de necrose das extremidades do nariz e dedos com o controlo do processo infeccioso de base. Suporte inicial com plasma fresco, proteína C activada e transfusão de glóbulos rubros (19 no total do internamento)

5) Realizou antibioterapia durante 13 dias com meropenem (1 a 13/7) e posterior associação empírica de clindamicina (3 a 13/7). Ao terceiro dia, isolamento de *Streptococcus pyogenes* em 3 hemoculturas e aspirado brônquico configurando um síndrome de choque tóxico. Inquirido o marido, objectiva-se nessa altura uma arranhadela de gato no antebraço ocorrida duas semanas antes.

6) Nova pneumonia nosocomial medicada empiricamente com piperacilina / tazobactam e ciprofloxacina (28/7 a 5/8) e cotrimoxazol (28/7 a 1/8).

A doente esteve internada em Cuidados Intensivos durante 36 dias com posterior transferência para enfermaria de Medicina Interna (a 5/8) para continuação de convalescença. Foi possível retirar a sonda nasogástrica ao 2^a dia e a traqueostomia ao 7^o dia com evolução favorável. A destacar neste período novo quadro nosocomial a 24/8 com febre, dor abdominal, vários episódios de vômitos e dejecções diarreicas tendo sido detectada positividade da toxina do *Clostridium difficile*, sendo diagnosticada uma colite pseudomembranosa. A 25/8 iniciou metronidazol oral durante sete dias com melhoria progressiva dos sintomas gastrointestinais

Do Serviço de Medicina Interna foi transferida para o Serviço de Medicina Física e Reabilitação para reabilitação neuromuscular da sua tetraparesia flácida no contexto de miopatia dos cuidados intensivos, que decorreu sem intercorrências. O internamento hospitalar foi de 100 dias, tendo tido alta para o domicílio, com consultas externas de seguimento.

Discussão

A síndrome de choque tóxico por *Staphylococcus aureus* foi descrita pela primeira vez em 1978. Em 1983, toxinas similares às encontradas no *S. aureus* foram descritas no *Streptococcus β hemolyticus* do grupo A, sugerindo que uma síndrome semelhante poderia ocorrer nas infecções por este grupo de bactérias. Em 1987 é descrito pela primeira vez o SCT estreptocócico em dois doentes com celulite. Desde então alguns casos descreveram e definiram o espectro clínico do mesmo. Em 1993 foram definidos os critérios de diagnóstico para o SCT por *Streptococcus pyogenes*, os quais incluem exame cultural positivo *Streptococcus β hemolyticus* do grupo A, hipotensão e dois ou mais dos seguintes: disfunção renal, coagulopatia, disfunção hepática, ARDS, rash generalizado com ou sem descamação e necrose tecidual.

Actualmente sugere-se que a SCT estreptocócico, semelhante ao estafilocócico, é mediado por toxinas que actuam

como superantigénios, activando o sistema imune com libertação maciça de citoquinas inflamatórias e, secundariamente aumento da permeabilidade capilar, lesão tecidual sistémica, culminando em choque e falência multiorgânica. Contrariamente ao SCT estafilocócico, as hemoculturas são geralmente positivas no SCT por *Streptococcus β hemolyticus* do grupo A [6]. Este associa-se a elevada mortalidade, estimada em cerca de 30-70%, e que aumenta em doentes com idades inferiores a cinco anos e superiores a sessenta e cinco anos, em doentes com diabetes mellitus, doença pulmonar ou cardíaca prévias e em doentes imunodeprimidos [2, 5, 7, 8, 9]. A sua evolução é muitas vezes fulminante, sendo necessário elevado grau de suspeição e início precoce de tratamento apropriado.

A porta de entrada mais frequente para o *Streptococcus β hemolyticus* do grupo A é a pele e as membranas mucosas, embora em cerca de 45% dos casos não seja possível identificar uma porta de entrada [10].

Semelhante aos outros doentes com choque séptico e disfunção multiorgânica de outras etiologias, estes doentes necessitam de terapêutica agressiva e multidisciplinar, incluindo a rápida instituição de tratamento antibiótico apropriado, ressuscitação agressiva com fluidos guiada por monitorização hemodinâmica invasiva e, muitas vezes, suporte vasopressor e inotrópico, considerando a administração de drotrecogina α (activada) e corticoterapia em dose de stress em doentes que cumprem os critérios para tal. Muitos dos doentes acabam por necessitar de suporte ventilatório invasivo e terapêutica de substituição renal, e em alguns deve ser ponderado o desbridamento cirúrgico, particularmente se evidência de necrose e colecções abcedadas. A penicilina mantém-se o tratamento de escolha para o *Streptococcus β hemolyticus* do grupo A. No entanto, modelos animais com miosite estreptocócica têm verificado uma diminuição da eficácia da penicilina devido ao baixo ritmo de replicação do *Streptococcus β hemolyticus* do grupo A quando o inóculo é grande. Como a clindamicina inibe a síntese proteica e consequentemente a síntese de toxinas que funcionam como super-antigénios, a sua eficácia só não é afectada por este fenómeno como é acrescida. Actualmente é recomendada a terapêutica combinada com penicilina e clindamicina nas infecções graves por *Streptococcus β hemolyticus* do grupo A [11,12].

De acordo com a literatura, o sintoma inicial mais típico do SCT é a dor, difusa ou localizada, a qual é abrupta e severa, e que usualmente precede os sinais inflamatórios localizados à porta de entrada. A dor geralmente envolve um membro, mas pode mimetizar um quadro de peritonite, doença inflamatória pélvica, pneumonia, enfarte agudo do miocárdio, colecistite ou pericardite [10]. 20% dos doentes apresentam síndrome gripal-like, caracterizado por febre, arrepios, mialgias, náuseas, vômitos e diarreia.

No caso apresentado, os sintomas iniciais focalizados ao sistema digestivo associado a contexto epidemiológico

favorável, e ausência de porta de entrada identificável inicialmente, foi responsável por um diagnóstico de presunção inicial errado, interpretado como choque séptico associado a gastroenterite aguda. A gravidade do quadro *ad inicitium* poderá explicar o alargamento do espectro antimicrobiano às 24 de internamento em cuidados intensivos para meropenem. O rastreio séptico veio revelar bacteriemia por *Streptococcus pyogenes* que, associada à gravidade do quadro clínico, com choque séptico refractário e disfunção multiorgânica, estabeleceu o diagnóstico de SCT por *Streptococcus β hemolyticus* do grupo A, identificando-se como provável porta de entrada, *a posteriori*, uma arranhada duas semanas antes, ao estabelecer uma solução de continuidade na pele.

À disfunção renal com necessidade de tratamento de substituição renal, somou-se precocemente coagulação intravascular disseminada e ARDS, com complicações iatrogénicas subjacentes, revelando a gravidade da entidade e que motivaram um tempo prolongado de internamento, mas que no caso apresentado, teve evolução favorável com recuperação de todas as disfunções.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

- 1 – Bisno AL, Stevens DL. Streptococcal infections in skin and soft tissues. N Engl J Med 1996; 334:240.
- 2 – Hoge CW, Schwartz B, Talkington DF, et al: The changing Epidemiology of Invasive Group A Streptococcal Infections and the Emergence of Streptococcal Toxic Shock-like Syndrome. JAMA 1993; 269: 384-389.
- 3 – Holm SE: Invasive Group A Streptococcal Infections. N Engl J Med 1996; 335: 590-591.
- 4 – Darenberg J, Luca-Harari B, Jasir A, et al. Molecular and clinical characteristics of invasive group A streptococcal infection in Sweden. Clin Infect Dis 2007; 45: 450.
- 5 – The Working group on Severe Streptococcal Infections: Defining the group A Streptococcal Toxic Shock Syndrome. JAMA 1993; 269: 390-391.
- 6 – Siegel MD, Kimmel R. A 48-Year-Old woman with pneumonia, shock and a rash. Chest 2006; 129: 1724-1727.
- 7 – Francis J, Warren RE. Streptococcus pyogenes bacteraemia in Cambridge – A review of 67 episodes. Q J Med 1988; 256: 603.
- 8 – Barnham M. Invasive streptococcal infections in the era before the acquired immune deficiency syndrome: A 10 years compilation of patients with streptococcal bacteraemia in North Yorkshire. J Infect 1989; 18: 231.
- 9 – Braunstein H. Characteristics of group A streptococcal bacteremia in patients at the San Bernardino County Medical Center. Rev Infect Dis 1991; 13:8.
- 10 – Stevens DL, Tanner MH, Winship J, et al. Reappearance of scarlet fever toxin A among streptococci in the Rocky Mountain West: Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome. N Engl J Med 1989; 321:1.
- 11 – Stevens DL, Gibbons AE, Bergstrom R, et al: The eagle effect revisited: Efficacy of clindamycin, Erythromycin and Penicillin in the treatment of Streptococcal Myositis. J Infect Dis 1988; 158: 23-28.
- 12 – 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