

# DOENÇA INVASIVA POR *STREPTOCOCCUS* *PYOGENES* Num Hospital Pediátrico – 1996-2009

Joana Serra CAETANO, Paula NETO, Manuela Costa ALVES, Fernanda RODRIGUES

## RESUMO

**Introdução:** *Streptococcus (S.) pyogenes* está entre os germens mais comuns em Pediatria, associando-se a uma grande variedade de infecções, com amplo espectro de gravidade.

**Objectivos:** Avaliar a evolução doença invasiva por *S. pyogenes* num hospital pediátrico de nível III.

**Material e métodos:** Análise retrospectiva dos processos clínicos de todas as crianças com doença invasiva por *S. pyogenes* (cultura positiva obtida a partir de locais habitualmente estéreis), entre Janeiro de 1996 e Dezembro de 2009 (14 anos).

**Resultados:** Identificaram-se 24 casos de doença invasiva por *S. pyogenes*, com um máximo de quatro casos/ano. Na segunda metade do estudo ocorreram 18 casos (75%). Foi mais frequente no sexo masculino (67%), com mediana de idade de três anos. A clínica de apresentação mais frequente consistiu em febre (79%), exantema (54%) e dor articular/membros (46%). Os diagnósticos foram bacteriémia (seis), infecção osteoarticular (cinco), celulite (três), piomiosite, otomastoidite, infecção de ferida cirúrgica, síndrome de choque tóxico (dois cada), fascíte necrosante e pneumonia (um cada). Quatro dos casos surgiram no decurso de varicela e seis na presença de outros factores de risco. A mediana de neutrófilos foi de  $10.690 \times 10^5/L$  ( $2.013-19.180 \times 10^5/L$ ) e de 146 mg/L (3-425 mg/L) para a proteína C reactiva. Em 71% dos casos o microorganismo foi isolado na hemocultura. A evolução foi favorável na maioria das crianças, tendo ocorrido duas mortes por síndrome de choque tóxico. Não foi efectuada serotipagem nem identificação de factores de virulência.

**Conclusões:** Embora o número de casos seja pequeno, assistiu-se a um aumento da doença invasiva por *S. pyogenes* na segunda metade do estudo. Vários casos ocorreram no decurso de varicela ou na presença de outros factores de risco. Os dois casos que tiveram evolução fatal estiveram associados a síndrome de choque tóxico. A investigação microbiológica é fundamental para identificar os serotipos e factores de virulência envolvidos.

J.S.C., P.N., M.C.A., F.R.: Unidade de Infeciologia. Hospital Pediátrico de Coimbra. Coimbra

© 2010 CELOM

## SUMMARY

### *S. PYOGENES* INVASIVE DISEASE

#### In a Paediatric Hospital: 1996-2009

**Introduction:** *S. pyogenes* is among the most common bacteria in Pediatrics, and is associated with a wide variety of infections and large range of severity.

**Aims:** The aim was to evaluate trends of Group A Streptococcal invasive disease in a paediatric tertiary hospital.

**Methods:** Retrospective analyses of the medical records of all children with group A streptococcal invasive disease (positive culture obtained from sterile sites), from January 1996 to December 2009 (14 years).

Results: There were 24 cases, with a maximum of four cases/year. Eighteen cases (75%) occurred in the second half of the study. Sixty-seven percent were boys and the median age was three years. The most frequent clinical manifestations were fever (79%), rash (54%) and arthralgia/limbs' pain (46%). The diagnoses were bacteriemia (six), osteoarthicular infection (five), cellulitis (three), pyomyositis, mastoiditis, surgical wound infection, toxic shock syndrome (two each), necrotizing fasciitis and pneumonia (one each). Four cases occurred during the course of varicella. Other risk factors were present in six cases. Median neutrophyl count was  $10.690 \times 10^5/L$  ( $2.013-19.180 \times 10^5/L$ ) and median C reactive protein was 146mg/L (3-425 mg/L). Bacteria were isolated mainly from blood (71%). The outcome was good for most cases but there were two deaths due to toxic shock syndrome. M typing and the presence of virulence factors genes were not assessed.

Conclusion: Although the number is small, there was an increase of *S. pyogenes* invasive disease in the second half of the study. Several cases occurred in the course of varicella or in the presence of other risk factors. Fatal outcome was associated with two toxic shock syndrome cases. Microbiological investigation is essential to understand which M types or virulence factors genes are involved.

## INTRODUÇÃO

O *S. pyogenes* é um dos germens patogénicos mais frequentes em Pediatria. Está associado a uma grande variedade de infecções, com amplo espectro de gravidade<sup>1-5</sup>. Embora maioritariamente responsável por infecções benignas e de curta duração, este agente distingue-se pelo seu potencial para provocar sequelas tardias não supurativas, como a glomerulonefrite aguda pós-estreptocócica e a febre reumática, sendo também responsável por doença invasiva (DI)<sup>1-7</sup>, como síndrome do choque tóxico estreptocócico (SCTE), a fascíte necrosante e outras infecções localizadas ou sistémicas, entre elas meningite, pneumonia, bacteriémia, peritonite, endocardite, pericardite, mio-site, artrite séptica, osteomielite, sépsis puerperal e onfalite neonatal, algumas das quais podem apresentar uma evolução fulminante<sup>1-3,6</sup>. A DI raramente surge após amigdalite bacteriana<sup>6</sup>.

Estão descritos alguns factores de risco<sup>1-3,6</sup> para a DI estreptocócica, nomeadamente varicela<sup>8,9</sup>, diabetes mellitus, infecção por vírus da imunodeficiência humana, patologia cardíaca ou pulmonar crónica ou qualquer outro contexto de imunodeficiência<sup>6</sup>. Os diferentes padrões de doença podem relacionar-se com serotipos M específicos, havendo ainda diversidade entre organismos pertencentes a um mesmo serotipo<sup>5,10</sup>. Entre os mais agressivos destacam-se os M1 e M3<sup>1,7,8,10-12</sup>.

O mecanismo patogénico neste tipo de infecção grave não está claramente estabelecido e apenas em 25% dos casos é possível identificar uma porta de entrada<sup>1</sup>.

O diagnóstico diferencial coloca-se em muitos casos com infecção por *S. aureus*, incluindo *S. aureus* metilicino-

resistente (SAMR), e por vezes com infecção por *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* e estreptococos do grupo B<sup>2</sup>.

O tratamento da DI compreende antibioterapia, para além de estabilização hemodinâmica e eventual drenagem cirúrgica nas situações mais graves. Este germen permanece universalmente susceptível à penicilina, sendo este o fármaco de escolha<sup>1,3</sup>. A associação da clindamicina justifica-se pela sua acção como inibidor da síntese proteica e da produção de factores de virulência, nomeadamente a proteína M<sup>1,6,10,13</sup>. A sua utilização em conjunto com a penicilina permite uma maior eficácia e rapidez na erradicação do *S. pyogenes*, particularmente na infecção grave, perante inóculos de grandes dimensões e lenta proliferação bacteriana<sup>6,13,14</sup>. Esta lentidão resulta na redução da expressão dos locais-alvo da actividade da penicilina, as *penicilin-binding-proteins* (PBP), mantendo-se a clindamicina eficaz e com maior duração de acção. No entanto, a clindamicina não deve ser usada isoladamente antes de se conhecer o padrão de susceptibilidade do agente, uma vez que alguns *S. pyogenes* podem apresentar resistência para este antibiótico<sup>1,6,14</sup>.

O objectivo do presente estudo foi avaliar a evolução da DI provocada por *S. pyogenes*, num hospital pediátrico de nível III, ao longo de um período de 14 anos.

## MATERIALE MÉTODOS

Foi efectuada uma análise retrospectiva dos processos clínicos de todas as crianças com DI por *S. pyogenes*, definida pela existência de uma cultura positiva para esta bactéria, obtida a partir de um local habitualmente estéril (hemocultura, exsudato de ferida cirúrgica, líquido pleural,

pericárdico, peritoneal ou articular, e aspirado cirúrgico ou ósseo), entre Janeiro de 1996 e Dezembro de 2009 (14 anos). Os resultados das culturas foram obtidos através do registo informático do Serviço de Patologia Clínica do Hospital.

Foram avaliados os seguintes parâmetros: idade, data de apresentação, manifestações clínicas, antecedentes

pessoais, factores de risco e infecções concomitantes, exames complementares de diagnóstico efectuados, susceptibilidade aos antimicrobianos, terapêutica instituída, diagnóstico final e evolução/complicações.

Para o isolamento, caracterização do gérmen e identificação das susceptibilidades aos antimicrobianos foram utilizados métodos clássicos, padronizados internacional-

Quadro – Diagnósticos e factores de risco dos casos de doença invasiva por *S. pyogenes*: 1996-2009

CASO	ANO	IDADE*	DIAGNÓSTICO FINAL	FACTORES DE RISCO/INFECÇÕES CONCOMITANTES
1	1996	2 A	Síndrome do choque tóxico estreptocócico	Traumatismo pé + anti-inflamatórios não esteróides
2	1996	2 M	Bacteriémia	-
3	1996	8 A	Bacteriémia	-
4	1996	10 A	Espondilodiscite (L4-L5)	-
5	1999	5 A	Bacteriémia	Amigdalite estreptocócica 9 dias antes, tratada com macróido, com <i>S. pyogenes</i> resistente à eritromicina
6	2001	7 A	Síndrome do choque tóxico estreptocócico	-
7	2003	16 M	Otomastoidite	Rinofaringite
8	2003	11 A	Infecção de ferida cirúrgica	-
9	2004	2 A	Pneumonia com derrame	Rinofaringite
10	2004	21 M	Piomiosite	Varicela + anti-inflamatórios não esteróides
11	2004	2 A	Piomiosite	Varicela + anti-inflamatórios não esteróides
12	2005	2 A	Bacteriémia	Cardiopatía congénita e patologia pulmonar crónica
13	2005	4 A	Fasceíte necrosante	Varicela
14	2006	11 A	Celulite	-
15	2006	21 A	Infecção de ferida cirúrgica	-
16	2006	7 A	Bacteriémia	Imunossupressão por leucemia linfoblástica
17	2007	7 M	Otomastoidite	Rinofaringite
18	2007	10 M	Celulite	Varicela
19	2007	2 A	Artrite séptica	Traumatismo
20	2007	3 A	Celulite	-
21	2008	10 A	Osteomielite	-
22	2008	6 A	Bursite pré-patelar	Traumatismo
23	2009	2 A	Bacteriémia	Rinofaringite
24	2009	8 A	Osteomielite	Anti-inflamatórios não esteróides

\*A – Anos, M – Meses

mente, em uso no Serviço de Patologia Clínica do hospital.

À semelhança do que é descrito na literatura, na definição DI inclui-se: síndrome do choque tóxico, fascíte necrotizante, meningite, pneumonia, bacteriemia, sépsis, peritonite, endocardite, pericardite, miosite, celulite, otomastoidite, infecção osteoarticular e infecção da ferida cirúrgica<sup>1-3,5,6</sup>.

Considerou-se o diagnóstico de bacteriemia sempre que a criança apresentava febre com estado geral conservado, sem sinais de choque ou púrpura e sem necessidade de preenchimento vascular ou suporte inotrópico.

## RESULTADOS

Durante os 14 anos do estudo foram identificados 24 casos de DI por *S. pyogenes*, com um máximo de quatro casos/ano nos anos de 1996 e 2007. Na segunda metade do estudo (2003-2009), ocorreram 18 casos (75%).

A mediana de idade foi de três anos e meio (dois meses-21 anos) e foi mais frequente no sexo masculino (67%). Relativamente à data de apresentação não houve predomínio de nenhum mês.

A clínica de apresentação mais comum consistiu em febre (79%), exantema (54%) e dor articular/membros (46%). Identificaram-se infecções víricas, prévias ou concomitantes, em oito dos 22 casos: varicela (quatro) e rinofaringite (quatro).

Os exames laboratoriais efectuados revelaram uma mediana de leucócitos de  $13.600 \times 10^5/L$  ( $6.6-34.640 \times 10^5/L$ ), de neutrófilos de  $10.690 \times 10^5/L$  ( $2.013-19.180 \times 10^5/L$ ) e de 146 mg/L (3-425 mg/L) para a proteína C reactiva.

Os diagnósticos encontrados foram: bacteriemia (seis), infecção osteoarticular (cinco), celulite (três), piomiosite (dois), otomastoidite (dois), infecção de ferida cirúrgica (dois), SCTE (dois), fascíte necrosante (um) e pneumonia com derrame (um). Um dos casos de SCTE ocorreu numa criança de dois anos de idade, observada no quarto dia de temperatura sub-febril, dor, edema e impotência funcional do membro inferior. Estava sob anti-inflamatórios não esteróides (nimesulide) e tinha história de pequeno traumatismo prévio, tendo surgido ao quarto dia lesão equimótica na face posterior da perna, com rápida progressão, evoluindo para um quadro de falência multi-orgânica e morte seis horas após a admissão. O outro caso ocorreu numa criança de sete anos, com clínica inicial de febre, vômitos e prostração, apresentando-se em choque e falência multiorgânica na admissão tendo falecido 24 horas depois. No quadro apresentam-se os diagnósticos e factores de risco ao longo do todo o período de estudo.

A duração de internamento variou entre seis horas e 22 dias (mediana três dias). Em nenhum dos casos foi descrito contacto com crianças com DI estreptocócica.

Em 71% (17) dos casos o microorganismo foi isolado na hemocultura, correspondendo aos casos de bacteriemia, síndrome de choque tóxico estreptocócico (SCTE), otomastoidite, osteomielite, espondilodiscite, celulite e infecção de ferida cirúrgica. Nos restantes casos o isolamento foi efectuado em líquido articular (três), aspirado de músculo (dois casos de piomiosite), em exsudado de ferida cirúrgica (um), material resultante de limpeza cirúrgica na fascíte necrosante (um) e líquido pleural (um). Em dois casos o *S. pyogenes* era resistente à eritromicina e clindamicina. Um caso apresentava susceptibilidade intermédia para o último. O antibiótico empírico mais frequentemente utilizado foi a flucloxacilina (onze) e em quatro situações foi associada a clindamicina (piomiosite, fascíte necrosante e osteomielite). As cefalosporinas de terceira geração foram usadas em oito casos (numa bacteriemia, nas otomastoidites, nos SCTE, na pneumonia e na infecção de ferida cirúrgica da coluna vertebral). A evolução foi favorável na maioria dos casos (22/24) tendo, no entanto, ocorrido as duas mortes já referidas por SCTE.

## DISCUSSÃO

Em alguns países tem sido referido um aumento da incidência da DI provocada por *S. pyogenes*<sup>1,6,8,10-12</sup>, atribuindo-se esta tendência a um predomínio de serotipos mais agressivos, nomeadamente M1 e M3. Actualmente, calcula-se que este agente é responsável por aproximadamente 10000 casos anuais de DI nos Estados Unidos da América, associando-se a uma mortalidade de 5-10% na população pediátrica<sup>6</sup>. Em Portugal não se conhece a incidência da DI provocada por *S. pyogenes*. O nosso estudo, embora considerando um período de 14 anos, inclui um número pequeno de casos. No entanto, observou-se um aumento na segunda metade do mesmo (2003-2009), contribuindo este período com 3/4 do número total. Em 2009 foram ainda tratadas neste hospital três crianças com DI estreptocócica transferidas de outros centros com o diagnóstico de fascíte necrosante, abscesso epidural e SCTE. No estudo englobámos apenas os casos de DI estreptocócica diagnosticados neste hospital, tendo sido excluídos os casos transferidos de outros centros já com identificação microbiológica. Esta opção deveu-se ao facto destas crianças não constarem da base microbiológica da nossa instituição, que foi a fonte de identificação dos casos.

Relativamente à idade das crianças afectadas, encontramos uma mediana de três anos e meio, tendo 58% idade

inferior ou igual a cinco anos. Estes dados coincidem com o predomínio conhecido de DI em crianças pequenas. É referido na literatura um pico de incidência na idade jovem-adulta, não observado na nossa série pois o hospital só atende crianças até aos 12 anos, excepto se seguidas na instituição por doença crónica.

A varicela é o factor de risco mais frequentemente identificado na população pediátrica<sup>3,6,8</sup>, e no nosso estudo quatro casos estiveram associados a esta infecção vírica, correspondendo a 17% do total. Dos outros factores de risco também conhecidos ocorreu um caso em contexto de imunossupressão por leucemia linfoblástica aguda e outro em criança ex-prematura com cardiopatia congénita e patologia pulmonar crónica. A relação temporal entre um episódio de amigdalite estreptocócica e doença invasiva é rara<sup>6</sup>. Uma das nossas crianças tinha sido medicada nove dias antes com claritromicina por amigdalite aguda, tendo sido identificado *S. pyogenes* resistente à eritromicina. Também é referida por vários autores, embora não comprovada<sup>1,3,6,8,9</sup>, uma relação entre a utilização de anti-inflamatórios não esteróides e DI. Neste estudo, dada a sua natureza retrospectiva, não foi possível avaliar a sua utilização em todos os casos por falta de informação em alguns processos. Estava registada em todos os casos de piomiosite e num caso de SCTE e num de osteomielite.

Como já foi referido anteriormente, a porta de entrada por vezes é identificável. Considerando os quatro casos de varicela, os três de traumatismo localizado conhecido e os dois de ferida cirúrgica, identificou-se a porta de entrada em nove casos (38%), valor semelhante ao descrito na literatura<sup>1,3,6</sup>.

A gravidade da doença, por vezes fulminante, requer um diagnóstico precoce e início de tratamento rápido.

O antimicrobiano mais frequentemente utilizado foi a flucloxacilina, o que se explica pelo facto de o diagnóstico diferencial etiológico destas situações, se colocar frequentemente, numa fase inicial, com infecção por *S. aureus* e esta bactéria, quando do ambulatório, no nosso hospital, é ainda predominantemente metilino-susceptível<sup>15</sup>. Havia resistência à clindamicina em três casos (13%), pelo que, quando utilizada, não deverá sê-lo isoladamente até ser conhecido o antibiograma. Apesar do *S. pyogenes* permanecer universalmente susceptível à penicilina, a evolução desta doença nem sempre é favorável, pelo que têm sido alvo de estudo outros tratamentos tais como esteróides, antiendotoxinas, anticitocina, anticoagulantes, fibrinolíticos, imunoglobulina<sup>16</sup>. Entre nós não foi utilizada nenhuma destas terapêuticas.

Ocorreram duas mortes (8%), correspondendo aos SCTE, uma valor semelhante ao referido nos Estados Unidos da América<sup>6</sup>.

Não foi efectuada a identificação dos serotipos de *S. pyogenes*, o que seria importante para avaliar a prevalência de estirpes de maior virulência nestas situações de DI.

## CONCLUSÃO

Este estudo tem várias limitações. Em primeiro lugar trata-se de uma análise retrospectiva podendo alguma informação, nomeadamente no que diz respeito ao consumo de AINEs ou presença de factores de risco, ser incompleta. Em segundo lugar o número de casos é relativamente pequeno, limitando algumas conclusões e por fim não foi efectuada identificação de serotipos pelo que não podemos concluir que há aumento de serotipos virulentos como é referido noutras séries.

Apesar de um número pequeno de casos, assistiu-se, à semelhança de outros países, a um aumento da DI estreptocócica. Tal como descrito na literatura, vários casos ocorreram no decurso de varicela. Os dois casos que tiveram evolução fatal estiveram associados a SCTE. O tratamento empírico inicial incluiu, na maioria dos casos, cobertura tanto para o *S. pyogenes* como para *S. aureus*, pois a clínica de apresentação muitas vezes é sobreponível. Na doença grave foi associada a clindamicina. A investigação microbiológica é fundamental, devendo ser efectuada sempre que possível, permitindo-nos orientar as escolhas terapêuticas e perceber quais os tipos ou factores de virulência envolvidos.

## AGRADECIMENTOS

Aos técnicos Trindade Marques e Jorge Marques, do laboratório de Patologia Clínica do Centro Hospitalar de Coimbra, por toda a colaboração prestada relativamente aos dados microbiológicos.

### 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.

## BIBLIOGRAFIA

1. GERBER MA: *Streptococcus pyogenes* (Group A Streptococcus). In: Long S, Pickering LK, Prober CG, ed. Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease. Philadelphia. Saunders 2007;700-11
2. GERBER MA: Group A Streptococcus. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, ed. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia. Saunders 2007;1135-45
3. Group A Streptococcal Infections: In: Pickering LK, Baker CJ,

Long SS et al, eds. Red Book 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. El Grove Village. American Academy of Pediatrics 2006:611-620

4. DANEMAN N, GREEN KA, LOW DE et al and the Ontario Group A Streptococcal Study Group: Surveillance for Hospital Outbreaks of Invasive Group A Streptococcal Infections in Ontario, Canada, 1992 to 2000. *Ann Intern Med* 2007;147:234-241

5. MOLINARI G, CHHATWAL GS: Invasion and Survival of *Streptococcus pyogenes* in Eukaryotic Cells Correlates with the Source of the Clinical Isolates. *JID* 1998;177:1600-7

6. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics: Severe Invasive Group A Streptococcal Infections: A Subject Review. *Pediatrics* 1998;101:136-140

7. COLE JN, MCARTHUR JD, MCKAY FC et al: Trigger for group A streptococcal MIT1 invasive disease. *FASEB J* 2006; 20:E1139-45

8. LAUPLAND KB, DAVIES HD, LOW DE et al: Invasive Group A Streptococcal Disease in Children and Association With Varicella-Zoster Virus Infection. *Pediatrics* 2000;105 (5):E60

9. FACTOR S, LEVINE OS, HARRISON LH ET et al: Risk Factors for Pediatric Group A Streptococcal Disease. *Emerging Infectious Diseases* 2005;11:1062-6

10. STANLEY J, LINTON D, DESAI M et al: Molecular Subtyping

of Prevalent M Serotypes of *Streptococcus pyogenes* Causing Invasive Disease. *J. Clin. Microbiol* 1995;33:2850-5

11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Invasive *Streptococcus pyogenes* After Allograft Implantation – Colorado, 2003. *MMWR* 2003;52:1174-6

12. MURONO K, FUJITA K, SAIJO M et al: Emergence and spread of a new clone of M type 1 group A *Streptococcus* coincident with the increase in invasive diseases in Japan. *Pediatr Infec Dis J* 1999; 18:254-7

13. ZIMBELMAN J, PALMER A, TODD J: Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive *Streptococcus pyogenes* infection. *Pediatr Infec Dis J* 1999;18:1096-1100

14. SAWAI J, HASEGAWA T, KAMIMURA T et al: Growth Phase-Dependent Effect of Clindamycin on Production of Exoproteins by *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(2):461-7

15. RODRIGUES F, NORUEGAS MJ, MORAIS S et al: Piomiosite no decurso da varicela. *Acta Pediatr Port* 2007;38(6):262-4

16. CAWLEY MJ, BRIGGS M, HAITH LR JR et al: Intravenous immunoglobulin as adjunctive treatment for streptococcal toxic shock syndrome associated with necrotizing fasciitis: case report and review. *Pharmacotherapy* 1999;19(9):1094-8