



RELATO DE CASO

***Streptococcus pyogenes*: um caso de colite com evolução para síndrome do choque tóxico.**

Streptococcus pyogenes: a case of colitis progressing to toxic shock syndrome.

Tainá G. Ferreira¹, Mônica F. Leite²

Resumo

Objetivo: discutir um caso de infecção invasiva por *Streptococcus pyogenes*, ressaltando aspectos clínicos, de virulência e de morbimortalidade.

Relato de caso: paciente de 23 meses, do sexo masculino, apresentou quadro de colite que evoluiu com síndrome do choque tóxico estreptocócico. A bisavó da criança apresentou quadro clínico semelhante, evoluindo com óbito. O isolamento do *S. pyogenes* só foi possível com a necropsia da contactante.

Comentários: A incidência da infecção invasiva por estreptococo do grupo A está em ascensão. Diferentes genes sintetizadores da proteína M do *S. pyogenes* podem estar relacionados com uma maior virulência dessa bactéria. Sintomas gastrointestinais estão sendo cada vez mais descritos. No caso relatado do paciente com colite, o contexto epidemiológico sugeriu o diagnóstico da síndrome do choque tóxico estreptocócico. A instituição da antibioticoterapia precoce reduz a mortalidade associada ao quadro.

Palavras chave: *Streptococcus β hemolyticus* do grupo A, colite e síndrome do choque tóxico estreptocócico.

Abstract

Objective: To discuss a case of invasive infection by *Streptococcus pyogenes*, emphasizing clinical, virulence and mortality.

Case report: patient 23 months, male, presented with colitis who developed streptococcal toxic shock syndrome. The great grandmother of the child presented a similar clinical condition progressing to death. Isolation of *S. pyogenes* was only possible with the necropsy of the contacting.

Comments: The incidence of invasive infection by group A streptococcus is rising. Different M protein encoding genes of the *S. pyogenes* may be related to highly virulence. Gastrointestinal symptoms are described much more frequently. In the reported case of the patient with colitis, the epidemiological context suggests the diagnosis of streptococcal toxic shock syndrome. The institution of early antibiotic therapy reduces mortality.

Keywords: Group A β hemolyticus *Streptococcus*, colitis and streptococcal toxic shock syndrome.

1. Médica do Programa de Residência em Pediatria do Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB).
2. Médica do Hospital Materno Infantil de Brasília – HMIB. Preceptor do Programa de Residência Médica em Pediatria do HMIB.

Introdução

Os estreptococos são bactérias gram-positivas em forma de cocos que podem ser classificadas quanto ao grau de hemólise causada nos eritrócitos. Nos casos em que a hemólise é parcial, denominam-se estreptococos alfa hemolítico; na hemólise total a denominação muda para estreptococos beta hemolítico; e nos casos em que não há lise celular essas bactérias recebem a denominação de gama hemolítico.^{1,2}

Como a hemólise não era suficiente para diferenciar os grupos de estreptococos causadores de doença, em 1933 a microbiologista americana Rebecca Lancefield usou diferenças antigênicas de um polissacarídeo, presente na parede celular dos estreptococos beta hemolíticos, para estabelecer grupos sorológicos distintos. Estes grupos foram nomeados grupos de Lancefield.^{1,2}

O *Streptococcus pyogenes* é um estreptococo beta hemolítico, caracterizado pela presença da proteína M (polissacarídeo) em sua parede celular, tornando possível a sua classificação no grupo A de Lancefield. Apresenta, além da própria proteína M, outros fatores de patogenicidade como a produção de exotoxinas, estreptoquinases e a presença da cápsula de ácido hialurônico.^{1,2,3}

A proteína M desempenha um papel importante na resistência à opsonização, sendo ainda um crítico constituinte antifagocitário. Fatores relacionados à virulência do *S. pyogenes* têm sido atualmente associados a diversos genes codificadores deste polissacarídeo, os chamados genes *emm*.³

Este micro-organismo é responsável por um amplo espectro clínico de doenças com significativa morbidade e mortalidade, incluindo faringoamigdalites, infecções de pele e partes moles, pneumonia, meningite, septicemia e síndrome do choque tóxico estreptocócico, além de complicações advindas de quadros infecciosos

causados pela bactéria, como a febre reumática e a glomerulonefrite pós-estreptocócica.^{3,4}

Nas últimas três décadas observou-se um aumento cada vez maior na incidência de infecções invasivas por este grupo de patógenos, complicadas em cerca de um terço dos casos por síndrome do choque tóxico. Vários fatores têm sido empregados para explicar esse aumento, tais como o aparecimento de cepas mais virulentas e resistentes, maior número de pacientes imunodeficientes e alterações sócio-demográficas populacionais que facilitam a transmissão bacteriana.^{4,5}

O presente trabalho objetiva relatar um caso de infecção invasiva por *Streptococcus pyogenes*, que evoluiu com a síndrome do choque tóxico, ressaltando aspectos relacionados com a virulência, o quadro clínico e a morbimortalidade.

Relato de Caso

Em maio de 2013, o paciente L.R.L, sexo masculino, 23 meses de idade, previamente hígido, foi admitido no pronto socorro do Hospital Materno Infantil de Brasília, com queixa de febre, iniciada há 3 dias da admissão, de caráter intermitente, dois a três picos diários, associada a vômitos, distensão abdominal e episódios diarreicos. No dia da internação, a mãe e a cuidadora da criança relatam que a mesma apresentou piora do estado geral subitamente e início de desconforto respiratório, com caráter de piora progressiva.

Havia relato de que a bisavó materna da criança, pessoa com a qual o menor residia, encontrava-se internada em Unidade de Terapia Intensiva com quadro de dor abdominal, de início súbito há quatro dias, associada a vômitos, hemorragia gástrica, confusão mental, sinais de má perfusão e desconforto respiratório grave.

Na admissão o paciente estava em mau estado geral, hipoativo, febril (38°C), com hálito fecalóide, taquicárdico, mal perfundido,

hipotenso, pulsos filiformes e desconforto respiratório do tipo Kussmaul, mantendo baixa saturação de oxigênio e rebaixamento do nível de consciência. Feita hipótese diagnóstica de choque séptico e iniciado expansão volêmica vigorosa, antibióticoterapia precoce com ceftriaxona e garantido via aérea segura seguida de suporte ventilatório.

Iniciado drogas vasoativas (adrenalina, dobutamina e noradrenalina), uma vez que o choque mantinha-se refratário ao volume ofertado (doze expansões), no entanto, mesmo com o uso dos inotrópicos não houve controle adequado da pressão arterial. Iniciado corticóide, colhido hemocultura, uma amostra, e solicitado exames laboratoriais que evidenciaram alteração de enzimas hepáticas (TGO: 265U/L e TGP: 126U/L), comprometimento da função renal (clearance de creatinina de 51,7ml/min) e leucopenia (900 leucócitos) com neutropenia (400 neutrófilos). A gasometria arterial evidenciou acidose metabólica grave com bicarbonato de 10,7mEq/L. A radiografia de tórax pós-intubação mostrava velamento de lobo inferior esquerdo. Optado por ampliar espectro do antimicrobiano, com cefepime e Vancomicina, associado oseltamivir e iniciado reposição de bicarbonato.

A criança permaneceu com hipotensão refratária a doses altas de vasopressores, e altos parâmetros na ventilação mecânica, sendo regulado e transferido para a Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) para suporte clínico e hemodinâmico. Lá se manteve instável hemodinamicamente, sendo suspensa a dobutamina e elevadas as doses de adrenalina e noradrenalina. Realizado ainda doses de clorpromazina devido à febre alta refratária a antitérmicos e suspenso vancomicina. O paciente foi submetido à ecocardiograma com doppler, sendo evidenciado disfunção cardíaca de grau moderado relacionado a disfunção sistólica de ventrículo esquerdo.

No terceiro dia de internação, a mãe da criança relatou que a bisavó do mesmo foi a óbito, e que seria realizada a necropsia para identificação da causa da morte.

Após dois dias de internação na UTIP, o paciente apresentou estabilização dos níveis pressóricos e melhora da perfusão periférica com tolerância na redução da adrenalina e suspensão da noradrenalina. Devido à suspeita diagnóstica de choque estreptocócico por *Streptococcus pyogenes*, foi associado clindamicina ao esquema terapêutico.

No quinto dia de internação foi realizado tomografia computadorizada de tórax que mostrou consolidação em lobo inferior do hemitórax esquerdo associada a pequeno derrame pleural, e tomografia computadorizada de abdome que evidenciou hepatomegalia com aspecto normal do parênquima hepático e presença de pequena ascite. A hemocultura não apresentou crescimento microbiano.

No sexto dia de internação o paciente foi extubado com sucesso, sendo mantido em suporte de oxigênio em cateter nasal por presença de taquidispneia leve. No dia seguinte foi suspensa a adrenalina. A criança recebeu alta da UTIP no oitavo dia de internação, e foi transferida para término do tratamento na enfermaria.

A Comissão de Controle de Infecção Hospitalar informou que a bisavó do menor faleceu com diagnóstico anatomopatológico de sepse por *Streptococcus pyogenes*.

Na enfermaria, o paciente apresentou rash cutâneo e descamação de pés e mãos, sendo suspensa a clindamicina e iniciada penicilina cristalina pela forte suspeita de infecção estreptocócica. Evoluiu com dois a três picos febris por dia. Constatada infecção em cateter venoso central, com crescimento de *Staphylococcus epidermidis* sensível a vancomicina e resistente a oxacilina. Houve melhora da febre após terapêutica com vancomicina, mas a criança mantinha-se restrita ao leito e taquicárdica. Em virtude da suspeita de pericardite foi realizado novo ecocardiograma, com laudo normal. Após três dias afebril houve recidiva da febre e surgimento de vesículas em pilares amigdalianos e palato. A hipótese diagnóstica foi herpangina, tratada com sintomáticos.

Nos dias subsequentes o paciente evoluiu com melhora progressiva do estado geral, da taquicardia e resolução da febre. Recebeu alta no final do trigésimo terceiro dia de internação hospitalar, hígido, sem nenhuma sintomatologia, ou uso de medicações, com orientações para seguimento ambulatorial.

Discussão

Em 1987 foi descrita pela primeira vez a síndrome do choque tóxico estreptocócico (SCTS) em dois pacientes com celulite.⁴ Desde então observa-se uma maior incidência de infecções invasivas por *Streptococcus β hemolyticus* do grupo A (SGA). Na população pediátrica esse aumento foi evidenciado de maneira mais importante em crianças menores de um ano de idade, verificando-se uma relação inversa entre a idade e a incidência desses quadros invasivos.⁵

As portas de entrada mais frequentes para o SGA são a pele e as membranas mucosas, embora em cerca de 45% dos casos não seja possível a identificação das mesmas.⁴ Não foi possível a identificação da porta de entrada da bactéria no caso descrito.

Os principais fatores de risco para a apresentação da doença em crianças, na sua forma invasiva, são infecções de pele, varicela e imunodeficiências, embora diversos casos têm sido descritos em pacientes sem fatores predisponentes.⁵

O aumento no número de infecções invasivas causadas pelo SGA, tanto em pacientes com comorbidades quanto em indivíduos saudáveis, motivou a realização de diversos estudos com o objetivo de buscar clones bacterianos específicos que poderiam ser responsáveis pela emergência desses quadros invasivos. Por esse motivo, vários fatores de virulência envolvidos na patogênese do SGA foram analisados, em especial a proteína M.^{3,5,6}

A proteína M é um polissacarídeo de conformação alongada presente na parede celular dos estreptococos do grupo A e produzida pela decodificação dos genes *emm*. Um importante papel na patogênese e na virulência do estreptococo é desempenhado por essa proteína, uma vez que ela é um crítico constituinte antifagocitário e confere grande resistência à opsonização. Diferenças nos genes decodificadores desse polissacarídeo, responsáveis por conformações proteicas distintas, têm sido relacionadas a um aumento no perfil de virulência do SGA.^{3,5}

Estudos focados na população pediátrica, embora escassos, mostram que o gene do tipo *emm1* predomina nas infecções invasivas por SGA em países desenvolvidos. Dois estudos confirmam esses achados: o primeiro estudo foi realizado em 2003 e 2004 e envolveu 11 países da Europa, onde foram incluídas 600 crianças portadoras de infecção grave por SGA, com o isolamento bacteriano e o estudo do genoma da bactéria. Os achados mostraram que os genes do tipo *emm1* (26%), *emm12* (11%), *emm3* (10%) e *emm4* (10%) foram os mais frequentes. O segundo estudo foi realizado em 2009 na França, e envolveu 75 pacientes com infecção invasiva por SGA. Nesse trabalho os genes do tipo *emm1* (33%), *emm3* (13%), *emm12* (12%) e *emm4* (9%) foram os mais encontrados nessa população.⁵

Um estudo prospectivo realizado em 2006 comparou os tipos de genes *emm* presentes em infecções não invasivas causadas por SGA em crianças acometidas em Bruxelas - Bélgica (país desenvolvido) e em Brasília - Brasil (país em desenvolvimento). Em Bruxelas os genes mais frequentes foram o *emm6* (20%), *emm1* (14%) e o *emm12* (12%), e em Brasília os mais frequentes foram o *emm53* (8,5%), *emm22* (6%) e o *emm49* (3%). Não há dados relevantes disponíveis no Brasil sobre o perfil epidemiológico dos genes *emm* em pacientes acometidos com infecção invasiva por SGA.⁷

Os sintomas iniciais mais comumente descritos são queixas gripais, que evoluem rapidamente para quadros graves.⁸ Casos com sintomas iniciais predominantemente gastrointestinais, como a colite, são descritos na literatura nos últimos 10 anos, especialmente em lactentes jovens (menores de um ano) e idosos.^{4,5,9} Esses quadros estão mais relacionados com o desenvolvimento de doença invasiva, como a síndrome do choque tóxico.⁹

O paciente alvo do estudo é um lactente de um ano e onze meses, com quadro inicial de colite. Em relação à idade, essa criança encontra-se mais próxima da faixa etária de maior risco, estando mais susceptível à infecção invasiva.

Em 1993 foram definidos os critérios de diagnóstico para o choque estreptocócico, os quais incluem exame de cultura positivo para o patógeno, hipotensão e dois ou mais dos seguintes achados: disfunção renal, coagulopatia, síndrome do desconforto respiratório agudo, disfunção hepática, rash generalizado com ou sem descamação e necrose tecidual.¹⁰

O quadro apresentado pelo menor foi caracterizado por má perfusão tecidual associada à hipotensão, disfunção hepática e renal que evoluiu com rash cutâneo e descamação de mãos e pés, totalizando pelo menos três critérios positivos para o diagnóstico de SCTS. Não há dados suficientes para avaliar se o quadro pulmonar foi compatível com síndrome do desconforto respiratório agudo.

A hemocultura no paciente em questão foi negativa. Num estudo realizado com 160 crianças, com idade média de sete anos, no Hospital Universitário de Montpellier (França), dos casos de infecção por SGA invasiva (38 doentes), apenas 18,4% (7 casos) apresentaram hemoculturas positivas.⁵

Fatores que influenciam diretamente a positividade das hemoculturas são: a coleta de um volume de sangue adequado, em geral

correspondente a 10% do meio de cultura e a obtenção de pelo menos duas, e não mais que quatro, diferentes amostras. Na população pediátrica o volume mais adequado de sangue ainda não está bem estabelecido, dificultando o isolamento do micro-organismo nas culturas de pacientes com suspeita de infecção por SGA.¹¹

No caso descrito foi colhida apenas uma amostra de hemocultura, sem dados disponíveis quanto ao volume da coleta, fato que pode ter contribuído com a ausência de crescimento bacteriano.

A celulite bacteriana e a SCTS, com presença de fator epidemiológico, sem o isolamento do SGA, são também reconhecidas como doenças invasivas em alguns países como o Canadá e os EUA. O contato íntimo e prolongado entre membros familiares, SGA com perfil aumentado de virulência e hospedeiro susceptível foram considerados importantes fatores envolvidos na ocorrência de infecção invasiva por SGA.⁵

Embora os sintomas apresentados pelo paciente e a ausência de porta de entrada identificável pudessem levar ao diagnóstico inicial de choque séptico secundário à gastroenterite aguda, o contexto epidemiológico com o isolamento da bactéria na necropsia da contactante do menor levaram ao diagnóstico da síndrome do choque tóxico estreptocócico.

Casos mais graves e prolongados de infecção invasiva por SGA foram relatados em associação com a infecção pelo influenza H1N1. Nesses casos observou-se um maior tempo para início da terapêutica antiviral correlacionando-se com maior número de desfechos desfavoráveis.⁵

A rápida evolução do quadro respiratório associado à gravidade do mesmo e à informação de que a contactante do menor apresentava clínica semelhante, motivaram a equipe médica a suspeitar de infecção primária ou coinfeção viral

causada pelo influenza H1N1, explicando o início precoce do tratamento com oseltamivir.

É importante reconhecer os pacientes com doença invasiva por SGA para iniciar terapêutica precoce, embora na maioria dos quadros essa suspeita diagnóstica não seja simples.^{4,8} Os β -lactâmicos, em especial as penicilinas, ainda são utilizados como a terapêutica de escolha nas infecções causadas por *Streptococcus β hemolyticus* do grupo A. Estudos atuais recomendam a associação entre β -lactâmicos e a clindamicina nas infecções graves por essa bactéria, uma vez que este último antimicrobiano atua através da inibição da síntese proteica, reduzindo desta forma a produção de toxinas e aumentando a eficácia do tratamento.⁴

Inicialmente o quadro clínico descrito era compatível com um choque séptico em paciente neutropênico, sendo inicialmente optado por um antibiótico β -lactâmico de amplo espectro. Na evolução do quadro e com o diagnóstico histopatológico da contactante, associou-se a clindamicina ao esquema terapêutico.

As infecções invasivas causadas por SGA apresentam taxa de mortalidade em torno de 4,4% em crianças (8% em menores de um ano e 4% em pacientes com idade entre um e quatorze anos). No caso específico da SCTS estas taxas são ainda mais altas, chegando a 27%. A alta taxa de mortalidade encontrada na SCTS pode ser explicada, entre muitos fatores, pela rápida evolução clínica, que não permite tempo suficiente para ação eficaz do antibiótico, ou pelo quadro clínico inespecífico, que acarreta retardo no diagnóstico, ou ainda, por erros na escolha do tratamento.⁵

A criança do caso em questão, embora apresentasse um quadro clínico grave, que necessitou de doses altas de aminas vasoativas e suporte ventilatório e hemodinâmico em Unidade de Terapia Intensiva, apresentou boa evolução, sem sequelas em curto prazo.

A literatura mostra que complicações autoimunes estão mais associadas à doença não invasiva, e que as complicações das doenças invasivas estão diretamente relacionadas ao sítio da lesão.⁵ Como não houve conhecimento do sítio primário, não foi identificadas complicações locais, no entanto o seguimento ambulatorial da criança é fundamental para avaliar presença ou não de complicações autoimunes futuras.

Ressalta-se a importância de se reconhecer rapidamente os pacientes com doença invasiva por *Streptococcus β hemolyticus* do grupo A para iniciar terapêutica precoce e suporte necessário, uma vez que essa medida tem impacto dramático na morbimortalidade.

Sintomas iniciais gastrointestinais, embora menos comumente descritos nas infecções invasivas causadas pelo SGA, devem ser considerados em lactentes, especialmente nos menores de um ano, e em idosos, já que estudos recentes descrevem associação deste quadro com a síndrome do choque tóxico estreptocócico.

Mais estudos sobre o perfil da virulência e os genes associados às infecções invasivas causadas por este micro-organismo são necessários em nosso país para estabelecer um perfil epidemiológico local.

Dada à gravidade e a alta mortalidade da doença e por tratar-se de uma condição emergente, a infecção invasiva por SGA poderia estar dentro do grupo de doenças de notificação compulsória.

Agradecimentos

Aos colegas residentes agradeço o companheirismo e a amizade, aos preceptores agradeço o carinho e os ensinamentos dados e aos pacientes agradeço a oportunidade e a confiança depositada em nós. Agradeço à Dra. Mônica Leite pela paciência e pela sabedoria, ao Dr. Alexandre Serafim e ao Dr. Paulo Margotto pelo vasto

conhecimento compartilhado. À Dra. Tatiane Melo e à Dra. Mariana Atanasio agradeço a todo o apoio e dedicação. Dr. Bruno Vaz, Dr. Jefferson Pinheiro, Dr. Filipe Vasconcelos e Dr. Eduardo Hecht, nenhuma palavra aqui descrita seria suficiente para expressar a minha gratidão.

Referências Bibliográficas

1. Trabulsi, LR, Alterthum F. Microbiologia. 5ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2008.
2. Tortora GR, Funk BR, Case CL. Microbiologia. 8ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.
3. Lin JN, Chang LL, Lai CH, Lin HH, Chen YH. Clinical and molecular characteristics of invasive and noninvasive skin and soft tissue infections caused by group A *Streptococcus*. J. Clin. Microbiol. 2011; 49 (10): 3632-3637.
4. Antunes R, Diogo M, Carvalho A, Pimentel T, Oliveira J. Síndrome do choque tóxico por *Streptococcus pyogenes*. Acta Med Port. 2011; 24(S3): 617-620.
5. Filleron A, Jeziorski E, Michon AL, Rodière M, Marchandin H. Current insights in invasive group A streptococcal infections in pediatrics. Eur J Pediatr. 2012; 171: 1589-1598.
6. Lynskey NN, Lawrenson RA, Sriskandan S. New understandings in *Streptococcus pyogenes*. Current Opinion in Infections Diseases. 2011; 24: 196-202.
7. Smeesters PR, Vergison A, Campos D, Aguiar E, Deyi VYM, Melderer LV. Differences between belgian and brazilian group A *Streptococcus* epidemiologic Landscape. Plos One. 2006; 10: 01-05
8. Ekelund K, Lemcke A, Konradsen HB. Evolution of gastrointestinal symptoms as primary sign of severe invasive group A streptococcal infections. Indian J Med Res. 2004; 119: 179-182.
9. Arthur C, Linam LE, Linam WM. Group A beta-hemolytic streptococcal colitis with secondary bacteremia. PIDJ. 2012; 31 (10): 1093-1095.
10. Breiman RF, Davis JP, Facklam RR, Gray BM, Hoge CW, Kaplan EL, et al. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome: rationale and consensus definition. JAMA. 1993; 269 (3): 390-391.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Manual de microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde. Módulo 4: procedimentos laboratoriais: da requisição do exame à análise microbiológica e laudo final. Brasília: ANVISA; 2013. 101p.