

Síndrome de choque tóxico por *Streptococcus pyogenes*: reporte de caso y revisión de la literatura

Napoleón González Saldaña,* Rossela Vega Castro,** Luis Romero Reyes,*** Valeria Gómez Toscano[†]

* Infectólogo Pediatra, Jefe del Departamento de Infectología,

** Médico Residente de 3º año de Pediatría,

*** Médico Residente de 2º año de Infectología Pediátrica,

[†] Médico Infectólogo adscrito al Departamento de Infectología.

Instituto Nacional de Pediatría, México.

RESUMEN

Una de las presentaciones más severas causadas por *Streptococcus pyogenes* es el síndrome de choque tóxico, descrito por primera vez en 1978 y clásicamente asociado a ciertos factores predisponentes como varicela o uso de tampones. Éste se define como choque con falla orgánica múltiple desencadenada de forma aguda por este agente, la mayoría de las veces en pacientes inmunocompetentes. Su evolución es tan agresiva que puede condicionar el fallecimiento del paciente en menos de 48 horas secundario a la respuesta inflamatoria que se desencadena por la reacción inmunológica del huésped ante la bacteria y su toxina. Se presenta el caso de una paciente con dicho síndrome sin los factores predisponentes previamente descritos y se hace una breve revisión de la literatura.

Palabras clave: Síndrome de choque tóxico, *Streptococcus pyogenes*.

*Streptococcus pyogenes toxic shock syndrome:
case report and literature review*

ABSTRACT

*One of the most severe diseases caused by *Streptococcus pyogenes* is toxic shock syndrome, first described in 1978 and classically associated with some predisposing factors such as chickenpox or tampon use. It is defined as shock with multiple organ failure acutely triggered by this agent, most of the time in immunocompetent patients. Its evolution is so severe that the patients may die in the first 48 hours due to the inflammatory response secondary to the host's immune response against the bacteria and its toxin. A female case with this syndrome without the previously described predisposing factors is presented, and a brief revision of the literature is done.*

Key words: Toxic shock syndrome, *Streptococcus pyogenes*.

INTRODUCCIÓN

Habitualmente menos de 10% de las infecciones estreptocócicas se asocian a síndrome de choque tóxico (SCT). Sin embargo, se ha estimado que las infecciones invasivas secundarias a *Streptococcus pyogenes* en niños pueden tener una mortalidad de hasta 4.4-19.3% en algunas series.¹ Este microorganismo posee varios factores de virulencia, lo que nos habla de su capacidad invasiva e inmunoestimuladora. Las múltiples toxinas superantígeno, producidas por estimulación bacteriana propician la proliferación de una cantidad de células T mucho mayor que los

antígenos convencionales, que a su vez originan el SCT.² En este síndrome se pone en marcha una respuesta inflamatoria sistémica provocada por una gran producción de citocinas, las cuales se consideran responsables de gran parte de las alteraciones que producen los superantígenos: escape capilar con hipotensión, choque, falla multiorgánica y muerte. El detonante es el microorganismo, pero la respuesta del huésped es la que determina la complejidad y la gravedad del cuadro clínico.³

A continuación se presenta el caso de una paciente con infección documentada por *S. pyogenes* y SCT secundario.

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 10 años de edad sin antecedentes de importancia. Cuadro de malestar general,

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medicgraphic.com/rrip>

fiebre de 39 °C, odinofagia, dolor en muslo y cadera derechos, intenso y sin irradiaciones con presencia de eritema, incremento de la temperatura de la región y dificultad a la deambulación. Exacerbación de los síntomas en pocas horas, se agrega cefalea en región frontal de tipo pulsátil, sin precipitantes ni atenuantes, fotofobia, náusea y vómito de contenido gástrico, por lo que recibe tratamiento sintomático con antiinflamatorio no esteroideo y antibiótico no especificado. Sin embargo, se refiere incremento del malestar en el muslo derecho y extensión a región glútea, así como progresión de la cefalea hasta ser incapacitante. Al día siguiente se agrega dolor abdominal de predominio en mesogastrio con irradiación a fosas ilíacas, dolor torácico de tipo opresivo, acompañado de disnea y exantema eritematoso en tórax y extremidades con presencia de petequias en pliegues y tórax superior.

La paciente es llevada al hospital pediátrico, su condición en general es mala: hipoactiva, hiporreactiva, hipotensa y con datos de respuesta inflamatoria sistémica. Se inicia reanimación con dos cargas de cristaloide con respuesta parcial, por lo que se agrega apoyo aminérgico con norepinefrina y dobutamina. Se descartan abdomen agudo y necrosis avascular de la cabeza del fémur. Durante su estancia en el hospital pediátrico se documentan hipotermia, leucopenia, linfopenia y trombocitopenia y se inicia cefuroxima a 100 mg/kg/día. El examen general de orina se reporta patológico con hematuria macroscópica; el ultrasonido renal sin alteraciones. Se documenta falla renal con creatinina de 7.24 mg/dL; potasio de 5.2 mEq/L, tiempo de protrombina 36.3 segundos, tiempo de tromboplastina parcial de 14.4 segundos. Cursa con gingivorragia y sangrado en esclera de ojo derecho, por lo que se transfunden cuatro concentrados plaquetarios. Evoluciona con anuria y se indica bumetanida.

Se traslada al Instituto Nacional de Pediatría seis días después de la hospitalización en segundo nivel. A su ingreso la paciente está somnolienta, con respuesta a estímulos dolorosos, pero escasa al estímulo verbal, hemodinámica estable, tacaña, con frecuencias entre 120 y 130 lpm, piel con palidez de mucosas, sangrado de mucosa oral, con abundantes secreciones y datos de dificultad respiratoria, campos pulmonares hipoventilados de predominio bibasal, abdomen sin peristalsis, doloroso a la palpación de predominio en fosa ilíaca derecha, con Blumberg +, Rovsing +, McBurney +, talopercusión +, psoas y obturador +, inflamación en región pelvicoinguinal (*Figura 1*), eritema



Figura 1. Eritema e inflamación inguinal, lesión primaria.



Figura 2. Eritema palmar.



Figura 3. Segundo ortejo necrótico y eritema plantar.

palmoplantar (*Figuras 2 y 3*), extremidades frías, con signos de necrosis en el segundo ortejo de pie derecho (*Figura 3*), llenado capilar menor de tres segundos y pulsos periféricos débiles. Se decide realizar secuencia rápida de intubación por deterioro neurológico, datos de dificultad respiratoria y protocolo de manejo de choque. Se reporta una biometría hemática con hemoglobina 9.3 g/dL, hematocrito 26.4%, leucocitos 39,700/ μ L, neutrófilos totales 34,100/ μ L, linfocitos totales 4,800/ μ L, monocitos 800/ μ L, plaquetas 41,000/ μ L, pruebas de función hepática con ALT 30 UI/L, AST 84 UI/L, GGT 16 UI/L, bilirrubina total 5.1 mg/dL, bilirrubina indirecta 2 mg/dL, bilirrubina directa 3.1 mg/dL, albúmina 2.8 g/dL, colesterol 94 mg/dL, una química sanguínea con glucosa 133 mg/dL, urea 218 mg/dL, creatinina 5.9 mg/dL, ácido úrico 13 mg/dL, BUN 102 mg/dL, y unos electrolitos séricos con sodio 139 mEq/L, potasio 4.1 mEq/L, cloro 102 mEq/L, calcio 6.7 mg/dL, magnesio 2.11 mg/dL, fósforo 6.6 mg/dL, CPK 1880 UI/L, CPK-MB 78 UI/L, proteína C reactiva 31 mg/dL, velocidad de sedimentación globular 25 mm/L h; ANA positivo, antimieloperoxidásas 5.03 UR/mL, antiproteinasa-3 8.11 UR/mL, C3 45.6 mg/dL, C4 15.2 mg/dL, anticardiolipinas IgA, IgG e IgM negativos, ANCA negativo, anti-B2-glicoproteína IgG, IgA e IgM negativos e índice ACL 1.4, con lo que se descarta síndrome antifosfolípidos. Se realiza laparotomía exploradora en la que sólo se encuentra líquido libre en cavidad de características citrinas. Persiste inestabilidad hemodinámica a su regreso de quirófano, continúa con apoyo ventilatorio, por sospecha de SCT se inicia tratamiento con meropenem a 20 mg/kg/dosis y clindamicina a 40 mg/kg/día así como gammaglobulina humana intravenosa a dosis inmunomoduladora (1 g/kg/dosis).

Durante su estancia en la terapia intensiva persisten la fiebre, la falla hematológica (coagulación intravascular diseminada, la cual es tratada con enoxaparina) y la falla renal (que no responde a manejo conservador, por lo que se solicita ultrasonido, el cual descarta trombosis renal y se somete a tratamiento sustitutivo con hemodiálisis). La resonancia magnética de extremidades inferiores revela edema difuso de tejidos blandos superficiales y profundos en pelvis y muslos, con colección en músculos abductores del lado derecho, a considerar hematoma versus absceso (*Figura 4*). Se decide agregar teicoplanina a 6 mg/kg/dosis al esquema de clindamicina y meropenem en día 10. Se corrabora además vasculitis secundaria de pequeños y



Figura 4. Imagen de RM que demuestra edema difuso de tejidos blandos a nivel inguinal.

medianos vasos por necrosis en el segundo ortejo de pie derecho. Se confirma el diagnóstico de SCT secundario a *S. pyogenes* (antiestreptolisin «O» positivas-primeras determinación 450 U Todd y segunda determinación 2,570 U Todd con 10 días de diferencia) con los siguientes criterios diagnósticos: a) insuficiencia renal (creatinina entre 5.9 y 7.2 mg/dL), b) coagulopatía (menos de 100,000/ μ L plaquetas), c) afección hepática (AST 84 UI/L), d) síndrome de insuficiencia respiratoria con hipoxemia, e) erupción eritematosa macular generalizada con posterior descamación y f) necrosis de tejidos blandos.

Después del ingreso, al cabo de 12 días remite la falla renal, a los 13 días se suspende el apoyo aminérgico y a los 14 días se logra extubación exitosa de la paciente.

Evolutiva hacia la mejoría, aún con ortejo necrótico y una biometría hemática con hemoglobina 11.8 g/dL, hematocrito 33.2%, leucocitos 10,900/ μ L, neutrófilos 61%, linfocitos 32%, monocitos 5%, plaquetas 484,000/ μ L, proteína C reactiva de 1.27 mg/dL. Es egresada a domicilio después de 38 días de estancia intrahospitalaria y cumplimiento de esquema antibiótico intravenoso con meropenem por 35 días, teicoplanina por 14 días y clindamicina por 10 días, con receta por ciprofloxacina a 30 mg/kg/día y clínacaricina a 30 mg/kg/día vía oral hasta el desprendimiento del ortejo necrótico. Se solicita RM de control de cadera y extremidades a los dos meses del egreso, la cual evidencia disminución importante del edema de los tejidos blandos superficiales y profundos, aún con cambios inflamatorios en los músculos abductores en el lado derecho. Se reporta desprendimiento espontáneo del ortejo necrótico cinco meses posterior al evento. A la fecha, paciente con recuperación de la actividad física.

DISCUSIÓN

Las infecciones por *S. pyogenes* son conocidas desde siglos atrás, durante el siglo XVII y XVIII se consideraban un azote maligno de la humanidad. Pandemias de infecciones por este microorganismo como sepsis y choque tóxico por escarlatina condicionaron la muerte de miles de pacientes.⁴

Las infecciones relacionadas con este agente representan cerca de 12% de las consultas pediátricas, siendo sus complicaciones graves poco frecuentes. Las manifestaciones clínicas comprenden una amplia variedad que va desde el comportamiento benigno de las infecciones superficiales hasta el incierto pronóstico de las enfermedades profundas e invasivas; el desarrollo de éstas se describen mediante múltiples condiciones relacionadas con el paciente y la patogenia de la bacteria.⁵

En años recientes ha incrementado el reporte de fascitis necrosante o de SCT por *S. pyogenes* en niños. En la mayoría de los casos, las infecciones cutáneas, traumas o procedimientos quirúrgicos menores son los responsables de la invasión estreptocócica con datos de respuesta inflamatoria.⁶

Dicho microorganismo posee mecanismos múltiples de patogenia, el gen *inv+* en cepas M1 facilita su penetración incluso a través de la mucosa intacta.⁷ Existen estudios que han demostrado un incremento en la prevalencia de cepas M1-M3 aisladas en orofaringe relacionado con el aumento de la incidencia de SCT y falla multiorgánica. La proteína M es un factor de virulencia importante que ayuda a la inhibición de la fagocitosis en ausencia de opsonización de anticuerpos, promueve la adherencia a las células epiteliales y ayuda a sobrellevar la inmunidad innata del paciente.⁸ También se ha reportado la intervención de células dendríticas como presentadoras de antígeno ante la respuesta inmunológica del hospedero al *S. pyogenes*. Estas células proveen señales de daño al sistema inmunológico y modulan la diferenciación y activación de linfocitos, mediado por CD40, CD80 y CD86, otras son condicionadas por citocinas y quimioquinas especiales. Este proceso es crucial para el montaje de una respuesta inmunológica innata adecuada contra el patógeno así como para el apropiado desarrollo de células T y B mediado por respuestas adaptativas.⁸⁻¹⁰

El síndrome de choque tóxico se define como choque y falla orgánica múltiple al inicio de una infección estreptocócica o estafilocócica en un paciente con foco infeccioso claro o inespecífico.¹¹ Los primeros casos fueron descritos en la década de

los 80, la mayoría de ellos inmunocompetentes sin antecedentes infecciosos evidentes.²

La invasión del *S. pyogenes* es poco común después de una faringoamigdalitis o escarlatina. En el caso de nuestra paciente se describe fascitis necrosante como causa del SCT, cuyo agente etiológico por frecuencia se sugiere *S. pyogenes*.²

Entre los factores predisponentes identificados en pacientes con SCT se encuentran la infección por virus varicela zóster, el uso de tampones y las lesiones aisladas en piel; con mayor frecuencia en las estaciones de invierno y primavera. La ingesta de AINEs puede enmascarar los signos y síntomas tempranos y retrasar el manejo oportuno (como posiblemente ocurre en este caso), dando paso a la acción de la toxina en los mecanismos de inmunidad del paciente.³

La fisiopatología del síndrome de choque tóxico estreptocócico está comandada por la producción de citocinas secundaria a la infección por *S. pyogenes* que genera una reacción inflamatoria difícil de controlar.^{7,8} La exotoxina pirógena del *S. pyogenes* tiene la habilidad de causar fiebre, suprimir la síntesis de anticuerpos IgM y actuar como superantígeno. Estas toxinas pueden por sí solas estimular las células T y generar una tormenta de citocinas. Entre las citocinas, el factor de necrosis tumoral desempeña un papel central en la generación del choque y la falla multiorgánica.³

La enfermedad tiene tres fases arbitrarias: en la primera fase el paciente presenta pródromos tipo influenza caracterizados por fiebre, escalofríos, mialgias, náusea, vómito (como en este caso) e incluso diarrea; esta fase dura 24-48 horas antes de que el paciente desarrolle hipotensión. Un dolor agonizante del sitio primario de infección (en el caso de la paciente a nivel del muslo y cadera derechos, con extensión a región glútea) es el evento más importante durante el inicio del SCT. La taquicardia, taquipnea y fiebre persistente marcan una evolución a la segunda fase del SCT, en la cual se inicia por lo general el manejo terapéutico agresivo. La tercera fase se caracteriza por un reperativo establecimiento del choque y falla orgánica múltiple (nuestra paciente llega a un hospital pediátrico en esta fase) y los pacientes pueden morir luego de 24-48 horas de hospitalización.^{5,7} El abordaje de laboratorio debe incluir biometría hemática, pruebas de función renal, pruebas de función hepática y tiempos de coagulación para la valoración del daño orgánico, además de la toma de cultivos de faringe, sangre y lesiones en piel, en caso de haber, para el aislamiento del microorganismo (en este caso se

hacen los estudios de laboratorio pertinentes y se documenta la falla orgánica múltiple; si bien no se obtiene aislamiento del microorganismo, se reportan antiestreptolisinas positivas y se documenta necrosis de tejidos blandos). La cuenta leucocitaria puede estar elevada o normal. Debe mantenerse vigilada la creatinina sérica, sobre todo en la segunda fase en la que inicia la hipotensión. La albúmina y el calcio generalmente están bajos al ingreso y sufren un descenso posterior conforme se desarrolla el síndrome de fuga capilar (como en este caso). La CPK sérica está muy elevada en pacientes que presentan fascitis necrosante y mionecrosis (también como en este caso). La trombocitopenia es un signo temprano de coagulación intravascular diseminada. La gasometría arterial revela acidosis metabólica, la cual se desarrolla por lo general en la etapa temprana de la tercera fase. El síndrome de dificultad respiratoria aguda se desarrolla en 55% de los pacientes con SCT que reciben manejo convencional (también presente en este caso).^{11,12}

La penicilina ha sido históricamente el antibiótico de elección para el tratamiento de las infecciones estreptocócicas. A pesar de que el *S. pyogenes* continúa siendo sensible a betalactámicos (desde penicilinas hasta cefalosporinas y carbapenémicos), la respuesta es deficiente a la monoterapia y existe alta morbilidad en infecciones agresivas por este agente.

Un estudio en animales demostró que con un inóculo elevado de bacterias, la penicilina fue menos eficaz en el *S. pyogenes* que la clindamicina, es decir existe menor capacidad de unión de las proteínas capsulares con la penicilina (por el efecto inóculo o efecto Eagle en honor al Dr. Harry Eagle). Esto se explica porque cuando las bacterias se encuentran en una fase de crecimiento estacionario, la tasa de crecimiento disminuye como consecuencia del agotamiento de nutrientes y la acumulación de productos tóxicos, por lo que se iguala la tasa de crecimiento celular con la de muerte celular y la penicilina no es eficaz cuando las bacterias no se encuentran en fase de crecimiento logarítmico o exponencial.¹³

Además, se ha demostrado que la clindamicina no se ve afectada por el tamaño del inóculo, es un potente supresor de la síntesis de toxina, facilita la fagocitosis de la bacteria inhibiendo la síntesis de la proteína M, tiene un efecto más prolongado que los betalactámicos y un efecto protector en los lisosomas.⁵

Por lo anterior, para el tratamiento de infecciones invasivas por *S. pyogenes* se recomienda el uso

combinado de clindamicina —que inhibe la síntesis de proteínas a nivel de la subunidad 50s ribosomal, evitando así la formación de uniones peptídicas—, más penicilina o ceftriaxona —que inhibe la síntesis de la pared celular. Por ello, en este caso se emplea de forma empírica inicial el betalactámico (carbapenémico ante la gravedad del cuadro) más clindamicina, con evolución favorable.

CONCLUSIÓN

El SCT es una patología de inicio agudo caracterizada por hipotensión, falla multiorgánica e incluso la muerte. Es ocasionada por superantígenos de *S. pyogenes* y con menor frecuencia de *S. aureus*. Los distintos cuadros clínicos que lo originan pueden no ser evidentes de partida; sin embargo, lo habitual es que se presenten secundarios a una varicela con sobreinfección piógena a nivel de piel y tejidos blandos (como celulitis o fascitis necrosante). Una sospecha clínica temprana y un tratamiento combinado oportuno son fundamentales para reducir las complicaciones y mortalidad asociadas.

REFERENCIAS

1. Sanderson-Smith M, De Oliveira DM, Guglielmini J, McMillan DJ, Vu T, Holien JK et al. A systematic and functional classification of *Streptococcus pyogenes* that serves as a new tool for molecular typing and vaccine development. *J Infect Dis.* 2014; 210 (8): 1325-1338.
2. Filleron A, Jezierski E, Michon AL, Rodière M, Marchandin H. Current insights in invasive group A streptococcal infections in pediatrics. *Eur J Pediatr.* 2012; 171 (11): 1589-1598.
3. Larru B, Gerber JS. Cutaneous bacterial infections caused by *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* in infants and children. *Pediatr Clin North Am.* 2014; 61 (2): 457-478.
4. Zachariadou L, Stathi A, Tassios PT, Pangalis A, Legakis NJ, Papaparaskas J et al. Differences in the epidemiology between paediatric and adult invasive *Streptococcus pyogenes* infections. *Epidemiol Infect.* 2014; 142 (3): 512-519.
5. Loof TG, Rohde M, Chhatwal GS, Jung S, Medina E. The contribution of dendritic cells to host defenses against *Streptococcus pyogenes*. *J Infect Dis.* 2007; 196 (12): 1794-1803.
6. Johansson L, Norrby-Teglund A. Immunopathogenesis of streptococcal deep tissue infections. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013; 368: 173-188.
7. Medina E, Goldmann O, Toppel AW, Chhatwal GS. Survival of *Streptococcus pyogenes* within host phagocytic cells: a pathogenic mechanism for persistence and systemic invasion. *J Infect Dis.* 2003; 187 (4): 597-603.
8. Cole JN, Barnett TC, Nizet V, Walker MJ. Molecular insight into invasive group A streptococcal disease. *Nat Rev Microbiol.* 2011; 9 (10): 724-736.

9. Ramachandran G, Tulapurkar ME, Harris KM, Arad G, Shirvan A, Shemesh R et al. A peptide antagonist of CD28 signaling attenuates toxic shock and necrotizing soft-tissue infection induced by *Streptococcus pyogenes*. *J Infect Dis.* 2013; 207 (12): 1869-1877.
10. Steer AC, Lamagni T, Curtis N, Carapetis JR. Invasive group a streptococcal disease: epidemiology, pathogenesis and management. *Drugs.* 2012; 72 (9): 1213-1227.
11. Low DE. Toxic shock syndrome: major advances in pathogenesis, but not treatment. *Crit Care Clin.* 2013; 29 (3): 651-675.
12. Lithgow A, Duke T, Steer A, Smeesters PR. Severe group A streptococcal infections in a paediatric intensive care unit. *J Paediatr Child Health.* 2014; 50 (9): 687-692.
13. Zimbelman J, Palmer A, Todd J. Failure of beta-lactam antibiotics (eagle effect) and superiority of clindamycin in the treatment of invasive *Streptococcus pyogenes* infections. *Pediatric Research.* 1998; 43: 161-161.

Correspondencia:

Dr. Napoleón González Saldaña

E-mail: drnagosal@hotmail.com