

## Choque tóxico estreptocócico en una niña que fallece por trombo intracardiaco

Arturo Gerardo Garza Alatorre,\* Rogelio Rodríguez Bonito,\*\* Jesús Alberto López Espinoza,\*\*\* Claudia Rivera Posada,\*\*\* José Luis Navarro Vargas\*\*\*\*

### RESUMEN

El Síndrome de choque tóxico estreptocócico (SCTE) es debido a exotoxinas pirogénicas del estreptococo del grupo A (EGA). Se asocia a infecciones de la piel, tejidos blandos, e inclusive puede presentarse posterior a infecciones de las vías aéreas superiores. Su cuadro clínico es inespecífico y rápidamente progresivo. Hay asociación de embolismo pulmonar séptico con la flebitis supurativa, presencia de hipotensión, inmovilidad, colocación de catéteres femorales, entre otras cosas. Sin embargo, en la literatura hay poca información en donde se asocie SCTE y trombosis intracardiaca. Presentamos el caso de una paciente preescolar de 5 años de edad con SCTE, la cual falleció por un trombo intracardiaco.

**Palabras clave:** Exotoxinas pirogénicas, síndrome de choque tóxico estreptocócico, trombo intracardiaco.

### SUMMARY

*The streptococcal toxic shock syndrome is mediated by pyrogenic exotoxins from group A streptococci. It is associated with infections in the skin, soft-tissues, or even the presence of an upper airway infection. The clinical presentation is nonspecific and rapidly progressive. Septic pulmonary embolism is associated with suppurative phlebitis, hypotension, femoral catheters or unmobilized patients. None the less there is very little information reported in medical literature associating STSS and intracardiac thrombus formation. We present a case of a 5-year-old child with STSS who died from an intracardiac thrombus.*

**Key words:** Exotoxins, streptococcal toxic shock syndrome, intracardiac thrombus.

Se presenta el caso de una niña que presentó un síndrome de choque tóxico por exotoxinas del estreptococo grupo A que falleció por trombosis intracardiaca.

### CASO CLÍNICO

Se trata de una preescolar de 5 años de edad, sin antecedentes de importancia, que inició su padecimiento una semana antes con fiebre de 40°C. Se le diagnosticó faringitis y otitis media derecha, por lo que fue tratada con amoxicilina y diclofenaco sódico. Cuatro días después presentó vómito de contenido alimentario e hiporexia, y el día de su ingreso al hospital se agregó tos productiva.

Presentaba a la exploración física pulso 95x', frecuencia respiratoria 21x', temperatura 37.8°C, T/A 105/60 mmHg. Además tenía datos de deshidratación leve, edema en la rodilla izquierda, y disminución de los movimientos activos y pasivos del miembro superior derecho. Los estudios de ingreso: biometría hemática (BHC), tiempos de coagulación y química sanguínea (QS) normales; pruebas de funcionamiento hepático (PFH) (TGO: 76, TGP: 135, F.Alc: 383, BT: 2.6, BD: 2.03, CPK: 192, GGT: 355). Radiografía de tórax, articulación de rodilla izquierda y hombro derecho normales.

Durante las primeras 10 horas de estancia presentó flogosis del hombro derecho (hiperemia, aumento de temperatura local, y posteriormente edema de toda la extremidad); luego coloración marmórea, temperatura de 39°C, taquipnea de 54x', taquicardia de 167x', hipotensión arterial de 90/48 mmHg; la piel de ambas extremidades inferiores marmórea y fría, llenado capilar mayor de 5 segundos, petequias en miembros inferiores, ausencia de pulsos periféricos, y con pulsos centrales débiles. Datos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y choque séptico descompensado. Los resultados de labo-

\* Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.

\*\* Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal.

\*\*\* Residente de Terapia Intensiva Pediátrica.

\*\*\*\* Residente de Pediatría.

Servicios de Terapia Intensiva, Pediatría y Neonatal. Hospital Universitario "Dr. José E. González" Monterrey NL, México

ratorio previos a su traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP): BHC con bandemia y trombocitopenia (7,100 leucocitos, 30% linfocitos, 69% neutrófilos, 30% bandas, 57,800 plaquetas, 10.9 Hb, 32% Hcto); tiempos de coagulación prolongados (TP: 16.8/10.1; TTP: 59.5/27.2); PFH anormal (TGO: 185, TGP: 99, Falc: 307, BT: 2.1, BD: 2.1, DHL: 274, CPK: 2557, GGT: 269, ProtT: 5.6, Alb: 2.3, Amil: 19); electrolitos séricos(ES) con hiponatremia e hipokalemia (Na: 131, K: 6.3, Cl: 104, Ca: 9.7); QS con retención de azoados (NU: 36, Creat: 1.9, Gluc: 126).

Se le colocó intubación endotraqueal y ventilación mecánica intermitente, manejándose con soluciones cristaloides, infusión de dopamina y amrinona; además antibióticos (vancomicina y ceftazidima); sin embargo cae en paro cardiorrespiratorio después de 45 minutos de estancia en la unidad, sin ser revertido con las maniobras de resucitación.

Antes de fallecer se enviaron muestras para hemocultivo, cultivo de secreción bronquial, urocultivo y cultivo de líquido cefalorraquídeo; informándose solamente el hemocultivo positivo a *Streptococo pyogenes* del grupo A, sensible a vancomicina; el resto de los cultivos fueron negativos. Los hallazgos de autopsia mostraron:

1) Trombo intracardiaco que ocupaba el ventrículo y la aurícula derecha que ocluía la válvula tricúspide (*Figuras 1 y 2*). 2) Trombos sépticos en el pulmón, el colon, el cerebro y las meninges. 3) Necrosis tubular aguda. 4) Atrofia del tejido linfoide. 5) Hepatitis portal.

Con los resultados y con base en la definición propuesta para el SCTE (modificado de los Centros para Prevención y Control de Enfermedades "The Working Group on Severe Streptococcal Infection" JAMA 1993; 269: 390-391) se llegó a este diagnóstico (*Cuadro 1*).

## REVISIÓN DEL TEMA

Las infecciones invasivas con el streptococo del grupo A (EGA) han resurgido desde 1980 como un problema de salud pública global y pueden asociarse con el síndrome de choque tóxico estreptocócico (SCTE).<sup>1,2,4</sup> Las cepas aisladas han sido predominantemente M tipo 1 y 3, que producen exotoxinas pirogénicas A, B o C y la proteína M.<sup>5,7,32</sup> La infección invasiva por EGA ocurre en 1.9 casos por cada 100,000 niños por año, en los cuales el SCTE ocurre en 7% , con una incidencia de 0.08 casos por 100,000 niños por año.<sup>10,17,33</sup> Los factores de riesgo para esta infección son: varicela, VIH, diabetes mellitus y enfermedades cardíacas o pulmonares crónicas. La vía de entrada es la piel, las mucosas, o los tejidos blandos; en ocasiones puede presentarse después de a infecciones de las vías aéreas superiores.<sup>8,9,13,26,27,29</sup> El cuadro clínico es inespecífico y rápidamente progresivo, con fiebre, hi-



**Figura 1.** Pieza anatómica; corte longitudinal del corazón que muestra aurícula y ventrículo derechos, y un trombo serpiginoso que ocluye válvula tricúspide.



**Figura 2.** Pieza anatómica; vista superior del corazón que muestra aurícula derecha y en su interior un trombo no adherido a sus paredes.

potensión, compromiso renal, coagulopatía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, exantema descamativo, destrucción tisular local y dolor desproporcionado, los hallazgos físicos, sugiriendo involucramiento de tejidos profundos, además de una aparente celulitis.<sup>4,6,25,28,30,34</sup>

En el SCTE hay asociación de embolismo pulmonar séptico con la flebitis supurativa pero es muy raro.<sup>14,19</sup> Tanto las líneas intravasculares, la inflamación, la hipovolemia y la inmovilidad pueden causar trombosis.<sup>18,20</sup> La tromboembolia cardíaca del lado derecho suele acontecer con una alta mortalidad, sobre todo cuando son trombos tipo A.<sup>21,23,24</sup>

El tratamiento es con antibióticos (clindamicina, penicilina G), gammaglobulina hiperinmune, soporte vasopresor inotrópico, e incluso péptidos antagonistas, manipulación de citoquinas y ECMO.<sup>7,11,12,15,16,31</sup>

La tromboembolia puede manejarse con embolectomía quirúrgica o trombólisis, sin haber claro beneficio de un procedimiento sobre el otro.<sup>22,23</sup> La mortalidad global es de 20%, pero en los niños varía desde 40% al 70%.<sup>3,6,7</sup>

## DISCUSIÓN DEL CASO

Hay cuatro enfermedades infecciosas con tasa de mortalidad elevada: la fiebre manchada de las Montañas Rocallosas, el Síndrome de choque tóxico estafilocócico, la enfermedad por meningococo, y el síndrome de choque tóxico estreptocócico. Este último asociado al estreptococo del grupo A; ésta puede ser grave identificándose con un foco de infección local, o sin él.

El aumento de esta infección, observado en años recientes, se debe a un cambio en la virulencia del estreptococo y a la reaparición de cepas productoras de exotoxinas pirogénicas (spEA en 50%, spEC en 90%, y spEB en 100% de los casos, tanto tipo M o T), que dan lugar a una reacción de superantígeno. Se le considera superantígeno pues no interactúa con las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, ni con el receptor celular T en la forma que ordinariamente lo hacen los antígenos.

Hay inducción de citoquinas endógenas, biológicamente muy potentes, principalmente FNT $\beta$ , Interferón gamma, Interleucina 1 $\beta$  y 6; además ocurre la amplificación de la respuesta inflamatoria al estimularse más de un 10% del CD4, CD8 de los linfocitos, los leucocitos polimorfonucleares,

(PMN) los macrófagos tisulares, los monocitos, las plaquetas y las células endoteliales que provocan una cascada de otros mediadores biológicamente activos incluyendo factor activador de las plaquetas y el óxido nítrico.

Esta activación y amplificación de la cascada también da lugar a la elaboración de citoquinas antiinflamatorias contrarreguladoras, como el factor transformador de crecimiento beta, e inhibidores solubles de citoquinas como el antagonista del receptor IL-1 (IL-1ra).

Cuando el estímulo inflamatorio es particularmente intenso, el efecto en el sistema cardiovascular puede dominar la presentación clínica del choque séptico.

El tromboembolismo es una complicación frecuente en pediatría y su incidencia parece ir en aumento. Los factores de riesgo, entre otros, son enfermedades cardíacas, como las cardiomiopatías, las prótesis vasculares cardíacas, las trombosis de las venas renales, el síndrome nefrótico, la leucemia linfoblástica aguda, entre otros. Además, las anomalías vasculares que resultan de la inserción de una línea intravascular, el trauma y la inflamación, pueden contribuir a la formación de trombos, como también influyen la hipovolemia, la hiperviscosidad y la inmovilidad prolongada. Se ha informado en niños con catéteres femorales, trombosis hasta en 35% de los casos, siendo factores de riesgo, que los niños sean pequeños, con hematócrito elevado, hipotensión, aumento de la coagulabilidad y uso de alimentación parenteral total.

Los trombos y émbolos se dividen en: tipo A móvil y serpinginoso, coágulo que es probablemente originado de una vena profunda y luego movilizado; y el tipo B, coágulo inmóvil, morfológicamente similar a los forma-

**Cuadro 1.** Criterios propuestos para el SCTE (modificado de los Centros para Prevención y Control de Enfermedades "The Working Group on Severe Streptococcal Infection" JAMA 1993; 269: 390-391 ):

1. Aislamiento del estreptococo del grupo A:
  - A. De un sitio normalmente estéril (p.ej. sangre, líquido peritoneal, biopsia tisular, herida quirúrgica, etc.).
  - B. De un sitio no estéril (p.ej. fauces, lesiones cutáneas superficiales, etc.).
2. Signos clínicos de gravedad:
  - A. Hipotensión menor del percentil 5 en los niños, y
  - B. Dos o más de los siguientes:
    - Deterioro renal; creatinina mayor o igual al doble del límite superior de lo normal para la edad del niño.
    - Coagulopatía: plaquetas  $\leq 100,000/\text{mm}^3$  o CID.
    - Compromiso hepático: concentración sérica de TGO, TGP, BT superior o igual al doble del límite superior de lo normal para la edad.
    - Síndrome de dificultad respiratoria aguda.
    - Una erupción macular eritematosa generalizada que pueda descamarse.
    - Necrosis del tejido blando incluida la fascitis necrotizante o una miositis o gangrena.

Toda enfermedad que satisfaga los criterios 1 A y 2 (A y B) puede considerarse como CASO DEFINIDO; una enfermedad que cumpla los criterios 1 B y 2 (A y B), es un CASO PROBABLE, si no se identifica la etiología.

dos del lado izquierdo del corazón que pueden representar trombosis intracardiaca.

El primer objetivo en el tratamiento de la disfunción intracardiaca en el choque séptico es asegurar la adecuada perfusión de los órganos, y la entrega de oxígeno mediante la restitución de líquidos y soporte vasopresor o inotrópico. La clindamicina disminuye la producción de superantígenos, por lo que es recomendable además de la penicilina G, que es el fármaco de elección para el tratamiento de una infección invasora grave del SGA. El empleo de inmunoglobulina intravenosa para neutralizar los superantígenos puede beneficiar al paciente si se administra con los antibióticos apropiados.

Se ignora si la infección invasora grave puede prevenirse con la terapéutica antibacteriana ofrecida de manera temprana. También se utilizan péptidos antagonistas que compiten con los superantígenos para bloquear las células inmunes, inhibiendo su actividad.

En cuanto al tromboembolismo, la forma principal de tratamiento incluye embolectomía quirúrgica y trombólisis, pero no hay un beneficio claro de una sobre la otra.

Los contactos domésticos de los pacientes con SCTE corren un riesgo mayor de desarrollar una enfermedad invasora grave, sin embargo aún no puede dar recomendaciones para la quimioprofilaxis de estos contactos domésticos.

Con respecto a la mortalidad, la presencia de enfermedad pulmonar crónica, como el asma, se asocia a una mayor tasa, así como el antecedente de varicela. Por esa razón la vacuna de la varicela puede prevenir, potencialmente, más del 15% de todas las enfermedades invasoras del estreptococo. También se informa una mayor mortalidad cuando existen lesiones necrotizantes asociadas a leucopenia, trombocitopenia o anemia.

Es importante que el médico general, el pediatra y el intensivista pediatra tengan presente este diagnóstico pues, como se ha visto, la tasa de mortalidad por este problema es muy alta.

Considerando su cuadro clínico, que es inespecífico y rápidamente progresivo, actuar precozmente es de vital importancia.

#### REFERENCIAS

1. Stevens DL. The flesh-eating bacterium: what's next? *J Infect Dis* 1999; 179(2): S366-74.
2. Stevens DL. Streptococcal toxic-shock syndrome: spectrum of disease, pathogenesis, and new concepts in treatment. *Emerg Infect Dis* 1995; 1: 69-78.
3. Drage LA. Life-threatening rashes: dermatological signs of four infectious diseases. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 68-72.
4. Wolf JE., Rabinowitz L.G. Streptococcal toxic shock-like syndrome. *Arch Dermatol* 1995; 131: 73-7.
5. Davies HD, Matlow A, Sariver SR. Apparcrit lower rates Streptococcal toxic shock syndrome and lower mortality in children with invasive group A streptococcal infections compared with adults. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 49-56.
6. Hauser A.R. Another toxic shock syndrome. Streptococcal infection is even more dangerous than the staphylococcal form. *Postgrad Med* 1998; 104: 31-44-4.
7. Norrby SR. Norrby-Teglund A. Infections due to group A *Streptococcus*, new concepts and potential treatment strategies. *Ann Acad Med Singapore* 1997; 26: 691-3.
8. Krause R. Microbial factors in disease emergence illustrated by streptococcal toxic shock syndrome. *FEMS Imm Med Microbiol* 1997; 18: 227-32.
9. A household cluster of fulminate group A *Streptococcus pneumoniae* associated with toxic shock syndrome-Quebec. *Can Commun Dis Rep* 1996; 22: 41-3.
10. Ahmed S, Avoub EM. Severe, invasive group A streptococcal disease and toxic shock. *Pediatr Ann May* 1998; 27(5): 287-92.
11. Perez CM, Kubak BM, Cryer HG. Adjunctive treatment of streptococcal toxic shock syndrome using intravenous immunoglobulin. *Am J. Med* 1997; 102: 111-3.
12. Lobe TE. Neonatal shock. *Curr Opin Pediatr* 1994; 6: 348-52.
13. Navazesh M, Mulligan R, Sobel S. Toxic shock and Domain syndromes in a dental patient. *Spec Care Dentist* 1994; 14: 246-51.
14. Bemaldo de Quiros JC, Moreno S, Cercenado E. Group A streptococcal bacteremia, A 10-year prospective study. *Medicine* 1997; 76: 238-48.
15. Anand Kurnar, Cameron Haery, Joseph E Parrillo. Myocardial dysfunction in septic shock. *Critical Care Clin* 2000; 16: 140-3.
16. Jason Bannan, Kurnar Visvanathan, John B. Zabriskie. Structure and function of streptococcal and staphylococcal superantigens in septic shock. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13: 387-96.
17. Kevin B, Laupland H. Dele Davies; Donald E. Low. Invasive group A streptococcal. Disease in Children and Association With Varicella-Zoster Virus Infection. *Pediatrics* 2000; 105: 160-69.
18. Bergmann JF, Elkharrat D. Prevention of venous thromboembolic risk in non-surgical patients. *Haemostasis* 1996; 26(2): 16-23.
19. Sutor AH. Uhl M. Diagnosis of thromboembolic disease during infancy and childhood. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 237-46.
20. Mark C. Rogers. *Pediatric Intensive Care Textbook*. third ed, 1996.
21. Garg RK, Gheorghiade m, Jafri SM. Antiplatelet and anticoagulant therapy in the prevention of thromboembolic in chronic heart failure. *Progr Cardio Dis* 1998; 41: 225-36.
22. Waller BF, Rohr TM, McLaughlin T. Intracardiac thrombi: frequency, location, aetiology, and complication: a morphologic review-Part V. *Clin Cardiol* 1995; 18: 731-4.
23. Thompson CA, Skelton TN. Thromboembolism in the right side of the heart. *South Med Journal* 1999; 92(8): 826-30.
24. Lip GY. Intracardiac thrombus formation in cardiac impairment: the role of anticoagulant therapy. *Postgrad Med Journal* Dec 1996; 72(854): 731-8.
25. Neal A Halsey, Georges Peter. *Red Book, Enfermedades Infecciosas en Pediatría* 24 Edición, Agosto 1999; 3: 229-241.
26. Gonzalez Ruiz A, Ridgway GL, Cohen SL. Varicella gangrenous with toxic shock-like syndrome due to group A *Streptococcus* infection in adult. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1058-1060.
27. Mazrou AM. Streptococcal. toxic shock-like syndrome: case report and review of the literature. *Ann Trop Paediatr* 1994; 14: 145-8.
28. Gardam MA, Low DE, Saginur R. Group B streptococcal fasciitis and streptococcal toxic shock-like syndrome in adults. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1704-8.
29. Kouwabumpat D. Varicella complicated by group A streptococcal sepsis and osteonecrosis. *Pediatrics* 1999; 104: 211-15.
30. Nields H. Streptococcal toxic shock syndrome presenting as suspected child abuse. *Am J Foren Med Pathol* 1998; 19: 93-7.

31. Laupland EB. Invasive group A streptococcal disease in the Netherlands; evidence for a protective role of anti-exotoxin A antibodies. *J Infect Dis* 2000; 181: 631-8.
32. Eriksson BK. Invasive group A streptococcal infections; TIM1 isolates expressing pyrogenic exotoxins A and B in combination with selective lack of toxin neutralizing antibodies are associated with increased risk of streptococcal toxic shock syndrome. *J Infect Dis* 1995; 180: 410-8.
33. Eriksson BK. Epidemiological and clinical aspects of invasive group A streptococcal infections and the streptococcal toxic syndrome. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 428-36.
34. Zurawski CA. Invasive disease due to group A beta haemolytic streptococci continued occurrence in children in North Carolina. *South Med J* 1998; 91: 333-7.

Correspondencia:  
Dr. Arturo Gerardo Garza Alatorre  
Neonatología  
Hospital Universitario  
Madero y Gonzalitos S/N  
Col. Mitras Centro  
Monterrey, N.L. C.P. 64460.