Síndrome de shock tóxico neonatal por *Streptococcus pyogenes*. Reporte de caso y revisión de la literatura

Manuel Díaz A.

Neonatal toxic shock syndrome due to *Streptococcus pyogenes*. Case report and literature review

The clinical history of a newborn child who died from toxic shock syndrome (TSS) due to group A *Streptococcus* (GAS) was summarized. Literature was reviewed by searching different databases and other sources. Previous to our patient, there were 6 neonatal patients with TSS due to GAS published with the clinical description of the cases and three others without detailed information. In conclusion, nowadays, infection due to GAS is not a frequent devastating disease during the neonatal period, but when it is present it can cause TSS with high lethality.

Key words: *Streptococcus pyogenes*, meningitis, newborns, toxic shock syndrome.

Palabras claves: *Streptococcus pyogenes*, meningitis, recién nacidos, síndrome de shock tóxico.

Hospital Pediátrico
Universitario Juan M. Márquez
Ciudad de la Habana, Cuba
Servicio de Neonatología.

Recibido: 29 de abril de 2007

Aceptado: 1 de octubre de 2007

Correspondencia a:

Manuel Díaz Álvarez
mfdiaz@infomed.sld.cu

Introducción

Streptococcus pyogenes o β -hemolítico del grupo A de la clasificación de Lancefield, fue un problema en los comienzos del siglo pasado¹, ya que era común en las infecciones puerperales y del recién nacido (RN), pero luego declinó su incidencia y, en la actualidad, es una infección poco frecuente en el período neonatal¹.

La infección grave por *S. pyogenes* se ha dividido en tres formas clínicas: síndrome de shock tóxico (SST), caracterizado por hipotensión y falla multiorgánica; fascitis necrosante, en la cual hay una necrosis local extensa de los tejidos blandos subcutáneos; y la enfermedad invasora, donde *S. pyogenes* se aísla de sitios del cuerpo normalmente estériles².

El SST es provocado por la exotoxina pirogénica de *S. pyogenes*, que actúa como un superantígeno, siendo capaz de estimular el sistema inmune por vía de la activación y proliferación de los linfocitos T, e inducir una cascada de citoquinas proinflamatorias que llevan al desarrollo del shock³. Esta entidad clínica se ha reportado muy esporádicamente en neonatos⁴⁻¹⁰.

El paciente que se presenta tiene la novedad de ser el primer caso neonatal de SST por *S. pyogenes* que se publica en la literatura cubana e hispana en general.

Caso clínico

Un RN de 21 días de edad, de raza negra y sexo masculino, consultó de urgencia por fiebre hasta 38,5°C,

rechazo al pecho y manifestaciones catarrales respiratorias. Los antecedentes del embarazo y el parto -ocurrido a las 39 semanas de gestación- eran normales; el puntaje de Apgar fue 9-9 y pesó al nacer 2.880 g. Egresó del hospital con lactancia materna exclusiva.

Al examen físico de reingreso se constató buena vitalidad y coloración, pesaba 3.580 g, tenía escasa rinorrea serosa y sin otros hallazgos significativos. En la evaluación para pesquisa de sepsis se estableció: leucocitos de 8.500/mm³ (PMN 68%), VHS 26 mm/h, examen de orina normal, examen citoquímico del LCR con 6 leucocitos/mm³, 86 hematíes /mm³, proteína 60 mg/dl y glucosa 26 mg/dl; radiografía de tórax sin alteraciones pleuro-pulmonares. Por sus buenas condiciones clínicas y exámenes de laboratorio dentro de rangos normales, se ingresó sin tratamiento antimicrobiano.

Al segundo día reapareció la fiebre, hasta 38,0 °C y se informó un resultado positivo en el urocultivo, (más tarde, se identificó una *Serratia* sp), por lo que se inició tratamiento con gentamicina (7 mg/kg/día) ev. El cultivo del LCR fue negativo. Entre el tercer y cuarto día apareció deterioro de su condición clínica, con quejido, rechazo de la lactancia materna, adinamia e hiporreflexia, somnolencia con irritabilidad, distensión abdominal y vómitos, signos de dificultad respiratoria, palidez, cianosis distal, taquicardia, oligoanuria y signos de hipoperfusión tisular, con un aspecto tóxico-infeccioso, presentando convulsiones y bregma normotenso. Reevaluado con exámenes de laboratorio, se encontró: leucocitos 12.300/mm³ (PMN 34% con pre-

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes neonatales con síndrome de shock tóxico por *Streptococcus pyogenes* reportados en la literatura

Fecha y referencia	Edad de presentación (días)/sexo	Peso(g)/Edad gestacional (sem)	Morbilidad materna	Cultivos positivos (madre)	Cultivos positivos (RN)	Antimicrobianos empleados	Serotipo	Forma clínica y focos de infección	Evolución y pronóstico
2007 (caso nuestro)	21/M	2.880/39	No	No	Sangre	Penicilina-gentamicina, ceftriaxona	¿?	Meningitis bacteriemia SST	Fallecido
1994 ^{(4)*}	21/M	560/28	No	No	Sangre y faríngeo	Penicilina	M1T1	Bacteriemia celulitis necrosante SST	Fallecido
1995 ⁽⁵⁾	1/M	¿?/35	Corio-amnionitis	Placenta, cordón, cérvix y líquido amniótico	Sangre y líquido de bula	Ampicilina-netilmicina, penicilina	M1T1	Celulitis SST	Vivo
1979-1998 ⁽⁶⁾	1/M	3.775/39	Sepsis puerperal SST	Positivo sin especificar el sitio	Sangre, umbilical, piel y NF	Penicilina-clindamicina	M1T1	Bacteriemia SST	Fallecido
1979-1998 ⁽⁶⁾	1/M	3.680/40	Sepsis puerperal	Positivo sin especificar el sitio	Sangre, NF, oído, piel y umbilical	Penicilina-clindamicina	M12T12	Bacteriemia SST	Vivo
2006 ⁽⁷⁾	32/F	3.560/RNT	Fiebre postparto, faringitis	Vaginal	Tejido de esfcelos	Penicilina-gentamicina	M11, Tnt	Fascitis necrosante Sepsis SST	Vivo
2006 ⁽⁸⁾	13/M	¿?	¿?	¿?	Sangre	¿?	¿?	Bacteriemia SST	Fallecido

RNT: recién nacido a término, NF: Nasofaríngeo, SST: Síndrome de *shock* tóxico, ¿?: No se tiene el dato, nt: no tipificable. *Infección nosocomial

sencia de granulaciones tóxicas), VHS 16 mm/h, plaquetas de 110.000/mm³, gasometría con acidosis metabólica; examen de orina normal, en la radiografía de tórax aparecieron imágenes compatibles con síndrome de dificultad respiratoria del adulto. El paciente fue apoyado con cuidados intensivos: reposición de volumen, inotrópicos, ventilación mecánica, inmunomoduladores (inmunoglobulina IV y corticosteroides) y recibió fenobarbital. Se indicó penicilina G sódica (200.000 U/kg/día) ev al conocerse resultado del hemocultivo de ingreso positivo a *S. pyogenes*. A las 48 horas de iniciado el tratamiento antimicrobiano se repitió la punción lumbar y se informó el examen citoquímico del LCR con 47 leucocitos/mm³, 2.304 hematíes/mm³, proteína 87 mg/dl y glucosa 18 mg/dl. El cultivo del LCR de la segunda punción lumbar resultó negativo.

En los días posteriores, el paciente presentó un deterioro clínico progresivo con aparición de convulsiones, por lo que se incrementó la dosis de anticonvulsivantes, cayó en coma profundo, con midriasis y respuesta pupilar débil, postura de descerebración y bregma tenso. En el ultrasonido cerebral se apreciaba una hemorragia periventricular e intraventricular. Se inició tratamiento para la hipertensión intracraneal y se cambió los antimicrobianos iniciales por ceftriaxona

(130 mg/kg/día) ev. Sin embargo, el RN falleció. En la necropsia se comprobaron signos de meningitis con hemorragias y daño cerebral grave, signos de *shock* séptico y pulmones compatibles con el síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

Discusión

El paciente que relatamos es el primer caso neonatal reportado en la literatura cubana e hispana que reúne los criterios clínicos de un SST por *S. pyogenes* en neonatos, de acuerdo con la definición establecida por el Comité en Enfermedades Infecciosas para las Infecciones Invasoras Graves por *S. pyogenes*¹¹; esto es, aislado de *S. pyogenes* a partir de un sitio normalmente estéril (usualmente sangre o LCR); un cuadro clínico de *shock*, con necesidad de aportes de volumen y de inotrópicos; más falla multiorgánica, con al menos dos problemas presentes que involucraron clínicamente un SDRA en el RN y la afectación renal con oligoanuria, todo lo cual se comprueba en la necropsia, donde se verificó una necrosis cerebral, junto al compromiso pulmonar y hepato-renal como lo más significativo.

El presente caso es relevante por tratarse de un SST en el curso de una infección por *S. pyogenes* en

neonatos, un evento muy poco frecuente, aunque se han publicado algunos casos en la literatura internacional. En la revisión de Miyairi y cols¹², de infección invasora por *S. pyogenes*, que abarcó la literatura médica en lengua inglesa desde 1966, se presentan 39 RNs con esta infección, algunos de los cuales cursaron con SST, pero no se puede definir cuáles fueron los casos específicos que presentaron este cuadro. Además de esto, la definición operacional de este síndrome se estableció hace pocos años, después de la primera descripción por Cone y cols, en 1987¹³, por lo que algunos pacientes publicados anteriormente pudieron no haber sido reconocidos como SST.

Al revisar la literatura científica acerca de las infecciones invasoras causadas por *S. pyogenes*, pudimos identificar seis RN con información detallada acerca de sus características clínicas de presentación y evolución, y que tuvieron SST en el curso de una infección invasora por *S. pyogenes*; ninguno de ellos presentó meningitis (Tabla 1). En un paciente con dos semanas de edad reportado por Belani¹⁴, con bacteriemia y celulitis, se recuperó una cepa de *S. pyogenes* productora de exotoxina A y B, las que son reconocidas como potentes estimuladoras e inductoras de *shock*, pero la información aportada del paciente no refleja que presentara los criterios de SST. En otros artículos publicados, en los que no se ofrece información en particular de los casos, se pudo identificar un RN fallecido que cursó con meningitis y SST por *S. pyogenes*⁹, más dos neonatos con SST (uno fallecido al nacer y otro egresado vivo), en los que se señala que experimentarían una infección invasora por *S. pyogenes*, sin precisar qué tipo de infección presentaban¹⁰.

Definitivamente, son pocos los RNs afectados de infección invasora por *S. pyogenes* y SST, reportados en la literatura pues, contabilizando nuestro caso, suman 10 pacientes, de los cuales sólo dos—incluido el nuestro—presentaron SST en el curso de una sepsis con un foco secundario meníngeo. Nuestro paciente tiene la particularidad de que, en un inicio tuvo un LCR negativo, pero, posteriormente, a partir de una bacteriemia por *S. pyogenes* detectada en el hemocultivo de ingreso, alcanzó al SNC, desencadenándose, coincidentemente, el SST.

Es notable que en cuatro pacientes, de los cinco de quienes se ofrece información, las cepas aisladas eran de los serotipos M1 y M12, las cuales se han vinculado a la ocurrencia de SST³.

El SST se presenta en el curso de una infección invasora por *S. pyogenes*, en sus diversas formas clínicas, tanto sistémicas como focales^{10,15-16}. En el RN

puede manifestarse como una infección de inicio temprano (≤ 4 días), o tardía (> 4 días). El mecanismo de adquisición de la infección de inicio temprano es por transmisión vertical, relacionada a eventos perinatales tales como sepsis puerperal y corioamnionitis, mientras que la infección de inicio tardío se transmite en forma horizontal, siendo, habitualmente, puerta de entrada la piel y las mucosas, que han sido vulneradas facilitando la aparición de una infección focal. Estas características se ven reflejadas en los pacientes descritos en la Tabla 1.

Penicilina sigue siendo el antimicrobiano de elección para tratar los pacientes, aún en las infecciones graves, pues no se reporta hasta la actualidad resistencia *in vitro* a ella. Se recomienda adicionar clindamicina a penicilina en los estadios iniciales de la infección grave por *S. pyogenes*, pues esta lincosamida tiene, en teoría, la capacidad de reducir la producción de toxina estreptocócica, potenciar la fagocitosis y alcanzar elevada concentración tisular¹⁷. La inmunoglobulina intravenosa se ha utilizado como terapia inmunomoduladora del *shock* con resultados favorables^{5,18}. Aun así, la evolución fatal en un paciente con SST por *S. pyogenes* es un evento muy probable, dada la gravedad de esta condición clínica. En los 10 pacientes que se presentan, seis fallecieron. La presencia de SST en la infección invasora por *S. pyogenes* es un factor de riesgo y se asocia, significativamente, con alta letalidad^{9,19-20}.

Concluimos que, al considerar todas las publicaciones citadas, aunque en la actualidad las infecciones invasoras causadas por *S. pyogenes* no son ya un problema frecuente en el período neonatal, si se presentan, pueden cursar con SST cuyo pronóstico es habitualmente fatal.

Resumen

Se realizó un resumen de la historia clínica de un recién nacido (RN) fallecido por síndrome de *shock* tóxico (SST) a *Streptococcus pyogenes* y se revisó la literatura existente al respecto mediante la búsqueda en distintas bases de datos y otras fuentes. Previo a nuestro paciente se han publicado seis RNs con SST por *S. pyogenes* con la descripción clínica de los mismos y otros tres RNs sin información detallada de los casos. Se concluye que, en la actualidad, la infección por *S. pyogenes* no es ya un flagelo en el período neonatal, pero cuando se presenta, puede provocar SST con elevada letalidad.

Referencias

- 1.- Bizzarro M J, Raskind C, Baltimore R S, Gallagher P G. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics* 2005; 116: 595-602.
- 2.- Chuang Y Y, Huang Y C, Lin T Y. Toxic shock syndrome in children: epidemiology, pathogenesis, and management. *Pediatr Drugs* 2005; 7: 11-25.
- 3.- Stevens D L. Invasive streptococcal infections. *J Infect Chemother* 2001; 7: 69-80.
- 4.- Campbell J R, Arango C A, García-Prats J A, Baker C J. An outbreak of M serotype 1 group A *Streptococcus* in a neonatal intensive care unit. *J Pediatr* 1996; 129: 396-402.
- 5.- Mahieu L M, Holm S E, Goossens H J, Van Acker K J. Congenital streptococcal toxic shock syndrome with absence of antibodies against streptococcal pyrogenic exotoxins. *J Pediatr* 1995; 127: 987-9.
- 6.- Verboon-Macielek M A, Krediet T G, van Erbruggen I, Gerards L J, Fleer A. Severe neonatal group A streptococcal disease. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 450-2.
- 7.- Davey C, Moore A M. Necrotizing fasciitis of the scalp in a newborn. *Obstet Gynecol* 2006; 107 (2 Pt 2): 461-3.
- 8.- Kadivar M, Haghi S, Mahjoub F. A neonate with septic shock and multiorgan dysfunction because of group A streptococci and review of the literature Iran. *J Pediatr* 2006; 16 (4): 501-6.
- 9.- Eriksson B K G, Andersson J, Holm S E, Norgren M. Epidemiological and clinical aspects of invasive group A streptococcal infections and the streptococcal toxic shock syndrome. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1428-36.
- 10.- Svensson N, Oberg S, Henriques B, Holm S, Kallenius G, Romanus V, et al. Invasive group A streptococcal infections in Sweden in 1994 and 1995: epidemiology and clinical spectrum. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 609-14.
- 11.- Committee on Infectious Diseases of the American Academy of Pediatric. Severe invasive group A streptococcal infections: A subject review. *Pediatrics* 1998; 101: 136-40.
- 12.- Miyairi I, Berlingieri D, Protic J, Belko J. Neonatal invasive group A streptococcal disease: case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 161-5.
- 13.- Cone A L, Woodard D R, Schlievert P M, Tomory G S. Clinical and bacteriological observations of a toxic shock-like syndrome due to *Streptococcus pyogenes*. *N Engl J Med* 1987; 317: 146-9.
- 14.- Belani K, Schlievert P M, Kaplan E L, Ferrieri P. Association of exotoxin-producing group A streptococci and severe disease in children. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 351-4.
- 15.- Huang Y C, Hsueh PR, Lin T Y, Yan D C, Hsia S H. A family cluster of streptococcal toxic shock syndrome in children: Clinical implication and epidemiological investigation. *Pediatrics* 2001; 107: 1181-4.
- 16.- Chiang M C, Jaing T H, Wu C T, Hsia S H, Chiu C H. Streptococcal toxic shock syndrome in children without skin and soft tissue infection: Report of four cases. *Acta Paediatr* 2005; 94: 763-5.
- 17.- Steer A C, Danchin M H, Carapetis J R. Group A streptococcal infections in children. *J Paediatr Child Health* 2007; 43: 203-13.
- 18.- Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, Kotb M, Schwartz B, O'Rourke K, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome – a comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 800-7.
- 19.- Davies H D, McGeer A, Schwartz B, Green K, Cann D, Simor A E, et al. Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada. *N Engl J Med* 1996; 335: 547-54.
- 20.- Vallalta Morales M, Soriano Navarro C J, Salavert Lletí M, Montero Alonso M, Pérez Bellés C, López Aldegue J, et al. Group A streptococcal bacteremia: outcome and prognostic factors. *Rev Esp Quimioterap* 2006; 19: 367-75.