

Síndrome de shock tóxico estreptocócico letal en pediatría. Presentación de 3 casos

J.M. LÓPEZ ÁLVAREZ, M.E. VALERÓN LEMAUER, E. CONSUEGRA LLAPUR, L. URQUÍA MARTÍ, A. MORÓN SAÉN DE CASAS Y R. GONZÁLEZ JORGE

Unidad de Medicina Intensiva Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria. España.

Se presentan tres casos de niños ingresados en la Unidad de Medicina Intensiva Pediátrica en los meses de febrero a marzo del año 2004, con el diagnóstico de síndrome de shock tóxico estreptocócico. Dos de los pacientes eran menores de 2 años y los síntomas iniciales eran sugerentes de viriasis. Su evolución fue hacia el shock séptico con fracaso multiorgánico (FMO) precoz y posterior fallecimiento por hemoptisis masiva, fibrilación ventricular por hiperkaliemia y FMO. En todos los casos se aisló *Streptococcus pyogenes* serotipos M1T1 y los pacientes cumplieron los criterios clínicos de síndrome de shock tóxico estreptocócico. La evolución fue desfavorable a pesar de las medidas de resucitación, el tratamiento antibiótico precoz y el soporte artificial de los distintos fallos orgánicos. Destacamos lo excepcional de los casos, la edad precoz, su aparición en un período corto de tiempo, su instauración fulminante y la nula respuesta al tratamiento instaurado.

PALABRAS CLAVE: *síndrome de shock tóxico estreptocócico, Streptococcus pyogenes, pediatría, fallo multiorgánico.*

LETHAL STREPTOCOCCAL TOXIC SHOCK SYNDROME IN PEDIATRICS. PRESENTATION OF 3 CASES

Three cases of children admitted to the Pediatric Intensive Medicine Unit in the months of

February to March 2004 with the diagnosis of streptococcal toxic shock syndrome are presented. Two were under 2 years of age and the initial symptoms suggested viriasis. They evolved towards septic shock with early multi-organic failure and then death due to massive hemoptysis, ventricular fibrillation due to hyperkalemia. *Streptococcus pyogenes* with serotypes M1T1 was isolated in all the cases and the patients had the clinical criteria of streptococcal toxic shock syndrome. Their course was unfavorable in spite of the resuscitation steps, early antibiotic treatment and artificial support of the different organic failures. We stress the rareness of the cases, early age, its appearance in a short period of time, its sudden onset and the null response to treatment initiated.

KEY WORDS: *streptococcal toxic shock syndrome, Streptococcus pyogenes, pediatrics, multiorganic failure.*

INTRODUCCIÓN

El síndrome de shock tóxico (SST) es un cuadro grave e infrecuente en pediatría. Clásicamente se asocia a la infección por *Staphylococcus aureus* productor de exotoxina^{1,2}. Sin embargo, desde 1985 se describen cuadros clínicos graves con las características del SST en los que el germen aislado es *Streptococcus pyogenes*^{3,4}, aumentando en la última década la incidencia de las infecciones estreptocócicas invasivas⁵⁻⁸.

Presentamos tres casos de SST por *S. pyogenes* (SST_{sp}) con evolución desfavorable a pesar del tratamiento precoz y agresivo.

Correspondencia: Dr. J.M. López Álvarez.
C/ Francisco Gourié, 28, 5.º E.
35002 Las Palmas de Gran Canaria. España.
Correo electrónico: jmloal@hotmail.com

Manuscrito aceptado el 13-IX-2006.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Niño de 18 meses que acude a Urgencias por fiebre de 72 horas, rechazo de la alimentación y vómitos. En la exploración clínica se observa mal estado general, desconexión del medio, hiporreactividad, taquicardia, hipotensión, cianosis y exantema petequeial puntiforme generalizado. En las exploraciones complementarias destacan: leucopenia ($3.700/\text{mm}^3$), hiponatremia (123 mEq/l), función renal en el límite alto de la normalidad para su edad (creatinina 0,44 mg/dl) en anuria, tiempo de tromboplastina parcial activado: 37 seg (control: 30 seg), tiempo de protrombina: 16 seg (control: 11 seg), índice de Quick: 56%, fibrinógeno: 845 mg/dl y acidosis metabólica (pH: 7,05; HCO_3^- : 14 mEq/l ; EB: -16 mEq/l).

Tras expansión y administración de bicarbonato sódico se inicia dopamina 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, noradrenalina 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y antibioterapia empírica con cefotaxima. Se realiza intubación nasotraqueal y conexión a ventilación mecánica.

Tras la primera hora de ingreso presenta hemoptisis masiva, con anemización, deterioro hemodinámico y respiratorio, bradicardia extrema y asistolia sin respuesta a las medidas de reanimación, falleciendo a las 2 horas de su ingreso.

El estudio necrópsico (fig. 1) informa de la existencia de una bronconeumonía difusa bilateral con focos de abscesificación, edema pulmonar generalizado, edema cerebral y enclavamiento cerebral, aislándose *S. pyogenes* serotipo M_1T_1 en cultivo de líquido pleural.

Caso 2

Niño de 13 meses con cuadro febril de 9 días de evolución sugerente de viriasis, que consulta en Urgencias por edemas en miembros superiores y oligoanuria de 12 horas de evolución. En la exploración física presenta mal estado general, obnubilación, hipotensión, taquicardia y taquipnea, junto a

lesiones petequiales en hombros, espalda y miembros superiores. En la analítica destacan: plaquetopenia ($13.000/\text{mm}^3$); proteína C reactiva 28 mg/dl; coagulopatía con tiempo de tromboplastina parcial activado: 47 seg (control: 30 seg), tiempo de protrombina: 20 seg (control: 11 seg), índice de Quick: 60%, fibrinógeno: 332 mg/dl; actividad de antitrombina-III: 38%, Na^+ : 117mEq/l, K^+ : 6,7 mEq/l, creatinina 0,7 mg/dl; urea 69 mg/dl, y punción lumbar con 30 leucocitos/ mm^3 y proteínas de 95 mg/dl.

El tratamiento se realiza con expansión, perfusión de noradrenalina a 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, y cefotaxima. Se inicia ventilación mecánica y diálisis peritoneal por insuficiencia renal y alteraciones iónicas.

A las 5 horas de su ingreso presenta parada cardiorrespiratoria por fibrilación ventricular refractaria a las medidas de reanimación.

Los cultivos fueron negativos, salvo el de líquido de petequia cutánea donde se aisló *S. pyogenes* serotipo M_1T_1 .

Caso 3

Niño de 9 años con faringitis desde hace 7 días, y fiebre elevada y artralgas en las 48 horas previas a su ingreso. Tras permanecer 12 horas en planta ingresa en la Unidad de Medicina Intensiva (UMI) obnubilado, con rash petequeial puntiforme de predominio en raíz de miembros, mala perfusión periférica, hipotensión, taquicardia, aumento del trabajo respiratorio, desaturación y oligoanuria. En las exploraciones complementarias destaca leucopenia ($3.600/\text{mm}^3$), plaquetopenia ($22.000/\text{mm}^3$), proteína C reactiva (11,96 mg/dl), Na^+ : 131 mEq/l, creatinina: 2,35 mg/dl, en anuria; coagulopatía con tiempo de tromboplastina parcial activado: 58 seg (control: 30 seg), tiempo de protrombina: 31 seg (control: 11 seg), índice de Quick: 20%, fibrinógeno: 269 mg/dl; actividad de antitrombina-III: 30%; disfunción hepática (aspartato aminotransferasa: 306 UI/l, alanino aminotransferasa: 184 UI/l, bilirrubina total: 9 mg/dl, bilirrubina directa: 6 mg/dl), acidosis me-

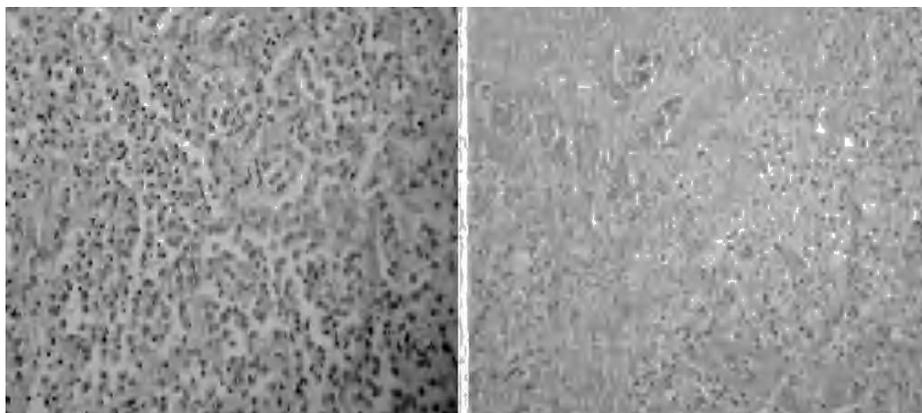


Figura 1. Estudio necrópsico pulmonar del primer caso clínico. Se observa edema pulmonar generalizado, con focos de abscesificación. (Tinción hematoxilina-eosina al MO 200X.)

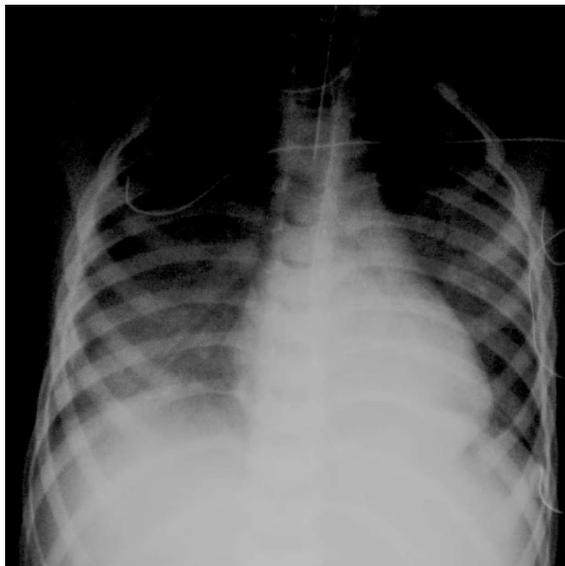


Figura 2. Radiografía de tórax: infiltrado pulmonar alveolo-intersticial bilateral compatible con síndrome de distrés respiratorio agudo.

tabólica (pH: 7,19, HCO_3^- : 16 mEq/l; EB: -10 mEq/l; lactato: 13 ng/dl y radiografía de tórax con afectación alveolo-intersticial bilateral (fig. 2).

Se inicia expansión, administración de bicarbonato sódico, antibióticos (cefotaxima y teicoplanina) y perfusión de catecolaminas (dopamina 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y noradrenalina hasta 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Precisa intubación y conexión a ventilación mecánica por empeoramiento del intercambio gaseoso con alta asistencia respiratoria. Se inicia hemofiltración veno-venosa continua por insuficiencia renal y sobrecarga de volemia.

La evolución es desfavorable hacia fracaso multiorgánico (FMO) refractario, produciéndose asistolia y parada cardiorrespiratoria, siendo éxitus a las 12 horas del ingreso.

Se aisló *S. pyogenes* serotipo M_1T_1 en hemocultivo y aspirado bronquial.

DISCUSIÓN

El *S. pyogenes* puede causar gran variedad de cuadros clínicos, algunos leves y otros menos frecuentes y más graves (neumonías, bacteriemias, fascitis necrotizante, miositis, sepsis), que se acompañan de shock, insuficiencia respiratoria grave y FMO. El cuadro más grave es el SST_{sp}, definido como una enfermedad aguda que genera una respuesta inflamatoria sistémica a las toxinas del germen por estimulación de los linfocitos T^{9,10}.

Los determinantes de patogenicidad del *S. pyogenes* son: a) la toxina eritrogénica, exotoxina que induce la síntesis de factor de necrosis tumoral (TNF), mediador de la fiebre, shock y lesión tisular; b) las hemolisinas: estreptolisinas O y S; c) la proteína M, que inhibe la fagocitosis del germen y favorece su proliferación, permitiendo la localización en piel o

faringe y su paso a sangre ocasionando infecciones invasivas (sobre todo los serotipos M_1 y M_3), y d) otras enzimas (hialuronidasa, estreptocinasa)^{9,10}.

En adultos, la sepsis por *S. pyogenes* se ve favorecida por factores predisponentes como son la diabetes, la insuficiencia cardíaca congestiva, la inmunosupresión, el asma, etc.^{11,12}. En los pacientes pediátricos se ha descrito su asociación con sobreinfección de lesiones cutáneas por varicela previa (hasta en un 16% de los casos), picaduras de insectos o dermatitis atópica¹¹⁻¹³. En los casos descritos no existió ninguno de estos antecedentes.

La incidencia de infecciones invasivas por estreptococos del grupo A en niños es de 1,9 casos por 100.000 niños/año, representando el SST_{sp} un 7% y las fascitis necrotizante un 4%, lo que supone una incidencia de 0,08 y 0,13 casos por 100.000 niños/año, respectivamente^{12,14}. En más del 50% de los casos el SST_{sp} pediátrico se presenta en menores de 5 años, aumentando en los últimos tiempos su presentación en los dos primeros años de vida^{9,12-14}.

En los casos descritos, el período prehospitalario prolongado y la clínica tórpida, sugerente de infección inespecífica (fiebre, exantema, faringitis, dolor articular, etc.), no aconsejaron iniciar tratamiento antibiótico. Estos factores podrían justificar la evolución desfavorable tras su ingreso en la UMI en shock séptico con instauración de FMO precoz refractario al tratamiento antibiótico, expansión y terapias de sustitución orgánica.

Los síntomas y signos más frecuentes de inicio del SST_{sp} son la fiebre y la taquicardia, encontrándose alteración del sensorio hasta en un 50%. En la bibliografía revisada la hipotensión está presente al ingreso en UMI o en las primeras 8 horas, consiguiéndose la estabilidad hemodinámica sólo en un 10% tras el tratamiento adecuado. La insuficiencia renal puede preceder a la hipotensión hasta en un 40-50%. Asimismo, la insuficiencia respiratoria grave se presenta hasta en un 55%, pudiendo también desarrollar coagulación intravascular diseminada^{15,16}.

El diagnóstico del SST_{sp} es clínico y microbiológico, a diferencia del SST por *S. aureus*, en el que los cultivos negativos no son excluyentes. Los tres pacientes cumplen los criterios de certeza para el diagnóstico de SST_{sp} citados en la tabla 1¹⁷ y que podemos resumir como aislamiento del germen en medio estéril, situación de shock y fracaso de dos o más órganos. La descamación cutánea no se objetiva posiblemente por la rápida y desfavorable evolución del cuadro clínico. En los casos referidos, el aislamiento se realiza en cultivo de líquido pleural en el primer caso, en una lesión dérmica (petequia) en el segundo y en hemocultivo y secreciones respiratorias en el tercer caso. El rendimiento de los hemocultivos para el *S. pyogenes* puede alcanzar hasta un 60%^{13,14-16}.

La gravedad de las infecciones invasivas por el *S. pyogenes* se debe a que el principal mecanismo de patogenicidad es su capacidad para resistir la fagocitosis^{9,10}. Las toxinas, así como ciertos fragmentos de la proteína M, son superantígenos que interactúan con el complejo mayor de histocompatibilidad clase

TABLA 1. Criterios diagnósticos del síndrome de shock tóxico estreptocócico

I. Aislamiento del <i>Streptococcus</i> beta-hemolítico grupo A
A. En medio estéril (sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido ascítico, muestra de biopsia)
B. En medio no estéril (faringe, esputo, vagina)
II. Signos clínicos de gravedad
A. Hipotensión (presión sistólica \leq percentil 5 para la edad del niño) y
B. Dos o más de los siguientes:
– Afectación renal. Creatinina \geq 2 veces el valor normal para la edad
– Coagulopatía: plaquetas $<$ 100.000/mm ³ o coagulación intravascular diseminada
– Afectación hepática: ALT o AST o bilirrubina total dos veces el valor normal
– Síndrome de distrés respiratorio agudo
– Exantema macular que puede descamar
– Necrosis de tejidos blandos, incluyendo fascitis o miositis necrotizante o gangrena
Clasificación del caso
– Definitivo: cumple criterios IA, IIA y IIB
– Probable: cumple criterios IB, IIA y IIB y no existe otra causa que justifique la enfermedad

Tomada de la referencia bibliográfica 17.
ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa.

II, desencadenando una respuesta inflamatoria sistémica. Las diferencias antigénicas de las moléculas de la proteína M permiten clasificar a los estreptococos en serotipos. En los tres casos referidos se realizaron técnicas de reacción en cadena de la polimerasa y aglutinación en porta, coincidiendo el mismo marcador biológico (serotipo M₁T₁), que es el más frecuente en Europa.

El tratamiento antibiótico empírico ante un cuadro de shock séptico instaurado de origen no filiado se realizó con cefalosporina de 3.^a generación. El bajo índice de sospecha de sepsis por *S. pyogenes*, la presentación en un corto período de tiempo de los casos y la evolución aguda no permitieron la posibilidad de asociar otros antibióticos (clindamicina, linezolid), como citan algunos autores¹⁸, para aprovechar su acción inhibitoria de la síntesis proteica y la producción de toxinas.

La mortalidad del SST_{sp} varía entre un 30% y un 70%^{15,18}. La evolución de los casos presentados fue fulminante, falleciendo por complicaciones derivadas del shock séptico y afectación multiorgánica (hemoptisis, hiperkalemia por fracaso renal y FMO agudo). La evolución fatal en los tres casos clínicos presentados nos indica la gravedad de esta infección a pesar del tratamiento agresivo y precoz con antibioterapia de amplio espectro y soporte orgánico artificial. La utilización de tratamientos coadyuvantes como la inmunoglobulina G poliespecífica y los anticuerpos contra la proteína M comienza a presentar resultados esperanzadores^{19,20}.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Todd J, Fishaut M, Kapral F, Welch T. Toxic-shock syndrome associated with phage-group-1 staphylococci. *Lancet*. 1978;2:1116-8.
2. De Vicente Aymat A, Martínez de Azagra A, Mencia Bartolomé S, Serrano González A, Casado Flores J. Síndrome shock tóxico en niños. Presentación de cuatro casos. *An Esp Pediatr*. 2000;52:263-70.
3. Cone LA, Woodard DR, Schlievert PM, Tomory GS. Clinical and bacteriologic observations of a toxic shock-like syndrome due *Streptococcus pyogenes*. *N Engl J Med*. 1987;317:146-9.
4. Stevens DL, Tanner MH, Windship J, Swartz R, Ries KM, Schlievert PM, et al. Severe group A Streptococcal infections associated with a Toxic Shock-like Syndrome and Searlett Fewer Toxin A. *N Engl J Med*. 1989;321:1-8.
5. Ekelund K, Skinhoj P, Madsen J, Konradsen HB. Invasive group A, B, C and G streptococcal infections in Denmark 1999-2002: epidemiological and clinical aspects. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:569-76.
6. Committee on infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Severe invasive group A streptococcal infections: a subject review. *Pediatrics*. 1998;101:136-40.
7. Megged O, Yinnon AM, Raveh D, Rudensky B, Schlesinger Y. Group A streptococcus bacteraemia: comparison of adult and children in a single medical center. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:156-62.
8. Barnham M, Weightman NC, Anderson AW, Tanna A. Streptococcal toxic shock syndrome: description of 14 cases from North Yorkshire, UK. *Clin Microbiol Infect*. 2002;8:174-81.
9. Abuhammour W, Hasan RA, Unuvar E. Group A Beta -hemolytic streptococcal bacteraemia. *Indian J Pediatr*. 2004;71:915-9.
10. Lina G, Vandenesch F, Etienne J. Staphylococcal and streptococcal pediatric toxic syndrome from 1998 to 2000. Data from the National Center for Staphylococcal Toxemia. *Arch Pediatr*. 2001;8:769-75.
11. Ben Abraham R, Keller N, Vered R, Harel R, Barzilay Z, Paret G. Invasive group A Streptococcal infections in a large tertiary center: Epidemiology, characteristics and outcome. *Infection*. 2002;30:81-5.
12. Laupland KB, Davies HD, Low DE, Schwartz B, Green K, McGeer A. Invasive group A streptococcal disease in children and association with varicella-zoster virus infection. Ontario Group A, Streptococcal Study Group. *Pediatrics*. 2000;105:60.
13. Patel RA, Binns HJ, Shulman ST. Reduction in pediatric hospitalizations for varicella-related invasive group A streptococcal infections in the varicella vaccine era. *J Pediatr*. 2004;144:68-74.
14. American Academy of Pediatrics. Toxic Shock Syndrome. En: Pickering LK, editor. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village IL: American Academy of Pediatrics; 2000. p. 576-81.
15. Floret D. Clinical aspects of streptococcal and staphylococcal toxic diseases. *Arch Pediatr*. 2001;8:762s-8s.
16. Huang YC, Huang YC, Chiu CH, Chang LY, Leu HS, Lin TY. Characteristics of group A Streptococcal bacteraemia with comparison between children and adults. *J Microbiol Immunol Infect*. 2001;34:195-200.
17. The Working Group on Severe Streptococcal Infection. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. *JAMA*. 1993;269:390-1.
18. Coyle EA, Cha R, Rybak MJ. Influences of Linezolid, Penicillin, and Clindamycin, alone and in combination, on streptococcal pyrogenic exotoxin A release. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:1752-5.
19. Darenberg J, Söderquist B, Henriques Normark B, Norrby-Teglund A. Differences in potency of intravenous polyespecific immunoglobulin G against streptococcal and Staphylococcal superantigens: Implications for therapy of toxic shock syndrome. *CID*. 2004;38:836-42.
20. Norrby-Teglund A, Norrby SR, Low DE. The treatment of severe group A streptococcal infections. *Curr Infect Dis Rep*. 2003;5:28-37.