



Eritrodermia con bacteriemia por *Streptococcus dysgalactiae* subespecie *equisimilis* en un paciente pediátrico: reporte de un caso y revisión de la literatura

Miguel A. Pantoja, Luis Delpiano y Gia Haquin

Streptococcus dysgalactiae subespecies *equisimilis* bacteremic erythroderma in a pediatric patient: a case report and review of literature

Infections caused by pyogenic streptococci are common in pediatric ages. However, in the last decades there has been an increase in the isolation of no A or B Streptococci. We report a case of a 6 years old girl, who presents fever for 5 days and erythroderma. *Streptococcus dysgalactiae* subespecies *equisimilis* was isolated from blood cultures. She receives antibiotics for 14 days with β -lactams with a good clinic evolution with normalization of the inflammatory parameters. This agent β -hemolítico presents antigens of Lancefield groups A, C and G, and a great similitude regarding virulence factors, with *Streptococcus pyogenes*. Frequently in old patients, few reported cases in pediatric population. First line treatment remains β -lactam antibiotics for which there are no reports of increasing resistance.

Key words: *Streptococcus dysgalactiae*, streptococcal infections, soft tissue infections, bacteremia.

Palabras clave: *Streptococcus dysgalactiae*, infección estreptocócica, infección de tejidos blandos, bacteriemia.

Hospital Clínico San Borja Arriarán.

Programa de Especialización en Pediatría, Universidad de Chile (MAP, GH).

Servicio de Pediatría (LD).

Sin conflictos de interés.

Sin fuentes de financiamiento externo.

Recibido: 17 de marzo de 2014

Aceptado: 19 de agosto de 2014

Correspondencia a:

Miguel A. Pantoja
mpantoja86@gmail.com

Introducción

Streptococcus β -hemolíticos son cocáceas gram-positivas con actividad hemolítica intensa en agar sangre. La antigua clasificación en grupos de Lancefield ya está en desuso pues reunía bacterias con características muy distintas, sólo por poseer un antígeno de superficie en común. Dentro de este grupo, están los llamados estreptococos piógenos, que son una causa frecuente de infecciones, tanto en pacientes pediátricos como adultos¹.

Los principales estreptococos β -hemolíticos patógenos son *Streptococcus pyogenes* (Grupo A de Lancefield) y *Streptococcus agalactiae* (Grupo B). Sin embargo, en las últimas décadas, y con el perfeccionamiento de los métodos diagnósticos, se ha observado un aumento en la frecuencia de infecciones por *Streptococcus* β -hemolíticos no A ni B, dentro de los cuales destaca *Streptococcus dysgalactiae* subespecies *dysgalactiae* (patógeno animal), *Streptococcus canis* (excepcional en humanos) y *Streptococcus dysgalactiae* subespecies *equisimilis* (SDSE), reconocido como patógeno humano y con varias publicaciones que mencionan su alta incidencia como agente de enfermedad invasora, especialmente en adultos mayores^{1,2}.

Presentamos el caso clínico de una niña internada en nuestro centro por una enfermedad invasora por SDSE.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino, con 6 años de edad, y los antecedentes de síndrome de Down, hipotiroidismo en tratamiento y cardiopatía congénita operada en su primer año de vida (canal aurículo-ventricular y ductus arterioso persistente). Tenía las vacunas del Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) al día, sin vacunas extra-PNI.

Consultó dos veces en el Servicio de Urgencia Infantil (SUI) a los cuatro y cinco días de evolución de un cuadro de fiebre y eritrodermia. El eritema comenzó en una hemi-cara y luego se extendió al lado contra-lateral. Al segundo día presentó fiebre hasta 40° C, con aumento del eritema en progresión descendente, que comprometió el cuello, tronco y ambas extremidades superiores. Además se acompañó de la aparición de tres flictenas eritematosas, no pruriginosas, en la región mentoniana y preauricular que desaparecieron espontáneamente en el transcurso del día. Se evaluó con exámenes de laboratorio, destacando un hemograma con recuento de leucocitos normales (10.470/mm³) con predominio polimorfonuclear (92,3%), sin alteración de la serie roja y proteína C reactiva (PCR) de 6,5 mg/dl (VN < 1 mg/dl). Se le hizo el diagnóstico de una dermatitis alérgica y se indicó clorfenamina y glucocorticoides vía oral, durante tres días.

Por persistencia de la sintomatología, consultó a su pediatra tratante quien lo derivó nuevamente al SUI.



Figura 1. Eritrodermia de tronco y abdomen superior. El eritema respeta la porción distal de ambas extremidades superiores.



Figura 2. Se observa compromiso más difuso de región cervical posterior y dorsal superior, de bordes menos delimitados.

En ese momento, en su 8° día de evolución y 7° día de fiebre, se apreciaba en buenas condiciones generales. Al examen físico se describía una “lesión eritro-descamativa en la cara que respetaba la zona peribucal y una placa eritematosa en las extremidades superiores que respetaba las muñecas, manos y cara anterior de codo. También afectaba el cuero cabelludo, cuello y mitad superior de tronco, con bordes bien delimitados, sin adenopatías palpables. Presentaba una inyección conjuntival sin secreción y lengua aframbuesada. El examen cardíaco era normal, y no presentaba descamación periungueal” (Figuras 1 y 2).

Se solicitaron exámenes de laboratorio, destacando un hemograma con leucopenia de $4.880/\text{mm}^3$, con predominio polimorfonuclear (90%), plaquetas $198.000/\text{mm}^3$, PCR de 20,2 mg/dl y anticuerpos anti-estreptolisina O 759 U/ml (VN: < 200). Además se tomaron un cultivo faríngeo y dos hemocultivos periféricos.

Ingresó al Servicio de Pediatría al 8° día de evolución, en buenas condiciones generales, con estabilidad hemodinámica y sin compromiso de conciencia. Se planteó el diagnóstico de escarlatina e inició tratamiento antimicrobiano con amoxicilina, vía oral. Además se planteó la necesidad de realizar un ecocardiograma para descartar una enfermedad de Kawasaki atípica o una endocarditis infecciosa. Se controlaron exámenes a las 24 h de su ingreso. Tenía una PCR de 23,9 mg/dl y un perfil bioquímico normal. Evaluada por infectología, se decidió cambiar tratamiento antimicrobiano a penicilina sódica i.v.

Evolucionó desde el inicio del tratamiento antimicrobiano, en buenas condiciones generales. A las 48 h de incubación se informaron los dos hemocultivos positivos para *Streptococcus* β - hemolítico del grupo G, con susceptibilidad *in vitro* a penicilina, clindamicina, cloxacilina, eritromicina y levofloxacino, y resistencia a cotrimoxazol. El ecocardiograma realizado fue normal y no hubo detección de otros focos clínicos secundarios.

Evolucionó afebril, con franca disminución del eritema facial y de tronco. Al 5° día de tratamiento antimicrobiano, se informó que la especie identificada, por método de Vitek®, correspondía a *Streptococcus dysgalactiae* subespecie *equisimilis*.

La paciente recibió 10 días de tratamiento antimicrobiano i.v. más cuatro días de amoxicilina/ácido clavulánico, vía oral, completando en la fase ambulatoria 14 días de tratamiento. El control posterior demostró una evolución satisfactoria. Se realizó un estudio básico de inmunodeficiencia descartándose una hipogamaglobulinemia, hipocomplementemia o leucopenia secundaria al Síndrome de Down.

La cepa se envió al Laboratorio de Biología Molecular de la Universidad Católica para genotipificación. Por técnica de RPC universal se confirmó *Streptococcus dysgalactiae* subespecie *equisimilis*, genotipo stg653.0.

Discusión

El caso clínico descrito, una escolar con síndrome de Down que cursó con una enfermedad invasora por SDSE y una eritrodermia como forma de presentación, es el primer caso publicado de este agente en niños en nuestro país.

Dentro del grupo de *Streptococcus* β -hemolíticos aislados clínicamente, *S. pyogenes* y *S. agalactiae* fueron considerados los principales patógenos humanos hasta principios de la década de los 90. Sin embargo, estudios



recientes de incidencia de enfermedad invasora por *Streptococcus* β -hemolíticos no A o B, han demostrado que la frecuencia de estos microorganismos ha alcanzado una incidencia similar a *S. pyogenes* en la población general, como lo muestra el estudio de Broyle¹.

Dentro del grupo de *Streptococcus* β -hemolíticos no A o B se encuentran los grupos C, G, F y L de Lancefield; siendo los grupos C y G los más comunes. De acuerdo a recientes estudios taxonómicos, colonias de *Streptococcus* de los grupos C y G que infectan a humanos, previamente denominados *Streptococcus equisimilis*, fueron clasificadas como SDSE³.

Streptococcus dysgalactiae subespecie *equisimilis* posee antígenos capsulares A, C o G de la clasificación de Lancefield y presenta una marcada β -hemólisis en agar sangre². Comparte una gran similitud en su genoma con *S. pyogenes* (hasta 63%)⁴ en relación a los factores de virulencia. Dentro de éstos, se encuentran estreptolisina O y S; super-antígenos (SpeA, SpeC, SpeM) e inactivadores del complemento (C5a peptidasa y estreptoquinasa)⁵ (Tabla 1). Recientemente se ha descrito la presencia de una bacteriocina llamada disgalacticina, que estaría dirigida contra *S. pyogenes*, otorgándole una ventaja ecológica a SDSE en el hospedero.

Streptococcus dysgalactiae subespecies *equisimilis* coloniza el tracto respiratorio superior, gastrointestinal, genital femenino y ocasionalmente la piel. Su transmisión es por contacto persona-persona y las infecciones zoonóticas son comparativamente infrecuentes. Se han descrito brotes comunitarios e intrahospitalarios⁵.

En el ser humano, SDSE causa enfermedades superficiales o profundas, mediadas por toxinas o por mecanismos inmunológicos. Éstas van desde infecciones cutáneas superficiales a patologías potencialmente letales como el síndrome de *shock* tóxico estreptocócico. La presentación clásica del adulto es secundaria a una faringitis, lo que también puede manifestarse en niños. Además puede presentarse como infecciones de piel o tejidos blandos como celulitis, erisipela, abscesos y fascitis necrosante. En cuanto a la enfermedad invasora, existen casos descritos de compromiso óseo, renal, meníngeo, abscesos abdominales, endocarditis, sepsis puerperal o neonatal y *shock* tóxico.

Existen actualmente varios estudios, tanto en pacientes pediátricos como adultos, sobre enfermedad invasora por SDSE. Broyle¹ realizó un estudio poblacional para determinar la epidemiología de la enfermedad invasora por *Streptococcus* no A ni B. Describe una incidencia de 3,2 x 100.000 habitantes en la población general, 80% corresponde a SDSE y 17% a *Streptococcus* del grupo *anginosus*. Sin embargo, al observar la distribución por edad, en población menor de 20 años se observó 15% de SDSE (tres casos) versus 84% de *Streptococcus* del grupo *anginosus*.

Tabla 1. Factores de virulencia de *Streptococcus* β -hemolíticos

Proteínas con secuencias altamente similares	SDSE	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. agalactiae</i>
Proteínas de unión a fibronectina	X	X	-
Proteínas de unión a plasminógeno	X	X	X
Gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa	X	X	X
Enolasa estreptocócica de superficie	X	X	X
Vitronectina	X	X	X
Proteínas de unión a laminina	X	X	X
Estreptolisina O	X	X	-
Estreptolisina S	X	X	-
Superantígenos (speA, SpeC, SpeG, SpeM, Ssa, Smez)	X	X	-
Disgalacticina	X	-	-
Proteína M	X	X	-
Cápsula	X	X	X
C5a peptidasa	X	X	X
Proteína G	X	-	-
Estreptoquinasa	X	X	-

(Adaptado de Hughes, 2009) (Referencia 3). SDSE: *Streptococcus dysgalactiae* subespecie *equisimilis*.

Liao y cols., publicaron una serie de casos de bacteriemia por *Streptococcus* del grupo G. Describieron 106 episodios en 92 pacientes en un período de seis años, siendo SDSE identificado en 94% de los casos; sin embargo, la gran mayoría correspondía a población adulta con sólo un caso de bacteriemia por *Streptococcus* grupo G (no especificado) en un niño⁷. Lopardo y cols., reportaron 95 casos de enfermedad invasora por *S. pyogenes* y SDSE en 74 pacientes, de los cuales 49% (36 casos) eran niños. De este grupo, tres casos (8,3%) correspondían a SDSE, con un paciente fallecido (neonato)⁸.

Takahashi y cols., realizaron un estudio multicéntrico en Japón, que comparó las características clínicas de las infecciones por *Streptococcus* β -hemolíticos en un período de un año. Se aislaron 231 cepas de SDSE, ninguna de pacientes pediátricos. Al comparar la presentación con *S. pyogenes* y *S. agalactiae*, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la edad de presentación, siendo mayor en las infecciones por SDSE, con una mediana de 75 años⁹.

Dos estudios de colonización faríngea en población pediátrica en zonas con altas tasas de enfermedad estreptocócica y post-estreptocócica mostraron una tasa de colonización de SDSE hasta ocho veces mayor que por *S. pyogenes*. Sin embargo, los casos de faringitis estreptocócica fueron en su mayoría provocadas por *S. pyogenes*, lo que abre un debate en relación al rol patogénico de SDSE en la enfermedad estreptocócica y post-estreptocócica^{4,10}.



El diagnóstico microbiológico se realiza por la evidencia de hemólisis en placas de agar sangre y la identificación de los antígenos C y G. Sin embargo, hay que diferenciarlo de *Streptococcus* del grupo anginosus, lo que se logra con la reacción de Voges-Proskauer. También se ha descrito SDSE con antígeno A de Lancefield, donde la ausencia de producción de pirrolidonicarilamidas es característica. Los estudios automatizados como el sistema Vitek® pueden identificar de manera confiable 94% de las muestras. Sin embargo, la identificación de manera más segura, como se realizó con la cepa aislada del caso descrito, se logra a través de métodos de biología molecular con el análisis del ARNr 16s que permite tipificar la bacteria usando los genes *emm*. Para esto se emplea una base de datos del CDC de E.U.A.

En un estudio en Japón, se encontraron diferencias significativas en relación a la genotipificación *emm*, al comparar los agentes aislados de pacientes con enfermedad invasora (stG485, stG6792 y stG2078) versus no invasora¹¹.

Respecto del tratamiento, los β -lactámicos, y específicamente penicilina, es el antimicrobiano de elección. Debido a su mantenida susceptibilidad. El uso de amikacina ha sido propuesto en infecciones graves por su acción sinérgica con los β -lactámicos, y en casos de *shock* tóxico se recomienda asociar clindamicina e inmunoglobulina intravenosa. Se describe resistencia a macrólidos (16-24%), a tetraciclinas (60%) y existen algunos reportes de resistencia a fluoroquinolonas. No se ha descrito

resistencia a vancomicina o linezolid⁵.

En conclusión, SDSE es un agente frecuente de enfermedades del adulto; en pacientes pediátricos sólo es responsable de enfermedad invasora en casos excepcionales. El diagnóstico por métodos automatizados resulta adecuado y el tratamiento de primera línea es penicilina G. Son necesarios nuevos estudios para determinar la relevancia de la portación faríngea de SDSE en países de alta prevalencia de enfermedad post-estreptocócica.

Resumen

Las infecciones por estreptococos piógenos, comunes en la edad pediátrica, muestran en los últimos años un aumento en la identificación de grupos no A o B. Presentamos el caso de una niña de 6 años, con historia de fiebre de cinco días de evolución asociado a una lesión eritodérmica con hemocultivos positivos a *Streptococcus dysgalactiae* subespecie *equisimilis* (confirmado por biología molecular-genotipificación). Recibió terapia antimicrobiana por 14 días con β -lactámicos con una evolución favorable. Este estreptococo β -hemolítico, presenta antígenos del grupo A, C y G de Lancefield y una gran similitud con *Streptococcus pyogenes* en relación a los factores de virulencia. Más frecuentemente aislado en adultos mayores, existen pocos casos descritos en población pediátrica. El tratamiento de primera línea es con β -lactámicos, para los cuales no hay reportes de resistencia antimicrobiana.

Referencias bibliográficas

- 1.- Broyles L N, Van Beneden C, Beall B, Facklam R, Shewmaker P L, Malpiedi P, et al. Population-based study of invasive disease due to beta-hemolytic streptococci of groups other than A and B. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 706-12.
- 2.- Takahashi T, Ubukata K, Watanabe H. Invasive infection caused by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*: characteristics of strains and clinical features. *J Infect Chemother* 2011; 17: 1-10.
- 3.- Facklam R. What happened to the streptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 613-30.
- 4.- McDonald M, Towers R J, Andrews R M, Carapetis J R, Currie B J. Epidemiology of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in tropical communities, Northern Australia. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1694-700.
- 5.- Brandt C, Spellerberg B. Human infections due to *Streptococcus dysgalactiae* subespecies *equisimilis*. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 766-72.
- 6.- Heng N C, Ragland N L, Swe P M, Baird H J, Inglis M A, Tagg J R, et al. Dysgalactin: a novel, plasmid-encoded antimicrobial protein (bacteriocin) produced by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. *Microbiology* 2006; 152: 1991-2001.
- 7.- Liao C H, Liu L C, Huang Y T, Teng L J, Hsueh P R. Bacteremia caused by Group G streptococci, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 837-40.
- 8.- Lopardo H A, Vidal P, Sparo M, Jeric P, Centron D, Facklam R R, et al. Six-month multicenter study on invasive infections due to *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in Argentina. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 802-7.
- 9.- Takahashi T, Sunaoshi K, Sunakawa K, Fujishima S, Watanabe H, Ubukata K. Clinical aspects of invasive infections with *Streptococcus dysgalactiae* ssp. *equisimilis* in Japan: differences with respect to *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus agalactiae* infections. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1097-103.
- 10.- Bramhachari P V, Kaul S Y, McMillan D J, Shaile M S, Karmarkar M G, Sriprakash K S. Disease burden due to *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (group G and C *Streptococcus*) is higher than that due to *Streptococcus pyogenes* among Mumbai school children. *J Med Microbiol* 2010; 59: 220-3.
- 11.- Sunaoshi K, Murayama S Y, Adachi K, Yagoshi M, Okuzumi K, Chiba N, et al. Molecular *emm* genotyping and antibiotic susceptibility of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* isolated from invasive and non-invasive infections. *J Med Microbiol* 2010; 59: 82-8.