

# Enfermedades invasoras por *Streptococcus pyogenes* en población pediátrica. Caracterización clínico-molecular 2014-2020

## Invasive diseases due to *Streptococcus pyogenes* in the pediatric population. Clinical-molecular characterization 2014-2020

Alejandra Vomero<sup>1</sup>, Gabriela García Gabarrot<sup>2</sup>, Liliana Cedrés<sup>1</sup>, Inés Motta<sup>3</sup>, Gabriela Algorta<sup>3</sup> y Catalina Pirez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad de la República, Montevideo Uruguay. Facultad de Medicina Departamento de Pediatría. Hospital Pediátrico. Centro Hospitalario Pereira Rossell (HP-CHPR) ASSE. Montevideo, Uruguay.

<sup>2</sup>Departamento de Laboratorios de Salud Pública (DLSP), Ministerio de Salud Pública. Montevideo, Uruguay

<sup>3</sup>Laboratorio de Microbiología Laboratorio Central del HP-CHPR.

Este trabajo no contó con financiamiento.

Conflictos de interés: no hubo.

Recibido: 16 de junio de 2022 / Aceptado: 12 de septiembre de 2022

### Resumen

**Introducción:** *Streptococcus pyogenes* (EGA) es agente de enfermedad invasora (EI); su alta morbimortalidad exige vigilancia epidemiológica. **Objetivo:** Describir características clínicas y epidemiológicas de niños hospitalizados con EI por EGA en un centro de referencia de Uruguay del 1/1/2014 al 31/12/2020 incluyendo el estudio de los factores de virulencia encontrados en las cepas aisladas. **Materiales y Métodos:** Descriptivo y retrospectivo. Definición de caso: aislamiento de EGA en sitios estériles. Variables: epidemiológicas, clínicas, laboratorio, tratamiento y evolución. Se tipificó por secuenciación del gen *emm*. Se obtuvieron perfiles cromosómicos por digestión del ADN con la enzima SmaI. Presencia de los genes que codifican SpeB, SpeA, SpeC y Ssa, y susceptibilidad a antimicrobianos. **Resultados:** Tasa de admisiones: 3,98/10.000. Se incluyeron 22 pacientes; infección osteoarticular (n = 11), infección pleuropulmonar (n = 6), absceso no cutáneo (n = 4) y aislamiento en sangre (n = 1). Media de edad: 44 meses; 8 fueron graves, siendo su media de edad menor (16 meses) Todas los casos con neumonías fueron graves y un paciente falleció. Se secuenciaron 12 cepas: 5 *emm1* (4 *emm1.29* y 1 *emm1*) y 1 de cada uno de los siguientes: *emm6.4*, *emm81*, *emm12*, *emm28*, *emm22*, *emm87*, *emm11*. Todas eran SpeB+. Perfiles de toxinas: SpeA+SpeC-Ssa-(5), SpeA-SpeC+Ssa-(4) SpeA-SpeC-Ssa-(2) y SpeA-SpeC+Ssa+(2). **Conclusiones:** Este estudio permite dar continuidad a un estudio previo. Se logró mayor tipificación de EGA que puede contribuir a su conocimiento clínico molecular. No hubo registro de pacientes con diagnóstico de SST ni de fascitis necrosante, a diferencia de la serie anterior.

**Palabras clave:** *Streptococcus pyogenes*; enfermedades invasoras; tipo *emm*.

### Abstract

**Background:** *Streptococcus pyogenes* (GAS) is an agent of invasive disease (ID); its high morbidity and mortality requires epidemiological surveillance. **Aim:** To describe the clinical and epidemiological characteristics of children hospitalized with ID due to GAS in a reference center in Uruguay from January 1-2014 to December 31-2020, including a study of virulence factors. **Methods:** Descriptive and retrospective. Case definition: Isolation of GAS in sterile sites. Variables: epidemiological, clinical, laboratory, treatment and evolution. Strains were typified by sequencing of the *emm* gene. Chromosomal profiles were obtained by digestion of the DNA with the SmaI enzyme. Presence of SpeB, SpeA and SpeC genes and susceptibility to antibiotics were performed. **Results:** Admissions rate: 3.98/10,000. 22 patients were included; osteoarticular infection (n = 11), pleuropulmonary infection (n = 6), non-cutaneous abscess (n = 4) and blood isolation (n = 1). Mean age: 44 months; 8 cases were severe, their mean age was lower (16 months). All pneumonia cases were severe and one patient died. Twelve strains were sequenced: 5 *emm1* (4 *emm1.29* and 1 *emm1*) and 1 of each: *emm6.4*, *emm81*, *emm12*, *emm28*, *emm22*, *emm87*, *emm11*. All were SpeB+. Toxin profiles: SpeA+SpeC-Ssa-(5), SpeA-SpeC+Ssa-(4) SpeA-SpeC-Ssa-(2) and SpeA-SpeC+Ssa+(2). **Conclusions:** This study allows to give continuity to a previous study. Greater typing of GAS was achieved, which may contribute to its molecular clinical knowledge. There was no record of patients diagnosed with TSS or necrotizing fasciitis, unlike the previous series.

**Keywords:** *Streptococcus pyogenes*; invasive disease; *emm* type.

### Correspondencia a:

Alejandra Vomero

alvomero@internet.com.uy

## Introducción

**S***treptococcus pyogenes* es responsable de un amplio espectro de patologías que incluye entidades frecuentes y leves como la faringitis aguda, hasta formas de presentación muy graves como la enfermedad invasora (EI); al igual que complicaciones postinfecciosas reconocidas: glomerulonefritis, fiebre reumática, artritis reactiva y fenómenos neuropsiquiátricos<sup>1,2</sup>.

La EI se define como la detección de *S. pyogenes* en una muestra de un compartimento normalmente estéril. Se incluyen tres síndromes que pueden superponerse clínicamente: síndrome de *shock* tóxico (SST), fascitis necrosante, y enfermedades invasoras no asociadas a las anteriores: bacteriemia, neumonía, osteomielitis, celulitis necrosante, abscesos no cutáneos y artritis séptica, entre otras<sup>1,3</sup>.

A partir de la década del 80 se produjo una reemergencia (aunque de menor magnitud que en la era preantibiótica) de casos de EI por *S. pyogenes*; cuya causa no ha sido aclarada y quizás pueda estar relacionada con la aparición de algunos serotipos<sup>4,5</sup>. Hasta el momento solo se ha podido establecer una relación entre ciertos tipos M capaces de modificar la función fagocítica y la producción de exotoxinas<sup>5</sup>. Su incidencia varía, tanto temporal como geográficamente, en países desarrollados/países en vías de desarrollo<sup>6</sup>. En la mayoría de los países desarrollados, la incidencia informada varía entre 2 y 4 casos por 100.000 hab<sup>3</sup>. Argentina ha reportado tasas de incidencia de 4,97 casos cada 10.000 egresos con una tasa de letalidad global de 7,6%<sup>7</sup>.

En Uruguay; las infecciones causadas por *S. pyogenes*, como en la mayor parte del mundo, no son de notificación obligatoria, por lo que se desconoce la carga de enfermedad atribuible a ellas. Una investigación realizada en el periodo 2004-2013 mostró 4,6 casos de EI cada 10.000 admisiones en niños bajo 15 años de edad<sup>1</sup>.

La tasa de letalidad asociada a la EI varía entre 10 y 20% en adultos mientras que en niños oscila entre 3 y 8%. Las presentaciones clínicas más graves como fascitis necrosante y SST presentan la mayor mortalidad<sup>4</sup>.

Si bien se trata de una enfermedad de baja incidencia; la alta mortalidad de sus formas graves genera una gran visibilidad y alarma pública frente a la aparición de casos; produce gran preocupación en los equipos de salud actuantes y exige una estricta vigilancia epidemiológica<sup>8</sup>.

Es necesario para profundizar en su conocimiento, caracterizar, tanto a las poblaciones afectadas, como las cepas circulantes.

Son factores de riesgo reconocidos las infecciones y enfermedades crónicas de piel, traumatismos, varicela, procedimientos quirúrgicos, diabetes mellitus, enfermedades crónicas pulmonares, cardíacas, condiciones de inmunocompromiso como afecciones oncológicas e

infección por VIH, consumo de drogas intravenosas, uso previo de antimicrobianos. Parece tener mayor incidencia en edades extremas de la vida: pacientes bajo 10 años de edad y mayores de 60 años<sup>9,10</sup>.

Dentro de los factores de virulencia de *S. pyogenes* la proteína M, antígeno de superficie inmunodominante, tiene un rol fundamental. Se utiliza la secuencia de la región 5' hipervariable del gen *emm*, que codifica esta proteína, para tipificar las cepas. Es considerada en la actualidad el estándar de oro de la tipificación molecular y se describen a la fecha más de 250 serotipos<sup>9,10</sup>.

Tanto la tipificación M/*emm* como el estudio de la distribución de factores de virulencia conocida, tales como las exotoxinas SpeA y SpeC o el superantígeno Ssa, son de gran valor en los estudios epidemiológicos y podrían, además de ser responsables de la reemergencia de *S. pyogenes*, también explicar, al menos en parte, el curso clínico de la enfermedad<sup>1,6,9,10,11</sup>.

## Objetivo

Describir las características clínicas y epidemiológicas de los niños hospitalizados con EI por *S. pyogenes* en el centro de referencia pediátrico de Uruguay (Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell-HP-CHPR-), en un periodo de 7 años, y estudiar los factores de virulencia presentes en las cepas aisladas.

Este estudio da continuidad a un trabajo publicado previamente.

## Pacientes y Métodos

### Estudio descriptivo y retrospectivo

Se incluyeron todos los pacientes con EI por *S. pyogenes* que ingresaron al centro de referencia pediátrico nacional del subsector público en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2020. Se definió EI como aquel caso en el que se aisló la bacteria de sitios normalmente estériles (sangre, líquido pleural, líquido sinovial, tejidos blandos—abscesos no cutáneos—y hueso)<sup>1,3,12</sup>.

Los casos fueron captados desde la base de datos del sector de Microbiología del Laboratorio del HP-CHPR. Los cultivos y la identificación del agente aislado se realizaron por técnicas microbiológicas habituales.

De las historias clínicas se indagaron las siguientes variables: edad, sexo, comorbilidades, factores predisponentes (pérdida de continuidad cutánea, traumatismo, foco de infección a distancia, varicela, contacto epidemiológico y uso previo de antimicrobianos), forma de presentación clínica, sitio de aislamiento del agente causal, recuento de leucocitos, valores de proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT) al ingreso hospitalario, tratamiento médico o médico-quirúrgico, evolución, días de hospita-

lización y estaba en Unidad de Tratamiento Intensivo (UTI). Se consideraron las comorbilidades reconocidas como factores de riesgo de mala evolución. Se consideró patológico un recuento de leucocitos  $< 5.000/mm^3$  o  $> 15.000/mm^3$ , PCR  $\geq 20$  mg/L y PCT  $\geq 2$  ng/mL.

Los casos fueron asignados a 4 grupos de acuerdo con la presentación clínica y al sitio de aislamiento: infección osteoarticular (artritis séptica, osteomielitis y osteoartritis), absceso no cutáneo (incluyendo linfadenitis supurada, flegmón periamigdalino y absceso retrofaríngeo), infección pleuropulmonar (neumonía) y aislamiento en sangre (incluyendo bacteriemia oculta, sepsis, shock séptico o SST)<sup>13</sup>.

### Definiciones

- Se consideró SST aquella EI que cumplió con los criterios diagnósticos propuestos por *The Working Group on Severe Streptococcal Infections*<sup>3</sup>.
- *Fascitis necrosante*: se clasificó como tal al caso de infección de tejidos subcutáneos y fascias con necrosis extensa y rápida diseminación<sup>10</sup>.
- Para la definición de *celulitis, neumonía, osteomielitis y/o artritis* se utilizaron los criterios diagnósticos publicados en las Pautas Nacionales de Atención Pediátrica<sup>14</sup>.
- Se consideró *absceso no cutáneo* a la acumulación de pus en tejidos profundos<sup>15</sup>.
- *Bacteriemia oculta* se definió por el aislamiento de *S. pyogenes* en sangre, en un niño febril sin aspecto clínico de toxicidad ni foco clínico evidente<sup>16-18</sup>.
- Los pacientes que se presentaron con inestabilidad hemodinámica y los que fueron admitidos a UTI por una razón no quirúrgica fueron considerados *casos graves*<sup>13</sup>.

### Caracterización de los aislamientos

Se identificaron las cepas que habían sido enviadas para su caracterización fenotípica y molecular al Departamento de Laboratorios de Salud Pública (DLSP), donde

se lleva a cabo la vigilancia pasiva a nivel nacional de los estreptococos beta hemolíticos aislados de infecciones invasoras. Se determinó la susceptibilidad *in vitro* frente a penicilina, eritromicina, clindamicina, cloranfenicol, tetraciclina y levofloxacina<sup>19</sup>. Se realizó la amplificación y secuenciación del gen *emm* según el protocolo de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Atlanta, Estados Unidos de América (E.U.A.). Una vez obtenida la secuencia se utilizó el sitio web del CDC para comparar con las secuencias depositadas en dicha base<sup>20,21</sup>. Se obtuvieron perfiles cromosómicos por digestión del ADN con la enzima de restricción SmaI resueltos por electroforesis en campos pulsados (PFGE por su sigla en inglés). Se utilizó la cepa de *Streptococcus pneumoniae* R6 como referencia<sup>22</sup>. Siguiendo los criterios de F.C. Tenover y cols., se realizó la inspección visual de los pulsotipos obtenidos<sup>23</sup>. Además, se estudió la presencia/ausencia de cuatro genes que codifican factores de virulencia: SpeB y las exotoxinas SpeA, SpeC y superantígeno Ssa<sup>(24)</sup>.

Los resultados se compararon con la base de datos existente en el DLSP.

Este estudio fue autorizado por la Dirección del HP-CHPR y aprobado por el Comité de Ética de dicha institución.

### Resultados

En el período de estudio ingresaron 23 pacientes con EI por *S. pyogenes*, lo que representa una tasa de 3,98 por cada 10.000 admisiones. Se pudieron analizar 22, en un caso no fue posible encontrar la historia clínica.

### Características clínicas, comorbilidades y factores predisponentes

Las presentaciones clínicas fueron: infección osteoarticular (n = 11), infección pleuropulmonar (n = 6), absceso no cutáneo (n = 4) y shock séptico (n = 1). Las características bio-demográficas se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Enfermedad invasora por *S. pyogenes*. Hospital Pediátrico Pereira Rossell 1-1-2014 al 31-12-2020. Características bio-demográficas según presentación clínica (N = 22)

	Infección osteoarticular	Infección pleuropulmonar	Absceso no cutáneo	Aislamiento en sangre
Edad (mediana en meses)	72	13	19,5	6
Rango (meses)	(26-152)	(6-30)	(15-35)	6
Sexo (M:F)	7:4	5:1	3:1	0:1
Comorbilidades	3/11	1/6	2/4	0/1
Factores predisponentes	10/11	1/6	0/4	0/1
Total n (%)	11(50%)	6 (27%)	4 (18%)	1(5%)

Con relación al sexo, de los 22 pacientes 15 fueron varones. La media de edad fue 44 meses y la mediana 25 meses; 10 de los 22 pacientes tenían menos de 2 años. La neumonía grave con sepsis y empiema (5/10) fue la forma más frecuente de presentación en este grupo etario. Los otros 5 casos correspondieron a abscesos no cutáneos (un adenoflemón de cuello y 2 abscesos retrofaringeos), una artritis séptica y un aislamiento en sangre correspondiente a una presentación como *shock* séptico.

La mayoría de los casos no tenía comorbilidades (16/22). Se registró patología pulmonar crónica en tres niños (dos asmáticos y un niño lobectomizado pulmonar por una malformación adenoidea-quística) y hubo un caso de cada una de las siguientes patologías: desnutrición, inmunodepresión vinculada a síndrome de Down, y leucemia aguda. Los factores predisponentes se encontraron en su mayoría en el grupo de infección osteoarticular de los cuales en seis pacientes hubo traumatismos previos, dos cursaron con faringitis y uno impétigo los días previos y un caso había sido sometido a una cirugía reciente. En el grupo de infección pleuropulmonar un paciente recibió antimicrobianos en forma reciente. No se registraron casos vinculados a varicela.

Se presentaron en apirexia dos de los pacientes con diagnóstico de artritis séptica y uno con osteomielitis; el resto tuvo un curso febril. El tiempo de evolución previo a la consulta fue de seis días (1-15 días) siendo mayor en el grupo de absceso no quirúrgico (media 8,5 días; rango 2-15 días) y menor en el caso del *shock* séptico (1 día) y en el grupo de infección pleuropulmonar (media 4 días; rango 1-10 días).

El recuento medio de leucocitos fue  $18,7 \times 10^3$  céls/mm<sup>3</sup> ( $2,2-72,7 \times 10^3$  céls/mm<sup>3</sup>). La media del valor de PCR fue: 162,2 mg/L (0,7-413 mg/L). La media del valor de PCT fue de 21,4 ng/mL (0,05- 200 ng/mL).

Todos recibieron antimicrobianos intravenosos, el tratamiento empírico inicial fue adecuado para *S. pyogenes*. La mayoría recibió antibioterapia combinada (19/22); en 13 se combinó clindamicina con otro antimicrobiano (en seis con gentamicina, en tres con ceftriaxona, en dos con cefuroxima, en uno con ampicilina/sulbactam y en uno con gentamicina y vancomicina); en cinco casos se asoció ceftriaxona con otro antimicrobiano (en cuatro con vancomicina y en uno con gentamicina y metronidazol), y en un caso se utilizó cefuroxima más gentamicina. De los que recibieron monoterapia, en dos se utilizó ceftriaxona y en uno clindamicina.

Requirieron procedimiento quirúrgico 20 niños.

La media de hospitalización fue de 12 días (1-28 días).

De los 22 casos, ocho desarrollaron infecciones graves: seis se presentaron como neumonía con derrame pleural, uno como osteoartritis y uno como *shock* séptico. Seis de los ocho tenían menos de 2 años; en ellos la media de edad fue de 16 meses. La mayoría no tenía comorbilidades; uno

de los casos de neumonía se dio en un niño con síndrome de Down y la osteoartritis se presentó en una niña de 33 meses que cursaba una leucemia aguda. La PCR y la PCT fueron más elevadas. En la Tabla 2 se comparan parámetros clínicos y paraclínicos entre infecciones graves y no graves.

De los 22 pacientes se analizaron 27 muestras que fueron positivas para *S. pyogenes*. De estas 27 muestras en siete se aisló el microorganismo en líquido articular, seis en líquido pleural, cinco en sangre, cinco en tejido óseo y cuatro en material de drenaje de abscesos no cutáneos (muestras obtenidas en intraoperatorio) (Tabla 3).

Se caracterizó molecularmente las trece cepas enviadas al DLSP. Se tipificaron 12 mediante la secuenciación del gen *emm*: *emm*1 (cuatro *emm*1.29 y uno *emm*1) y uno de cada uno de *emm*6.4, *emm*81, *emm*12, *emm*28, *emm*22, *emm*87, *emm*11 (Figura 1).

**Tabla 2. Enfermedad invasora por *S. pyogenes*. Hospital Pediátrico Pereira Rossell 1-1-2014 al 31-12-2020. Comparativa entre formas graves vs no graves**

	Graves (8)	No graves (14)
Edad (media en meses)	16,2	60
Menores de 2 años (n)	6/8	4/14
Comorbilidades (n)	2/8	4/14
Infecciones pleuropulmonares	6/8	0/14
Leucocitos (x 1.000 x mm <sup>3</sup> ) media	18.275	18.935
Proteína C reactiva (mg/L) media	218	125
Procalcitonina ng/mL media	48,9	1,8
Tipo <i>emm</i> 1 (n)	3*	2*

\*Del grupo de graves se tipificaron en 6 de los 8 casos y del grupo de no graves se tipificaron en 6 de los 14 casos.

**Tabla 3. Enfermedad invasora por *S. pyogenes*. Hospital Pediátrico Pereira Rossell 1-1-2014 al 31-12-2020. Sitio de aislamiento microbiano**

	Total (n)
Sangre	2
Sangre y tejido óseo	1
Sangre, tejido óseo y líquido articular	1
Sangre y drenaje quirúrgico	1
Tejido óseo	2
Líquido articular	5
Tejido óseo y líquido articular	1
Líquido pleural	6
Material de drenaje quirúrgico	3
Total (n)	22

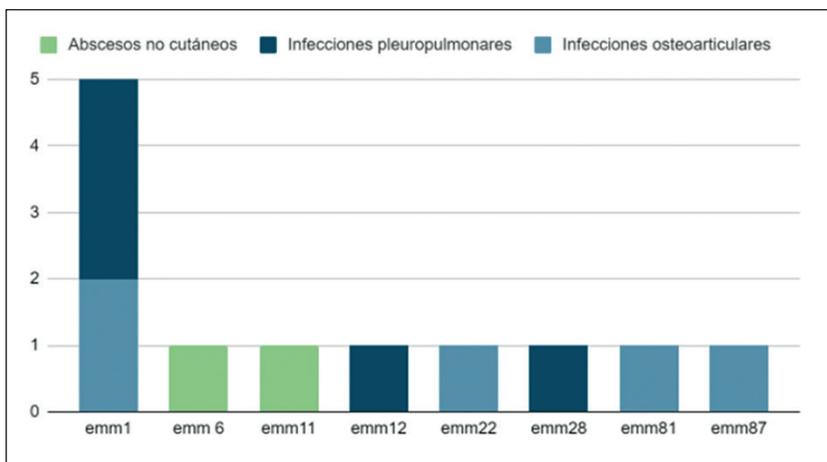


Figura 1. Enfermedad invasora por *S. pyogenes*. Cepas tipificadas según presentación clínica. Hospital Pediátrico Pereira Rossell 1-1-2014 al 31-1-2020.

Todas las cepas presentaron el gen que codifica para SpeB de acuerdo con lo esperado y los perfiles de toxinas: SpeA+SpeC-Ssa- (5 cepas), SpeA-SpeC+Ssa-(4 aislados), SpeA-SpeC+Ssa+ (2 aislados) y SpeA-SpeC-Ssa-(2 aislados) (Tabla 4).

Los 13 aislados fueron analizados por PFGE. Tres de las cepas tipo *emm1* compartían el mismo pulsotipo y los

dos restantes difirieron del pulsotipo predominante en una banda (aislado estrechamente relacionado) y en cuatro bandas (aislado posiblemente relacionado). Los otros aislados presentaron todos pulsotipos únicos (Figura 2).

De los 13 aislados enviados a DLSP, 12 fueron susceptibles a todos los antimicrobianos ensayados. Solo uno presentó resistencia a tetraciclina, eritromicina y resistencia inducible a clindamicina (*emm11*). Se trató de un paciente con un absceso no cutáneo que recibió tratamiento combinado con clindamicina y ampicilina/sulbactam quien presentó una buena evolución clínica.

### Caso fatal

Se trató de una lactante de sexo femenino, con 6 meses de edad, antes sana. Presentaba síntomas respiratorios (rinitis y tos) y fiebre que fueron interpretados como bronquiolitis. Tuvo empeoramiento con rechazo del alimento y quejido. Se diagnosticó una neumonía con derrame pleural. Se inició terapia con ceftriaxona y vancomicina, instalándose un drenaje pleural. En los exámenes de laboratorio destacaban leucopenia (3.500 céls/mm<sup>3</sup>) con neutropenia (154 céls/mm<sup>3</sup>) con PCR 164 mg/L y PCT de 45,26 ng/mL. Durante la estadía en emergencia presentó rápido agravamiento progresivo con shock refractario y muerte. Del líquido pleural fue aislado *S. pyogenes* y tipificado como *emm12* con perfil de toxinas SpB+SpA-SpC+Ssa-, sensible a los antimicrobianos evaluados.

Tabla 4. Enfermedad invasora por *S. pyogenes*. Hospital Pediátrico Pereira Rossell 1-1-2014 al 31-1-2020. Perfiles de toxinas de los aislados tipificados y presentación clínica

Aislamiento	Tipo <i>emm</i>	SpeB	SpeA	SpeC	Ssa	Presentación
Spy1	<i>emm6.4</i>	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Absceso n/cut
Spy2	<i>emm11</i>	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Absceso n/cut
Spy3	<i>emm1.29</i>	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Infección PP
Spy4	<i>emm81</i>	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Infección OA
Spy5	<i>emm1.29</i>	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Infección PP
Spy6	<i>emm1</i>	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Infección PP
Spy7	<i>emm12</i>	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Infección PP
Spy8	<i>emm28</i>	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Infección PP
Spy9	<i>emm22</i>	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Infección OA
Spy10	<i>emm87</i>	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Infección OA
Spy11	<i>emm1.29</i>	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Infección OA
Spy12	Sin resultado	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Infección OA
Spy13	<i>emm1.29</i>	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Infección OA

n/cut: absceso no cutáneo; PP: infección pleuropulmonar; OA: infección osteoarticular.

## Discusión

Durante el periodo analizado no se advirtió un aumento significativo del número de casos con respecto a la cohorte 2005-2013 (3,98 vs 4,6 por cada 10.000 admisiones)<sup>1</sup>.

Si bien se reconoce con frecuencia a las infecciones de tejidos blandos como las formas de presentación clínica principal de EI por *S. pyogenes* (25,26), en esta serie se mantuvieron en primer lugar las infecciones osteoarticulares coincidiendo con lo comunicado por Henriët y cols (27). No hubo registro de pacientes con diagnóstico de SST ni fascitis necrosante, descritas como las entidades clínicas con mayor letalidad<sup>4,26</sup>, a diferencia de la serie anterior en la que se reportaron seis casos de SST y dos casos de fascitis necrosante<sup>1</sup>.

Los factores predisponentes más frecuentes fueron los traumatismos previos asociados a infecciones osteoarticulares. No se registraron casos vinculados a varicela en esta serie como en la serie previa de Uruguay, probablemente debido a que se realiza vacunación universal contra este agente desde el año 1999 (una dosis) y desde el año 2014 con dos dosis. La infección por varicela es un factor de riesgo conocido para EI vinculado a la forma de presentación fascitis necrosante<sup>28</sup>.

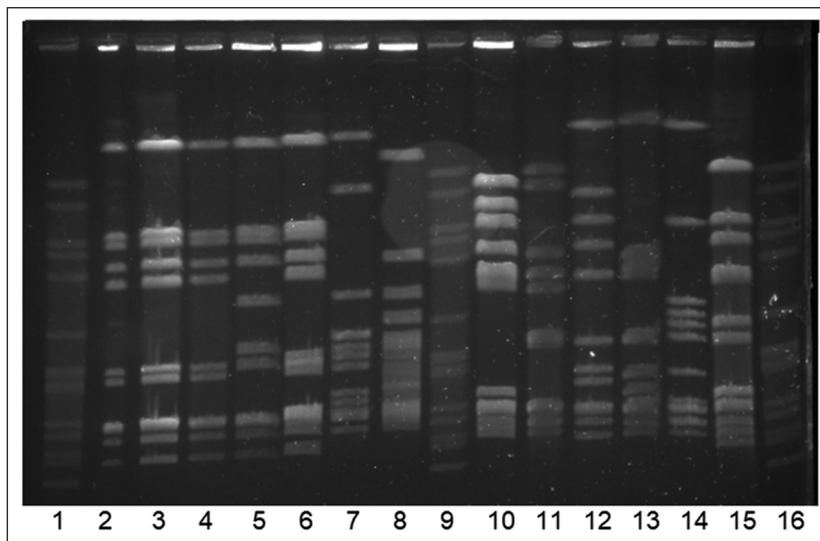
La susceptibilidad de los lactantes sin enfermedades previas, de presentar tanto EI como sus formas graves, ha sido referida previamente e implica que probablemente la inmunidad del hospedero está involucrada en su fisiopatología<sup>4,13,27</sup>. En esta comunicación los casos clínicos graves se presentaron, en su mayoría, en pacientes bajo 2 años de edad, con una media de edad más baja en relación con las formas menos graves. Es destacable que el caso fatal se produjo en un lactante de seis meses sin antecedentes patológicos.

En el mecanismo patogénico responsable de las infecciones invasoras graves también tendrían un papel importante las toxinas estreptocócicas que, en su rol de superantígenos, estimulan la activación y proliferación de linfocitos T y macrófagos lo que produce una hiperproducción de citoquinas proinflamatorias capaces de causar *shock* vascular y lesión tisular<sup>9,10</sup>.

Todas las cepas estudiadas en este reporte fueron positivas para el gen de SpeB, potente proteasa codificada en el cromosoma, crítica en la patogénesis de la enfermedad invasora grave<sup>10</sup>.

Adicionalmente, solo en los tipos *emm1* se identificó la exotoxina SpeA (serotipo aislado en tres de los ocho casos graves). Esta toxina está presente a menudo en aislados de este tipo *emm*, como fue reportado por Henriët y cols.<sup>27</sup>; se ha asociado a infecciones graves, como brotes de SST y peores resultados<sup>10</sup>.

En cuanto a la presentación clínica, el grupo de infecciones pleuropulmonares fue el que revistió mayor gravedad, con la mayor proporción de pacientes com-



**Figura 2.** Caracterización de las cepas *S. pyogenes*. ADN cromosómico digerido con *Sma*I, resuelto por PFGE. Carriles 1, 9 y 16: *S. pneumoniae* R6 (cepa de referencia). Carriles 2, 3 Spy3 y 5 *emm1.29* pulsotipo B. Carril 4: Spy6 *emm1* pulsotipo B. Carril 5: Spy11 *emm1.29* pulsotipo B1. Carril 6: Spy13 *emm1.29* pulsotipo B2. Carril 7: Spy1 *emm6.4* pulsotipo A. Carril 8: Spy2 *emm11* pulsotipo H. Carril 10: Spy12 pulsotipo I. Carril 11: Spy10 *emm87* pulsotipo G. Carril 12: Spy8 *emm28* pulsotipo E. Carril 13: Spy9 *emm22* pulsotipo F. Carril 14: Spy7 *emm12* pulsotipo D. Carril 15: Spy4 *emm81* pulsotipo C.

plicados con *shock* séptico (5 de 6 casos) y la mayor media de días de hospitalización (17 días). En la serie de Suarez- Arrabal y cols., de 2019, se describen como factores asociados a mayor gravedad la edad inferior a 48 meses, el diagnóstico de neumonía con derrame pleural y la elevación de la PCR, características observadas en nuestra serie<sup>25</sup>.

Algunos autores sugieren que la presencia de coinfección o el antecedente de infección por influenza también tendrían un rol como factor de riesgo de EI y de gravedad. De Gier y cols., refieren una asociación temporal significativa entre el virus de la influenza A y SST estreptocócico en el invierno<sup>29</sup>. En esta comunicación, el caso fatal sucedió en esta estación. Aunque no están definidos con claridad los mecanismos implicados, se plantea que ciertas proteínas del virus influenza, como la hemaglutinina podrían aumentar la virulencia del microorganismo y/o suprimir la respuesta inmune del hospedero<sup>13,29-31</sup>. Son necesarias futuras investigaciones rigurosas desde el punto de vista metodológico para tratar de definir si la prevención de la infección por influenza podría reducir la EI por *S. pyogenes*.

*Streptococcus pyogenes* sigue siendo uniformemente sensible a penicilina. Sin embargo, presenta una tasa variable de resistencia frente a macrólidos, los que son una alternativa en pacientes alérgicos a penicilina, y a clindamicina recomendada como tratamiento de elección para

infecciones profundas<sup>4</sup>. En esta serie, 12 de los 13 aislados eran sensibles a todos los antimicrobianos ensayados, solo una cepa tipo *emm11* presentó resistencia a tetraciclina, eritromicina y resistencia inducible a clindamicina. La asociación de este fenotipo de co-resistencia y tipo *emm* ya ha sido descrita previamente<sup>32</sup>.

Se compararon los resultados con la base de datos del DLSP y se observó que los pulsotipos asociados a los diferentes tipos *emm* y perfiles de toxinas obtenidos en este trabajo eran iguales a los obtenidos previamente.

Los principales tipos *emm* que se han asociado a enfermedad invasora son *emm1*, 3, 11, 12, 28 y 89<sup>33,34</sup>. En esta serie, el tipo mayoritario fue *emm1*, tipo que frecuentemente predomina en otros reportes<sup>2,11,29,35,36,37</sup>. Existen hipótesis acerca de los factores que lo vuelven dominante. Podría vincularse a una mayor prevalencia en la población, como consecuencia de una mayor adaptación a la colonización humana con respecto a otras variantes<sup>38</sup>. Su presentación clínica más frecuente fue neumonía/EI grave. Lepoutre y cols., vincularon a las cepas *emm1* con población pediátrica sana y mayor riesgo de resultados fatales<sup>38</sup>.

La variante asociada al caso letal de esta muestra fue *emm12*, reconocida como causa de EI en algunas regiones<sup>27,35</sup>. Si bien en dichos reportes no se describe mayor letalidad con respecto a otras variantes, en el trabajo realizado por O'Loughlin y cols., en un estudio de la EI en E.U.A., (2000-2004) hallaron que los tipos *emm* asociados a fatalidad eran *emm1*, 3 y 12<sup>34</sup>. Tres aislados *emm12* asociados a casos fatales habían sido identificados previamente en el DLSP<sup>39</sup>.

En este estudio no se registraron aislados tipo *emm3*; variante que suele encontrarse con frecuencia causantes de EI<sup>27,35</sup>. En el período de esta investigación, a partir del año 2017, se registró en Argentina un aumento del número de casos de *emm3*, principalmente en la población pediátrica<sup>40,41</sup>.

De las cepas de *S. pyogenes* que han sido tipificadas en el DLSP (n = 165), es la primera vez que se registran los tipos *emm81* y *emm28*. Si bien estos dos tipos *emm* han sido vinculados con mayor frecuencia a infecciones en adultos y sobre todo el tipo *emm28* asociado a sepsis puerperal<sup>37</sup>, en Europa es uno de los tipos *emm* predominantes y en una serie de 600 niños (0-17 años) representaba el 7% de los aislados, ocupando el quinto lugar en frecuencia luego de los tipos *emm1*, *emm12*, *emm4* y *emm3*<sup>42</sup>. El tipo *emm81* también se ha aislado esporádicamente de niños con infección osteoarticular como en esta serie, presentando el mismo perfil de toxinas: SpeB+SpeA-SpeC-Ssa<sup>-27</sup>.

Este estudio aporta información con el objetivo de profundizar en la correlación clínica-molecular. La vigilancia epidemiológica es necesaria para detectar variantes de riesgo. A nivel internacional el programa *Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network* respaldado por el CDC y "StrepEuro Consortium" en Europa, relevan los datos de las EI por *S. pyogenes*. Estos datos son precisos tanto para diseñar vacunas contra este agente, como para vislumbrar qué cobertura ofrecerían las vacunas en desarrollo en base a las cepas circulantes locales y regionales. Se han diseñado tantas vacunas basadas en proteína-M como no basadas en proteína-M, que utilizan como antígenos otros factores de virulencia tales como adhesinas, pilus u otros componentes de la pared celular<sup>43</sup>, pero ninguna de estas vacunas se encuentra disponible comercialmente. De todas formas, cabe destacar que todos los tipos *emm* identificados en esta serie forman parte de la formulación de la vacuna 30-valente desarrollada en E.U.A.<sup>44</sup>.

### Limitaciones y fortalezas

Este estudio tiene como principales limitantes el hecho de que se trata de una investigación retrospectiva; lo que puede determinar la presencia de datos incompletos y limitados al período de hospitalización. Además, si bien fue realizado en un centro de referencia nacional, se trata de una única institución, lo que pudiera determinar sesgos. Se destaca como fortaleza el hecho que permite dar continuidad a un estudio previo y que logró una mayor tipificación de *S. pyogenes*, lo que puede contribuir a su conocimiento clínico molecular.

### Conclusiones

En este estudio la EI por *S. pyogenes* más frecuente fue la infección osteoarticular. El grupo de infecciones pleuropulmonares fue el que revistió mayor gravedad; falleció una niña. No hubo registro de pacientes con diagnóstico de SST ni de fascitis necrosante formas de mayor letalidad a diferencia de la serie anterior. El tipo mayoritario fue *emm1*. Se destaca la importancia de continuar avanzando en el conocimiento clínico y molecular. La vigilancia epidemiológica es necesaria.

*Agradecimientos:* a Gabriela Longo funcionaria del Departamento de Registros Médicos del HP-CHPR por su invaluable colaboración.

## Referencias bibliográficas

- 1.- Vomero A, García G, Pandolfo S, Zunino C, Ambrosioni M, Algorta, et al. Enfermedades invasoras por *Streptococcus pyogenes* 2005-2013. Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell, Uruguay. Rev Chilena Infectol 2014; 31 (6): 729-34. <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v31n6/art14.pdf>
- 2.- Bosch T, Riera M, Galmés M, Ramírez A, Albertí S. Infecciones invasoras por estreptococos del grupo A: características clínicas y análisis microbiológico de 31 casos. Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19: 371-5. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(01\)72669-9](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(01)72669-9).
- 3.- Breiman R F, Davis J P, Facklam R R, Gray B M, Hohe C W, Kaplan E L, et al. The Working Group on Severe Streptococcal Infections. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and consensus definition. JAMA 1993; 269: 390-1. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03500030088038>.
- 4.- Espadas Maciá D, Flor Macián E M, Borrás R, Poujois Gisbert S, Muñoz Bonet J I. Infección por estreptococo pyogenes en la edad pediátrica: desde faringoamigdalitis aguda a infecciones invasivas. An Pediatr (Barc).2018; 88(2) :75-81. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.02.011>.
- 5.- Lopardo H, Blanco A, Beratz N, Traverso F. Infecciones invasivas por estreptococos de los grupos A, C y G en la Argentina. Med Infant 2014; 21 (2): 80-4. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-911107?lang=es>.
- 6.- Abraham T, Sistla S. Decoding the molecular epidemiology of group A streptococcus an Indian perspective. J Med Microbiol 2019; 68(7): 1059-71. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001018>.
- 7.- Cancellara A, Melonari P, Firpo M, Mónaco A, Dr. Ezcurra G, Ruiz L, et al. Estudio multicéntrico de infecciones invasivas por *Streptococcus pyogenes* en niños de Argentina. Arch Argent Pediatr 2016; 114 (3): 199-207. <https://doi.org/10.5546/aap.2016.199>.
- 8.- Lamagni T L, Darenberg J, Luca-Harari B, Siljander T, Efstratiou A, Henriques-Normark B, et al. Epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. Clin Microbiol 2008; 46 (7): 2359-67. <https://doi.org/10.1128/JCM.00422-08>.
- 9.- Stanford T, Reuter C. Estreptococo del grupo A. En Kliegman R, Geme J, Blum N, Shah S, Tasker R, Wilson K. Nelson Tratado de Pediatría. 21 ed. Barcelona: Elsevier, 2020: 1440-1450.
- 10.- Sande L, Flores A. Group A, Group C, and Group G  $\beta$  Hemolytic Streptococcal Infections. En: Cherry J, Harrison G, Kaplan Sh, Steinbach W, Hotez P. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 8 ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2019: 813-822.
- 11.- González-Abad MJ, Alonso Sanz M. Infecciones invasoras por *Streptococcus pyogenes* (2011-2018): serotipos y presentación clínica. An Pediatr (Barc) 2020 92(6): 351-8. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.10.014>.
- 12.- Watts V, Balasegaram S, Brown C S, Mathew S, Mearkle R, Ready D, et al. Increased risk for invasive group A Streptococcus disease for household contacts of scarlet fever cases, England, 2011-2016. Emerg Infect Dis. 2019; 25(3): 529-37. <https://doi.org/10.3201/eid2503.181518>.
- 13.- Canetti M, Carmi A, Paret G, Goldberg L, Adler A, Amit S, et al. Invasive group A Streptococcus infection in children in Central Israel in 2012-2019. Pediatr Infect Dis J 2021; 40: 612-6. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003087>.
- 14.- Assandri E, Casuriaga A, Le Pera V, Notejane M, Vázquez M, Zunino C, coord. Atención Pediátrica. Normas Nacionales de Diagnóstico Tratamiento y Prevención. 9º ed. Montevideo: Oficina del Libro 2020.
- 15.- Health Protection Agency. BSOP 14: investigation of abscesses and deep-seated wound infections. Bacteriology | B 14 | Issue no: 5.2 | Issue date: 15.05.14 | Page: 1 of 33. [http://www.apsi.it/public/ufiles/smi/b14\\_5\\_2\\_en\\_140515.pdf](http://www.apsi.it/public/ufiles/smi/b14_5_2_en_140515.pdf)
- 16.- Mahajan P, Kuppermann N, Mejias A, Suarez N, Chaussabel D, Casper TC, et al. Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) association of RNA biosignatures with bacterial infections in febrile infants aged 60 days or younger. JAMA 2016; 316(8): 846-57. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.9207>.
- 17.- Pantell R H, Roberts K B, Adams W G, Dreyer B P, Kuppermann N, O'Leary S T, et al. Subcommittee on Febrile Infants. Evaluation and management of well-appearing febrile infants 8 to 60 days old. Pediatrics 2021; 148(2): e2021052228. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-052228>.
- 18.- Kuppermann N. Occult bacteremia in young febrile children. Pediatr Clin North Am 1999; Dec; 46(6): 1073-109. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(05\)70176-0](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(05)70176-0).
- 19.- Clinical and Laboratory Standards Institute. M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 30 ed. Wayne, PA: CLSI, 2020.
- 20.- Beall B, Facklam R, Thompson T. Sequencing *emm*-specific PCR products for routine and accurate typing of group A streptococci. J. Clin. Microbiol. 1996; 34: 953-8. <https://doi.org/10.1128/jcm.34.4.953-958.1996>
- 21.- U.S. Centers for Disease Control and Prevention Biotechnology Core Facility Computing Laboratory. Streptococci Group A subtyping request form Blast 2.0 server. Disponible en: <https://www2.cdc.gov/vaccines/biotech/strepblast.asp> [Consulta: 02 10 20].
- 22.- Carriço J A, Silva-Costa C, Melo-Cristino J, Pinto F R, de Lencastre H, Almeida JS , et al. Illustration of a common framework for relating multiple typing methods by application to macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes*. J Clin Microbiol. 2006; 44(7): 2524-32. <https://doi.org/10.1128/JCM.02536-05>.
- 23.- Tenover F C, Arbeit R D, Goering V, Mickelsen P A, Murray B E, Persing D H, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. J Clin Microbiol 1995; 33: 2233-9. <https://doi.org/10.1128/jcm.33.9.2233-2239.1995>.
- 24.- Luca-Harari B, Ekelund K, van der Linden M, Staum-Kaltoft M, Hammerum A M, Jasir A. Clinical and epidemiological aspects of invasive *Streptococcus pyogenes* infections in Denmark during 2003 and 2004. J Clin Microbiol. 2008; 46(1): 79-86. <https://doi.org/10.1128/JCM.01626-07>.
- 25.- Suárez-Arrabal M C, Sánchez Cámara LA, Navarro Gómez M L, Santos M D M, Hernández-Sampelayo T, Cercenado E, et al. Enfermedad invasiva por *Streptococcus pyogenes*: cambios en la incidencia y factores pronósticos. An Pediatr (Barc).2019; 91(5):286-95. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.12.017>.
- 26.- Lamagni T L, Neal S, Keshishian C, Powell D, Potz N, Pebody R, et al. Predictors of death after severe *Streptococcus pyogenes* infection. Emerg Infect Dis 2009; 15 (8): 1304-07. <https://doi.org/10.3201/eid1508.090264>
- 27.- Henriet S, Kagueidou F, Bidet P, Lorrot M, De Lauzanne A, Dauger S, et al. Invasive group A streptococcal infection in children: clinical manifestations and molecular characterization in a French pediatric tertiary care center. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010; 29: 341-6. <https://doi.org/10.1007/s10096-009-0854-x>.
- 28.- Prego J, Sehabiague G, de Leonardi D, Gutiérrez C. Varicela complicada con fascitis necrotizante. Importancia de un diagnóstico oportuno. Arch Pediatr Urug 2001; 72: 85-8. <http://scielo.edu.uy/pdf/adp/v72s1/v72s1a15.pdf>
- 29.- de Gier B, Vlamincx B J M, Woudt S H S, van Sorge N M, van Asten L. Associations between common respiratory viruses and invasive group A streptococcal infection: a time-series analysis. Influenza Other Respir Viruses. 2019; 13: 453-8. <https://doi.org/10.1111/irv.12658>
- 30.- Guerrero G, Marín F. Invasive disease due to *Streptococcus pyogenes* in a patient with A H1N1 influenza infection. Report of one case. Rev Med Chile 2015; 143: 1070-5. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872015000800016>.
- 31.- Galeano F, Sanabria G, Lovera D, Araújo P,

- Irala J J D, Guillén R, et al. Caracterización molecular de caso fatal por *Streptococcus pyogenes*. Rev. Inst. Med. Trop 2015;10(2): 26-30. <http://dx.doi.org/10.18004/imt/201510226-30>.
- 32.- Rubio López V, Valdezate S, Alvarez D, Villalón P, Medina M J, Salcedo C and Saéz Nieto J A. Molecular epidemiology, antimicrobial susceptibilities and resistance mechanisms of *Streptococcus pyogenes* isolates resistant to erythromycin and tetracycline in Spain (1994-2006). BMC Microbiology 2012; 12:215. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-12-215>.
- 33.- Cunningham M W. Pathogenesis of group A streptococcal infections. Clin Microbiol Rev. 2000; 13(3): 470-511. <https://doi.org/10.1128/CMR.13.3.470>.
- 34.- O'Loughlin R E, Roberson A, Cieslak P R, Lynfield R, Gershman K, Craig A, et al. The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2000-2004. Clin Infect Dis. 2007; 45(7): 853-62. <https://doi.org/10.1086/521264>.
- 35.- Gherardi G, Vitali LA, Creti R. Prevalent *emm* types among invasive GAS in Europe and North America since year 2000. Front Public Health 2018; 6(59): 1-11. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00059>.
- 36.- d'Humières C, Bidet P, Levy C, Béchet S, Bonacorsi S, Bingen E, et al. Comparative epidemiology of *Streptococcus pyogenes emm*-types causing invasive and noninvasive infections in French children by use of high-resolution melting-polymerase chain reaction. Pediatr Infect Dis J. 2015; 34(6): 557-61. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000677>.
- 37.- Sánchez-Encinales V, Ludwig G, Tamayo E, García-Arenzana JM, Muñoz-Almagro C, Montes M. Molecular characterization of *Streptococcus pyogenes* causing invasive disease in pediatric population in Spain a 12-year study. Pediatr Infect Dis J 2019; 38: 1168-72. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002471>.
- 38.- Lepoutre A, Doloy A, Bidet P, Leblond A, Perrocheau A, Bingen E, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pyogenes* infections in France in 2007. J. Clin. Microbiol. 2011; 49 (12): 4094-100. <https://doi.org/10.1128/JCM.00070-11>.
- 39.- García Gabarrot G. Identificación de linajes patogénicos en poblaciones naturales de *Streptococcus pyogenes*. Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas-PEDECIBA. Departamento de Laboratorios de Salud Pública, Montevideo, Uruguay. <http://www.bib.fcien.edu.uy/files/etd/resumen/uy24-16150R.pdf>.
- 40.- Situación de infección invasiva por *Streptococcus pyogenes*. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección Nacional de Epidemiología. Boletín Integrado de Vigilancia N° 422- SE 37. Buenos Aires: Ministerio de Salud, 2018: 35-7. [https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/biv\\_422\\_se37.pdf](https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/biv_422_se37.pdf).
- 41.- Cipolla L, Gagetti P, Ceriana P, Núñez M R, Prieto M, Corso A. Descripción de un brote epidémico de infecciones invasoras por *Streptococcus pyogenes* desde el laboratorio. Congreso de la Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínicas, 8. Buenos Aires; 6-9 de noviembre de 2018. <http://antimicrobianos.com.ar/2018/11/descripcion-de-un-brote-epidemico-de-infecciones-invasivas-por-streptococcus-pyogenes-desde-el-laboratorio/>
- 42.- Luca-Harari B, Darenberg J, Neal S, Siljander T, Strakova L, Tanna A, et al. Clinical and microbiological characteristics of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. J Clin Microbiol. 2009; 47(4):1155-65. <https://doi.org/10.1128/JCM.02155-08>.
- 43.- Meehan M, Murchan S, Gavin P, Drew R J, Cunney R. Epidemiology of an upsurge of invasive group A streptococcal infections in Ireland 2012-2015. J Infect. 2018; 77(3): 183-90. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.05.010>.
- 44.- Dale J B, Penfound T A, Chiang E Y, Walton W J. New 30-valent M protein-based vaccine evokes cross-opsonic antibodies against non-vaccine serotypes of group A streptococci. Vaccine. 2011; 29(46): 8175-8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.09.005>.