

Formes de presentació clínica de les infeccions causades per *Streptococcus pyogenes*

Mònica Vallhonrat-Munill, Anna Tomàs-Heras, Victòria Rello-Saltor

Unitat d'Hospitalització Pediàtrica, Servei de Pediatria. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

RESUM

Fonament. L'*Streptococcus pyogenes* és un bacteri causant de diverses i freqüents infeccions en infants, en la majoria de casos lleus, si bé pot causar infeccions invasives que suposen un risc vital. Des de setembre de 2022 s'ha detectat un increment important de la incidència d'infeccions per aquest bacteri, i se n'han registrat diversos casos mortals en poc temps. Malgrat que pot causar patologia greu, és sensible a la penicil·lina i altres β-lactàmics en el 100% dels casos. El diagnòstic precoç és essencial per establir-ne el tractament adequat i millorar-ne el pronòstic.

Objectiu. Fer una revisió de les formes de presentació clínica de la infecció per *Streptococcus pyogenes*, els factors de risc i els signes d'alarma d'infecció greu.

Mètode. Revisió bibliogràfica.

Resultats. Es descriuen les formes de presentació clínica més importants de la infecció per *Streptococcus pyogenes*, tant invasives com no invasives. Es defineixen com a formes invasives les que presenten l'aïllament del bacteri en una localització estèril. Es descriuen els diferents factors de risc de presentar formes més greus i amb evolució més tòrpida.

Conclusions. La situació epidemiològica actual posa de manifest la necessitat que el pediatre mantingui un nivell alt de sospita clínica i conegui totes les formes de presentació de la infecció, així com els factors de risc que fan sospitar d'una evolució a malaltia greu. El tractament antibiòtic precoç i correcte és l'eina principal per al maneig d'aquestes infeccions. La possibilitat de presentacions d'evolució fulminant en infants sans requereix d'un sistema de vigilància epidemiològica que en permeti la identificació i la definició.

Paraules clau: *Streptococcus pyogenes*. Infecció bacteriana. Factors de risc. Síndrome de xoc tòxic.

FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LAS INFECCIONES CAUSADAS POR *STREPTOCOCCUS PYOGENES*

Fundamento. *Streptococcus pyogenes* es una bacteria causante de diversas y frecuentes infecciones en niños, leves en la mayoría de casos, si bien puede causar infecciones invasivas que suponen un riesgo vital. Desde septiembre de 2022 se ha detectado un incremento importante de la incidencia de infecciones por esta bacteria, y se han registrado varios casos mortales en poco tiempo.

Aunque puede causar patología severa, es sensible a penicilina y otros β-lactámicos en el 100% de los casos. El diagnóstico precoz es esencial para establecer su tratamiento adecuado y mejorar su pronóstico.

Objetivo. Realizar una revisión de las formas de presentación clínica de la infección por *Streptococcus pyogenes*, los factores de riesgo y los signos de alarma de infección grave.

Método. Revisión bibliográfica.

Resultados. Se describen las formas de presentación clínica más importantes de la infección por *Streptococcus pyogenes*, tanto invasivas como no invasivas. Se definen como formas invasivas aquellas que presentan el aislamiento de la bacteria en una localización estéril. Se describen los distintos factores de riesgo de presentar formas más graves y con evolución más tórpida.

Conclusiones. La situación epidemiológica actual pone de manifiesto la necesidad de que el pediatra mantenga un nivel alto de sospecha clínica y conozca todas las formas de presentación de la infección, así como los factores de riesgo que hacen sospechar de una evolución a enfermedad grave. El tratamiento antibiótico precoz y correcto es la principal herramienta para el manejo de estas infecciones. La posibilidad de presentaciones de evolución fulminante en niños sanos requiere de un sistema de vigilancia epidemiológica que permita su identificación y definición.

Palabras clave: *Streptococcus pyogenes*. Infección bacteriana. Factores de riesgo. Síndrome de shock tóxico.

CLINICAL PRESENTING FEATURES OF INFECTIONS CAUSED BY *STREPTOCOCCUS PYOGENES*

Background. *Streptococcus pyogenes* is a bacterium that causes frequent and very diverse infections in children. Although they are mild in most cases, *Streptococcus pyogenes* can also cause life-threatening invasive infections. A significant increase in the incidence of *Streptococcus pyogenes* infections has been seen since September 2022, with several fatal cases being reported in a short period of time. Although this bacterium can cause severe pathology, it is sensitive to penicillin and other β-lactam antibiotics in 100% of the cases. Early diagnosis is essential to establish its proper treatment and improve its prognosis.

Objective. To review the different clinical presentations of the *Streptococcus pyogenes* infection, its risk factors, and the warning signs of severe infection.

Method. Bibliographic review.

Results. We describe the most important clinical presentations of *Streptococcus pyogenes* infection, both invasive and non-invasive. Invasive infections are defined by the isolation of *Streptococcus*

Correspondència: Mònica Vallhonrat Munill
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona
monica.vallhonrat@vallhebron.cat

Treball rebut: 04.05.2023
Treball acceptat: 15.09.2023

Vallhonrat-Munill M, Tomàs-Heras A, Rello-Saltor V.
Formes de presentació clínica de les infeccions causades per *Streptococcus pyogenes*.
Pediàtr Catalana. 2023;83(3):106-13.

pyogenes from a normally sterile site. The risk factors for presenting a more severe or torpid evolution are described.

Conclusions. The current epidemiological situation highlights the need for pediatricians to have a high index of clinical suspicion and to be aware of all the presenting forms of the infection, as well as the risk factors related to bad prognosis or adverse evolution. Early and correct antibiotic treatment is the main tool for managing these infections. The possibility of a sudden and fatal presentation in previously healthy children requires an epidemiological surveillance system to identify and define these cases.

Keywords: *Streptococcus pyogenes*. *Bacterial infection*. *Risk factors*. *Toxic shock syndrome*.

Introducció

Streptococcus pyogenes, o estreptococ β -hemolític del grup A (EGA), és un coc gram positiu anaerobi facultatiu¹ que colonitza l'orofaringe, la pell i el tracte anogenital. Els infants en són portadors nasofaringis asimptomàtics entre el 12 i el 20%². Es transmet per gotes i per contacte directe de ferides cutànies³ i és una causa freqüent d'infeccions en infants¹, la gran majoria lleus, com la faringoamigdalitis, l'impetigen, l'otitis mitjana aguda o l'escarlatina; però també pot causar infeccions invasives greus amb una morbimortalitat important, com ara la fasciïtis necrosant o bé la síndrome de xoc tòxic estreptocòccic (SXTÉ)^{1,4}.

El període d'incubació és variable en funció del lloc d'infecció (entre 2 i 4 dies en la faringoamigdalitis i entre 7 i 10 en l'impetigen)³, i la contagiositat persisteix fins a 24 hores després de l'inici del tractament anti-biòtic adequat⁵.

Malgrat la gravetat d'algunes de les infeccions que causa, és un bacteri que es caracteritza per ser sensible a la penicil·lina i altres antibiòtics β -lactàmics en el 100% dels casos descrits^{1,4,6}.

Al llarg de les últimes dècades s'ha registrat un increment de la incidència d'infeccions invasives per *S. pyogenes*^{1,4,7}, que en múltiples ocasions es pot relacionar amb l'increment de prevalença d'alguns serotips del bacteri, principalment M1 i M3, de ja reconeguda virulència per l'alta associació amb casos de malaltia invasiva i de més gravetat^{1,8}. Posteriorment a la pandèmia per SARS-CoV-2, i sobretot des de setembre de 2022, s'ha detectat a diversos països europeus⁹⁻¹⁰ un increment molt important de les infeccions no invasives, i conseqüentment també de les formes invasives, i s'ha notificat un nombre elevat de casos mortals en un curt període de temps^{5,11-14}.

Cal recordar que les infeccions invasives per estreptococ del grup A (EGAi) poden ser devastadores: apareixen majoritàriament en infants prèviament sans, i presenten períodes prodròmics curts i una progressió molt ràpida^{1,8}.

Aquesta revisió sorgeix de la preocupació per una situació epidemiològica excepcional i de la necessitat de fer un diagnòstic precoç dels casos de malaltia invasiva per *S. pyogenes* per poder iniciar el tractament

adequat i millorar-ne el pronòstic. És per això que l'objectiu del nostre treball és dur a terme una revisió de les múltiples formes de presentació clínica del *S. pyogenes* que pugui facilitar als professionals la identificació precoç dels casos.

Epidemiologia

Donada l'absència d'un sistema de vigilància sistematitzat (les infeccions per *S. pyogenes* no són de declaració obligatòria a la majoria dels països europeus, incloent-hi Catalunya), en desconeixem la incidència real, tant de les formes invasives com de les no invasives¹.

De les dades publicades podem extreure una incidència estimada d'infecció invasiva en població pediàtrica a Europa d'entre 0,12 i 4,8 casos/100.000 infants/any^{4,7,15}; la mortalitat estimada és d'entre el 3,6% i el 8,3%, i pot arribar al 26,8% en les formes de presentació més greus, com el SXTÉ⁴.

Una mostra d'aquest dèficit de dades epidemiològiques robustes és la variabilitat en l'estimació de la incidència d'EGAi en les diferents publicacions disponibles: el 2016, Espadas-Macià et al. refereixen una incidència d'EGAi d'entre 0,12 i 3,1 casos/100.000 infants/any; el 2017, Arias-Constantí et al., d'entre 2 i 3 casos/100.000 infants/any, i l'estudi europeu Strep-EURO, que recull dades d'entre 1982 i 2002, l'estimen d'entre 0,4 i 4,8 casos/100.000 infants/any^{4,7,15}.

Històricament, les infeccions per *S. pyogenes* han tingut un comportament estacional: han presentat pics anuals d'increment d'incidència als mesos més freds de l'any, d'inici característicament entre febrer i abril i s'han mantingut tota la primavera^{5-6,13}.

Segons la informació de què disposem del Regne Unit (on l'escarlatina i l'EGAi són malalties de declaració obligatòria), la incidència d'infeccions per *S. pyogenes* havia disminuït de manera important i consistent des de principis del segle XX i fins a principis del segle XXI, quan aproximadament el 2014 s'observa un increment inexplicat del nombre de casos⁵. Aquest increment d'incidència és concordant amb el que s'observa en l'estudi fet a Espanya per Suárez-Arrabal et al. entre l'any 2005 i 2013, en què s'observa una triplicació de la incidència a partir de l'any 2009 i fins al final de l'estudi¹. Posteriorment s'ha associat a variacions del gen emm (que codifica la proteïna de virulència M), i s'ha identificat l'aparició i la dominància al Regne Unit d'un nou sublinatge més toxigènic que s'associa a escarlatina i malaltia greu, i que és altament transmissible, anomenat M¹⁵⁻¹⁶. Aquesta tendència es manté fins al març del 2020, quan es registra una davallada de les notificacions de casos coincidint amb l'inici de la pandèmia per SARS-CoV-2 que es manté durant els dos primers anys de la seva evolució⁵.

Posteriorment a la pandèmia s'ha observat un increment progressiu del nombre de casos d'infecció per *S. pyogenes*. És, però, des del setembre de 2022 que

es constata arreu d'Europa un increment més alt d'infeccions no invasives i invasives per *S. pyogenes*, específicament d'escarlatina en edat pediàtrica i d'EGAi a totes les edats. S'han reportat múltiples casos mortals en un període de temps molt curt^{14, 17}, la gran majoria en pacients prèviament sans i alguns d'evolució fulminant. La publicació espanyola del grup de treball PedGAS, l'abril del 2023, que revisa retrospectivament els casos d'EGAi del 2019 al 2022, mostra un increment d'incidència de gairebé quatre vegades respecte als mesos de més incidència de l'any 2019 (prepandèmia per SARS-CoV-2), així com quatre casos mortals, tres d'agrupats al desembre de 2022. Aquest increment abrupte i tan important del nombre de casos, que difereix de les variacions estacionals habituals de la malaltia, ha generat un estat de preocupació envers la situació epidemiològica actual⁵.

S'ha postulat que la causa d'aquest increment d'incidència sigui multifactorial^{5, 12-13}: secundari a un probable increment de susceptibilitat poblacional, derivat de les mesures d'aïllament adoptades durant la pandèmia per SARS-CoV-2; a la probable circulació d'alguna soca més virulenta; o a la cocirculació temporal de virus respiratoris durant els mesos d'hivern, atès que s'ha observat coinfecció en fins al 30% dels casos d'EGAi¹².

Formes de presentació de la malaltia

Les múltiples formes de presentació de la infecció per *S. pyogenes* es poden classificar de la manera següent:

Infeccions no invasives: són les més lleus, amb afectació freqüent de teixits més superficials i que típicament colonitza (orofaringe i pell).

Infeccions invasives: són les més greus, amb afectació de teixits més profunds, definides per l'aïllament confirmat de *S. pyogenes* en una localització normalment estèril (les més freqüents són sang, líquid pleural i abscessos)¹⁸.

Afectacions toxigèniques: són les secundàries a la toxina característica produïda per *S. pyogenes*. Representades per dues presentacions clíniques: l'escarlatina i la síndrome de xoc tòxic estreptocòccic³.

Afectacions postinfeccioses: són la febre reumàtica (afectació valvular cardíaca no infecciosa), la glomerulonefritis postestreptocòccica i el PANDAS (*pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus*)³.

Quan es fa la primera valoració d'un pacient amb infecció activa per *S. pyogenes*, aquesta es pot trobar en diferents estadis de l'evolució pròpia de la infecció. L'esquema de la Figura 1 mostra algunes de les formes de presentació clínica de la infecció per *S. pyogenes* (es desenvolupen més endavant). Cal remarcar que l'evolució temporal de les formes clíniques esmentades en l'esquema no és sempre seqüencial. Els casos de bacterièmia, per exemple, solen presentar-se en absència de complicacions supuratives locals prèvies¹⁹.

Presentacions clíniques

Generalment es tracta de formes no invasives¹, que es poden tractar de manera ambulatoria amb antibioteràpia via oral o fins i tot tòpica en el cas d'algunes lesions cutànies, sense requerir ingrés hospitalari³. També hi ha, però, les infeccions invasives per *S. pyogenes*, que requereixen un tractament mèdic i sovint quirúrgic més agressiu, amb antibioteràpia endovenosa i, per tant, ingrés hospitalari³.

No invasives

S'inclouen les infeccions com *l'impetigen*, *la faringoamigdalitis*, *l'otitis mitjana aguda* i *la sinusitis*. Representen les principals formes de presentació no invasiva diagnosticades de manera recurrent en la pràctica clínica, i la faringoamigdalitis n'és la més freqüent. Cal tenir en compte que aquestes infeccions, si no es diagnostiquen i tracten de forma precoç, poden progressar a formes invasives³.

En algunes ocasions, associada a la faringoamigdalitis i sobretot en l'edat escolar i l'adolescència, es presenta una síndrome clínica mediada per toxina que s'anomena *escarlatina*²⁰. Aquesta toxina produïda per *S. pyogenes* és una proteïna bacteriana que forma part d'una àmplia família de proteïnes immunoestimuladores conegudes com a superantígens, i que és responsable, entre altres coses, de l'afectació cutània característica de l'escarlatina²¹. Es presenta típicament com un exantema cutani micropapular eritematós de característiques rugoses que afecta inicialment el tronc, i progressa a extremitats, palmells i plantes dels peus. L'exantema sovint s'accentua als plecs (línies de Pastia) i a les galtes amb extensió perioral, respectant el triangle nasogenià (fàscies de Filatov). Sol aparèixer el primer o segon dia de la malaltia i desapareix al cap de 6-9 dies; posteriorment presenta una descamació, sobretot de palmells i plantes i d'inici periungüal. Característicament també pot observar-se un engruïment de les papil·les linguals, clàssicament conegut com a llengua de gerd²⁰.

Els criteris de Centor i de McIsaac són escales que descriuen els signes i els símptomes més freqüents de les faringoamigdalitis i ajuden a determinar la probabilitat pretest de faringoamigdalitis estreptocòccica (com més alta és la puntuació en les escales, més probabilitat de positivitat per *S. pyogenes*, i per això es recomana fer un test diagnòstic)²⁰⁻²². L'escala de McIsaac és la més utilitzada i avalua la presència de febre (més de 38 °C), hipertròfia o exsudat amigdalí, adenopatia laterocervical dolorosa, absència de tos i, a diferència de l'escala de Centor, també considera l'edat (entre 3 i 14 anys)²². Cal tenir en compte, però, que múltiples revisions descriuen casos de faringoamigdalitis per *S. pyogenes* i d'infeccions invasives per EGA en infants menors de 3 anys, en alguns casos amb presentacions greus i fins i tot amb necessitat d'ingrés a una unitat de cures intensives. És per això que cal no desestimar la possibilitat d'infecció per *S. pyogenes* en aquest grup etari^{4, 7, 13}.

L'estàndard de referència per al diagnòstic de l'escarlatina amb faringoamigdalitis estreptocòccica és l'aïllament del microorganisme en un cultiu faringi, encara que els tests ràpids d'antigen, amb una especificitat entorn al 95%, proporcionen el diagnòstic més ràpid i són àmpliament utilitzats en la pràctica clínica diària²⁰.

És important el tractament precoç de la infecció amb antibioteràpia oral, amb la penicil·lina com a fàrmac d'elecció, per aconseguir una millora clínica precoç i disminuir-ne la contagiositat, així com assegurar un compliment terapèutic correcte durant 10 dies per garantir l'erradicació del bacteri al teixit i evitar possibles complicacions, tant supuratives locals com postinfeccioses^{3, 20, 23}.

Invasives

Com ja s'ha comentat prèviament, la majoria d'EGAI ocorren en infants sans^{1, 7}. Tot i això, cal tenir en compte alguns factors que s'han associat a més risc d'infecció invasiva.

La varicel·la és considerada clàssicament un dels factors de risc més importants per al desenvolupament d'EGAI, especialment d'una infecció cutània invasiva greu²⁴. Altres lesions cutànies, procediments quirúrgics recents¹⁹, així com coinfeccions virals^{19, 25}, l'edat preescolar (més petits de 5 anys, i sobretot d'1 any), la immunosupressió¹⁹ o l'antecedent d'un ingrés hospitalari en els últims 3 mesos, d'una faringoamigdalitis aguda en els últims 6 mesos o bé d'una infecció invasiva en els últims 12 mesos, són altres factors de risc que cal tenir presents¹. L'edat de menys de 5 anys, el diagnòstic de pneumònia amb vessament i una elevació de la proteïna C reactiva a l'ingrés són factors asso-

ciats a més gravetat d'EGAI amb necessitat d'ingrés a UCI i intervenció quirúrgica^{1, 4}.

Complicació supurativa local

Abscessos periamigdalins, parafaringis i retrofaringis

Es tracta d'infeccions sovint polimicrobianes, encara que *S. pyogenes* n'és el bacteri predominant per extensió de faringitis estreptocòcciques a estructures adjacents.

Es manifesten clínicament amb afectació de l'estat general, febre, odinofàgia, disfàgia, veu gangosa, trisme (de predomini en abscessos periamigdalins) i torticoli (de predomini en abscessos retrofaringis). En l'exploració dels abscessos periamigdalins, que afecten majoritàriament infants grans i adolescents, destaca una protrusió amigdalina amb desviació de l'úvula contralateral. En canvi, els abscessos retrofaringis es presenten amb inflamació de la paret posterior de la faringe i són més freqüents en infants petits³.

Analíticament destaca leucocitosi neutrofíllica amb elevació de proteïna C reactiva i procalcitonina²⁶.

Per fer el diagnòstic i identificar de manera correcta aquestes entitats és necessària una tomografia axial computada de la zona afectada. El drenatge quirúrgic precoç, juntament amb el tractament antibiòtic endovenós en són l'abordatge recomanat^{3, 26}.

Mastoiditis i cel·lulitis orbitària

S. pyogenes és la segona causa més freqüent de *mastoiditis*, la complicació supurativa principal de l'otitis mitjana aguda. Es caracteritza per febre alta, eritema, edema i dolor a la palpació retroauricular, amb desplaçament anterior del pavelló auricular. La infecció pot

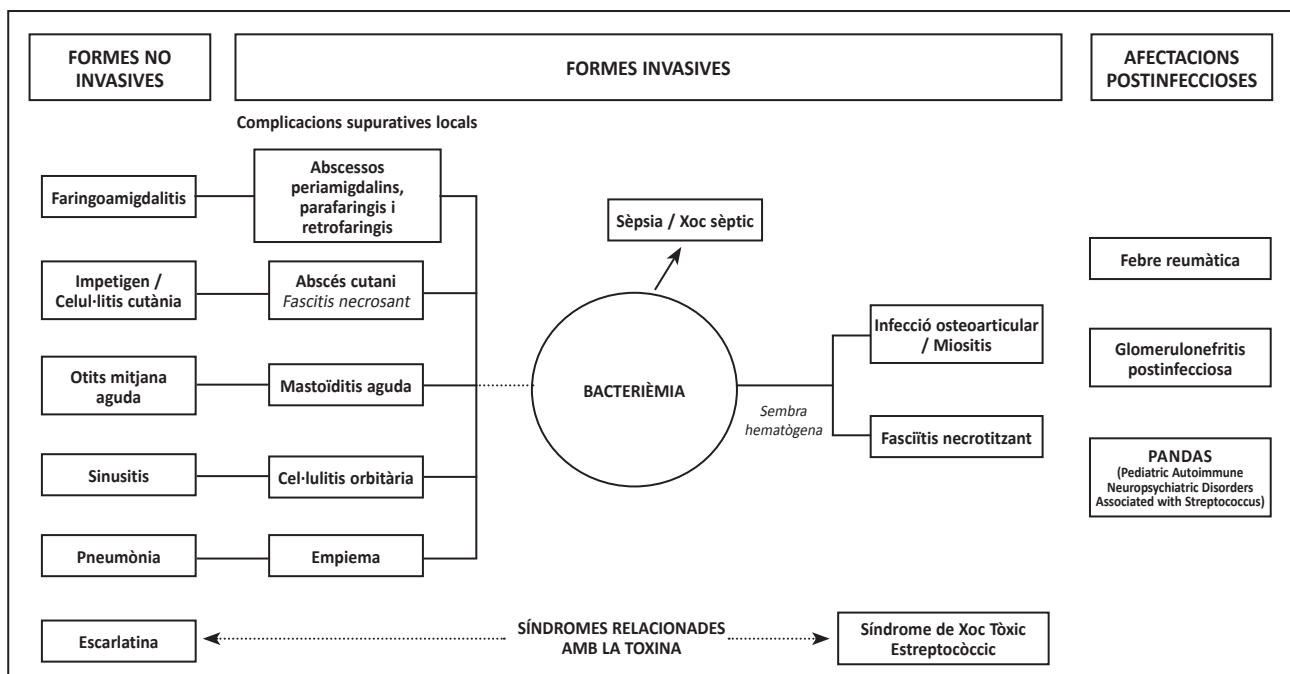


Fig. 1. Formes de presentació clínica de la infecció per *S. pyogenes* i la possible evolució.

progressar de manera molt ràpida desencadenant seqüeles extracranials i intracranials que en ocasions són devastadores. Alguns autors refereixen que el diagnòstic podria ser clínic en els casos no complicats, encara que d'altres recomanen fer una tomografia axial computada amb injecció de contrast en tota sospita de mastoïditis per detectar de manera precoç les possibles complicacions no evidents clínicament²⁷.

La *cel·lulitis orbitària* és una complicació supurativa secundària a una sinusitis, que es manifesta principalment amb edema i eritema periorbitari, proptosi, que mosi, així com dolor i/o limitació a la mobilització ocular. Si no s'estableix un tractament precoç, es poden observar complicacions, com per exemple la formació d'abscessos o la progressió de la infecció a l'espai intracranial. És important fer una tomografia axial computada amb injecció de contrast en cas de sospita d'aquesta entitat o d'alguna complicació associada per establir-ne un diagnòstic acurat i guiar les decisions terapèutiques²⁸.

En les dues entitats descrites l'antibioteràpia endovenosa és fonamental per resoldre la infecció, així com el maneig quirúrgic en els casos que presentin complicacions supuratives suggestives de drenatge²⁷⁻²⁸.

Pneumònia amb empiema i/o vessament

S. pyogenes és una causa poc comuna de pleuropneumònia i empiema secundaris a una pneumònia adquirida en la comunitat en pediatria. Recentment, però, se n'ha detectat un increment de la incidència relativa. L'estudi publicat per Megged O et al. el 2020, conclou que els pacients amb pneumònies complicades per aquest microorganisme solen presentar una evolució més greu en comparació amb l'etiologia pneumocòccica, amb vessaments pleurals més abundants, més necessitat de ventilació mecànica i una estada hospitalària més llarga. De manera no significativa, en aquest mateix estudi també s'observa més necessitat de drenatge pleural i de trasllat a la unitat de cures intensives pediàtriques²⁹. Aquesta entitat ocorre freqüentment sense una bacterièmia associada, i és per això que sovint es requereix una mostra del líquid pleural per al diagnòstic etiològic³⁰. En els casos en què no s'arriba a recollir mostra del líquid pleural, obtenir el diagnòstic de confirmació etiològic pot ser difícil²⁹.

A més a més, secundari a diferents mecanismes immunològics, s'ha detectat un risc incrementat de presentar pneumònies complicades en pacients amb coinfecció per grip A, i la primera setmana és la de més susceptibilitat²⁵. Alguns estudis recents també apunten a la relació del virus respiratori sincicial amb l'augment de casos de pneumònia d'etiologia piogènica¹³.

Bacterièmia

Les manifestacions clíniques de bacterièmia per *S. pyogenes* inclouen les del focus primari de la infecció, en cas d'haver-n'hi¹⁹, així com un ampli espectre de

síntomes oscil·lants en gravetat que poden anar des d'una síndrome febril simple fins a una infecció que suposi un risc vital²⁴.

En la majoria dels casos (60-90%) es coneix el focus primari de la infecció, que entre el 60 i el 70% dels casos és cutani^{19, 24}. La bacterièmia associada a faringoamigdalitis per *S. pyogenes* és poc comuna, fins i tot en casos que presenten escarlatina. La relació amb la pneumònia també és poc freqüent, s'observa sobretot en casos de coinfeccions víriques com la grip, i comporta més morbimortalitat¹⁹.

La bacterièmia sense focus fa referència a la presència del microorganisme en sang sense identificar un focus primari d'infecció i representa aproximadament el 30% dels hemocultius positius³¹. Aquesta entitat sol presentar una evolució clínica més favorable respecte les bacterièmies amb focus primari conegut i suposa menys risc de desenvolupar una infecció greu. Aquesta distinció comporta, doncs, implicacions pronòstiques, i resulta útil de cara a les decisions terapèutiques³¹.

Els pacients amb bacterièmia per *S. pyogenes* poden desenvolupar infeccions secundàries per disseminació hematògena (es descriuen específicament més endavant), i les musculoesquelètiques són les més freqüents¹⁹ (Fig.1).

Disseminació hematògena

Infeccions osteoarticulares

Les infeccions osteoarticulares, més freqüents en infants de menys de 5 anys i en el sexe masculí, suposen una important causa de morbiditat, i poden provocar seqüeles que comprometin el desenvolupament motor en cas de tractament tardà o inadequat. Anàlitzament s'acompanyen de leucocitosi, elevació de reactants de fase aguda i de la velocitat de sedimentació globular, encara que la normalitat d'aquests paràmetres no descarta la infecció osteoarticular³². Fins al 60% dels casos el cultiu de líquid articular no permet la identificació microbiològica per un baix rendiment de la prova³³. En la metaanàlisi de Russell CD et al. conclouen que aproximadament només entre el 21 i el 23% dels hemocultius resulten positius en artritis sèptica i osteomièlitis, respectivament³³.

L'*artritis sèptica* causada per *S. pyogenes* és una entitat poc comuna. L'afectació monoarticular predomina sobre la poliarticular; aquesta última és de diagnòstic difícil per la forma de presentació i més freqüent en infants immunodeprimits³⁴. La forma de presentació habitual inclou febre, dolor local, edema i limitació a la mobilitat de l'articulació; les zones més afectades són el genoll i el maluc, seguides del turmell i colze³².

Els darrers anys s'ha donat poca importància a l'*osteomièlitis* per *S. pyogenes*, tot i ser-ne la segona causa més freqüent en població pediàtrica, després de *S. aureus*³⁵. Encara que els signes i els símptomes semblen ser indistingibles de les osteomièlitis causades per al-

tres gèrmens, davant de clínica de febre alta, edema i eritema localitzats i mobilitat limitada amb coïxesa cal també tenir present *S. pyogenes* com a agent etiològic, sobretot si s'associa a infecció per varicel·la. El fèmur, el calcani, la tibia i l'húmer són les localitzacions més freqüents en els estudis publicats³⁵. Cal destacar que l'osteomielitis pot estendre's per contigüïtat a les articulacions adjacents, i presentar-se amb artritis sèptica associada³².

Fasciïtis necrosant

Es tracta d'una infecció ràpidament progressiva que destrueix els teixits tous profunds, incloent-hi la fàscia muscular i el revestiment de greix subcutani, produïda per toxines que desencadenen una important resposta inflamatòria³⁶. *S. pyogenes* constitueix l'etiologia principal de la fasciïtis necrosant monomicrobiana, i l'entitat pot originar-se tant per complicació local d'una cel·lulitis com per disseminació hematògena³⁶. S'associa a SXTE en el 50% dels casos¹⁹. L'aparició d'un dolor desproporcionadament intens a les troballes en l'exploració física és característica; i el fet que inicialment no presenti una gran expressivitat en l'examen físic pot endarrerir-ne el diagnòstic. Posteriorment, l'afectació cutània es presenta com un eritema que progressa a butllofes amb crepitació subcutània, i el quadre clínic se sol acompanyar de febre alta, síndrome gripal, miàlgies i hipotensió³⁶.

Analíticament, una leucocitosi a expenses de neutròfils amb elevació de reactants de fase aguda, augment de lactat i de creatinina, i hiponatrèmia en poden ser suggestius^{3, 36}. L'elevació sèrica de creatina-cinasa, així com la hipertransaminasèmia es relacionen de manera més específica amb l'entitat³⁶. El diagnòstic és fonamentalment clínic, encara que les proves d'imatge com la tomografia computada i la ressonància magnètica són útils, i mostren edema de parts toves i gas tissular en alguns casos. A la ressonància magnètica destaca un engruïment i hiperintensitat de la fàscia intermuscular en seqüència T2³⁶.

Es tracta d'una urgència medicoquirúrgica, de manera que és essencial un grau de sospita elevat per fer un desbridament quirúrgic i iniciar antibioteràpia precoçment^{3, 36}.

La taxa de mortalitat descrita en casos de fasciïtis necrosant en infants és més baixa respecte a la població adulta, i malgrat que s'estima d'entre el 0% i el 14,3%, cal dir que s'observa una important variabilitat entre les dades publicades pel fet que es tracta d'una entitat poc freqüent³⁷.

Síndrome de xoc tòxic estreptocòccic i xoc sèptic

Es tracta de dues entitats que solen tenir una evolució greu i molt ràpida, en alguns casos fins i tot fulminant³⁸⁻³⁹. Són dues de les causes últimes de mort en els casos d'EGAI que resulten en èxits (segons Nagy A et al., la sèpsia és responsable final de la mort en més del

70% d'aquests casos). Poden presentar-se associades a altres infeccions invasives, però també de manera aïllada sense relacionar-se amb altres EGAI³⁸⁻³⁹.

Aquesta evolució ràpida i greu de les EGAI no és gens menyspreable. Segons la revisió de les característiques de les infeccions estreptocòcciques que havien resultat en èxits feta el 2022 per Nagy A et al., més del 40% dels pacients que moren ho fan abans d'arribar a l'hospital, i fins al 50% ho fan durant les primeres 24 h des de l'ingrés. Així doncs, menys del 10% dels casos mortals ocorren un cop passades aquestes 24 h. Cal tenir en compte que, malgrat aquesta presentació clínica ràpidament evolutiva, està descrit que més del 90% dels pacients que resulten en èxits presenten pròdroms prèviament, de més de 24 h d'evolució en el 70% dels casos, i que fins al 21% dels pacients són visitats per un metge poc abans de la mort, diagnosticats de malaltia banal per absència de signes d'alarma suggestius de malaltia invasiva. La simptomatologia que s'ha descrit associada a aquests casos és, per ordre de freqüència, la febre, la clínica gastrointestinal, els símptomes respiratoris, l'exantema i, menys freqüentment, la clínica neurològica i el dolor².

La *síndrome de xoc tòxic estreptocòccic* és una EGAI mediada per toxines que actuen com a superantígens, induint l'alliberació de citoquines proinflamatòries i mediadors vasodilatadors que acaben desencadenant una instauració aguda de xoc i fallada multiorgànica³. Aquesta forma de presentació té una mortalitat que pot arribar a ser de fins al 26,6% en la població pediàtrica⁴. Com ja s'ha comentat, en alguns casos ocorre en relació amb altres EGAI, com la cel·lulitis cutània³, la fasciïtis necrosant o la pneumònia complicada; tot i així, no se n'aconsegueix identificar un focus d'infecció en fins al 45% dels casos^{19, 38-39}.

Generalment es presenta amb febre associada i mal estat general, i les troballes de laboratori mostren leucocitosi amb predomini de neutròfils immadurs, elevació de creatinina-cinasa, hipoalbuminèmia, hipocalcèmia, mioglobinúria i hemoglobinúria. En funció de l'òrgan afectat, es pot observar també un augment de creatinina sèrica, hipertransaminasèmia o alteració hemostàtica, entre altres^{3, 40}. L'hemocultiu resulta positiu en aproximadament el 50% dels casos⁴⁰.

El diagnòstic d'aquesta entitat requereix l'aïllament del microorganisme en una localització corporal estèril, en presència d'hipotensió i dos o més signes addicionals. En cas que es diagnostiqui per aïllament d'EGA en una ubicació no estèril, com seria la faringe o la pell, el cas es considera un SXTE probable¹⁸ (Fig. 2).

Molts dels criteris anteriorment descrits, però, no són específics de SXTE i s'observen de manera similar en els casos de *xoc sèptic*. Tal com ja s'ha explicat, la reacció inflamatòria causant del SXTE sembla que és mediada per les toxines produïdes per *S. pyogenes*, en canvi, en el xoc sèptic sembla ser el bacteri mateix el responsable de desencadenar la reacció inflamatòria de l'organisme. Així doncs, davant d'un pacient amb

<p>I. Aïllament d'estreptococ grup A (<i>Streptococcus pyogenes</i>)</p> <p>A. Mostra estèril (ex.: sang, líquid cefalorraquidi, pleural o peritoneal, biòpsia tissular, ferida quirúrgica, etc.).</p> <p>B. Mostra no estèril (faringe, esput, vagina, ferida cutània superficial, etc.).</p> <p>II. Signes clínics de gravetat</p> <p>A. Hipotensió: pressió sistòlica sanguínia <90 mmHg en adults o <5è percentil per edat en infants.</p> <p>B. ≥ 2 dels signes següents:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Disfunció renal: creatinina ≥ 2 mg/dL en adults o ≥ 2 vegades el límit superior de normalitat per edat. En pacients amb malaltia renal preexistent, ≥ 2 vegades el valor basal. 2. Coagulopatia: plaquetes ≤ 100x10⁹/L o coagulació intravascular disseminada. 3. Alteracions hepàtiques: alanina aminotransferasa (GOT), aspartat aminotransferasa (GPT), i nivells de bilirrubina total ≥ 2 del límit superior de la normalitat per edat. En pacients amb malalties hepàtiques preexistents ≥ 2 vegades els valors basals. 4. Síndrome de destret respiratori en adult. 5. Rash macular eritematos generalitzat que pot descamar. 6. Necrosi de teixits tous (fasciïtis necrosant, miositis o gangrena). <p><small>* En cas de complir IA i II (A i B) es considera un cas confirmat. En cas de complir IB i II (A i B) es considera cas probable si no s'identifica etiologia alternativa.</small></p>

Fig. 2. Criteris diagnòstics de síndrome de xoc tòxic estreptocòccic¹⁸.

inestabilitat hemodinàmica i fallada multiorgànica la distinció entre aquestes entitats, potencialment greus, resulta difícil⁴⁰.

El seu tractament requereix de suport hemodinàmic amb reposició de volum per mantenir una perfusió adequada, antibioteràpia i maneig de la fallada multiorgànica. Cal mencionar que en els casos de SXTE les immunoglobulines intravenoses podrien ser usades com a teràpia adjuvant, tot i que, a diferència del SST estafilocòccic, no es disposa de suficient evidència científica que n'hagi demostrat l'efectivitat⁴⁰.

La revisió de la bibliografia existent sobre el xoc fulminant associat a *S. pyogenes*, tant en adults com en infants, permet definir unes característiques comunes entre els pacients que presenten aquesta evolució de la malaltia i que, conjuntament, podrien servir com a signes d'alarma per al pediatre que en fa la valoració. Aquestes són, entre altres, l'edat preescolar (menys de 5 anys), la coinfecció per virus influença, haver consultat a un centre sanitari prèviament, el dolor en forma d'artràlgies o miàlgies amb rebuig de la deambulació o els símptomes gastrointestinals associats^{2, 4, 13, 41-42}.

Tractament

Malgrat que *S. pyogenes* és un bacteri potencialment agressiu que pot causar patologia greu, és sensible a la penicil·lina i altres antibiòtics β-lactàmics en el 100% dels casos descrits. Davant del moment epidemiològic en què ens trobem cal ser prudent i tractar de forma precoç les infeccions lleus per *S. pyogenes*, iniciant l'antibioteràpia adequada de manera immediata, i amb la penicil·lina com a tractament d'elecció. Això, juntament amb el maneig quirúrgic dels casos indicats, afavoreix la millora clínica del pacient i en disminueix la contagiositat, així com la taxa de complicacions, tant supuratives locals com postinfeccioses.

És important recordar a les famílies la importància de fer les pautes antibiòtiques completes, així com evitar l'escola i el contacte amb persones de risc les primeres 24 h del tractament i fins a la millora simptomàtica del pacient.

Conclusions

La situació epidemiològica actual de les infeccions per *S. pyogenes* és excepcional. El gran increment del nombre d'infeccions per EGA detectades des de setembre de 2022, en alguns casos amb presentacions molt greus, ha generat un estat d'alarma i preocupació internacional. Les formes de presentació clínica són múltiples, la gran majoria no invasives i lleus; però cal recordar que les infeccions invasives per EGA poden ser devastadores, apareixen majoritàriament en pacients prèviament sans, i presenten períodes prodròmics molt curts i una progressió molt ràpida.

Els factors de risc que s'han observat associats a infecció invasiva són l'edat preescolar, les lesions cutànies, les coinfeccions virals, la immunosupressió, l'antecedent d'una faringoamigdalitis aguda en els últims 6 mesos o bé d'una infecció invasiva estreptocòccica en els últims 12 mesos.

En alguns casos l'evolució és fulminant, principalment en forma de SXTE associat o no a altres EGAI. Tant és així que s'ha descrit que més del 40% dels casos mortals són èxits abans d'arribar a l'hospital, i que fins al 50% ho són durant les primeres 24 h d'ingrés. S'ha descrit que el 90% dels èxits per infecció estreptocòccica havien presentat prodròms, de més de 24 h d'evolució en el 70%. La simptomatologia presentada en ordre de freqüència és la febre, la clínica gastrointestinal, la respiratòria, l'exantema i, menys sovint, la clínica neurològica i el dolor. A més, fins al 21% havien consultat a un centre sanitari prèviament. Aquí rau la importància d'aquesta revisió, i és que els professionals sanitaris tenen la possibilitat d'una intervenció precoç que millori el pronòstic dels pacients si es fa un diagnòstic i s'inicia el tractament adequat.

Cal recordar que, malgrat que *S. pyogenes* és un bacteri potencialment agressiu és sensible a la penicil·lina i altres antibiòtics β-lactàmics en el 100% dels casos descrits. És per això que és necessari que el pediatre mantingui un nivell alt de sospita clínica, i recordi les múltiples formes de presentació de la infecció per *S. pyogenes*, així com els factors de risc i les característiques que fan sospitar d'una evolució greu, i dugui a terme una exploració física completa que descarti focus suggeridors d'infecció estreptocòccica.

Finalment, davant de la possibilitat de presentacions d'evolució fulminant en infants prèviament sans, creiem que el monitoratge de la malaltia estreptocòccica invasiva és essencial per progressar en la identificació i la definició dels casos. Considerem, doncs, que el sistema de vigilància epidemiològica de la infecció per

S. pyogenes establert pel Departament de Salut Pública de Catalunya, seguint les recomanacions de l'OMS arran d'aquesta situació epidemiològica excepcional, ha permès i continuarà permetent als facultatius conèixer millor aquesta entitat, poder-ne fer un diagnòstic més eficaç i iniciar-ne el tractament de manera precoç.

Bibliografia

- Suárez-Arrabal MC, Sánchez Cámara LA, Navarro Gómez ML, Santos Sebastián M del M, Hernández-Sampelayo T, Cercenado Mansilla E, et al. Enfermedad invasiva por *Streptococcus pyogenes*: cambios en la incidencia y factores pronósticos. *An Pediatr (Barc)*. 2019;91(5):286-95.
- Nagy A, Reyes JA, Chiasson DA. Fatal Pediatric Streptococcal Infection: A Clínico- Pathological Study. *Pediatr Dev Pathol*. 2022;25(4):409-18.
- Langlois DM, Andrae M. Group A streptococcal infections. *Pediatr Rev*. 2011;32(10):423-9.
- Espadas-Maciá D, Flor Macián EM, Borrás R, Poujois Gisbert S, Muñoz Bonet JI. Infección por estreptococo *pyogenes* en la edad pediátrica: desde faringoamigdalitis aguda a infecciones invasivas. *An Pediatr (Barc)*. 2018;88(2):75-81.
- Bamford A, Whittaker E. Resurgence of group A streptococcal disease in children [editorial]. *BMJ*. 2023;380:43-4.
- Miller KM, Lamagni T, Cherian T, Cannon JW, Parks T, Adegbola RA, et al. Standardization of Epidemiological Surveillance of Invasive Group A Streptococcal Infections. *Open Forum Infect Dis* [revista electrónica]. 2022;9(Supplement 1):S31-S40 [data de consulta: 20-04-2023]. Disponible a: https://academic.oup.com/ofid/article/9/Supplement_1/S31/6697944
- Arias-Constantí V, Trenchs-Sainz de la Maza V, Sanz-Marcos NE, Guittart-Pardellans C, Gené-Giralt A, Luaces-Cubells C. Enfermedad invasiva por *Streptococcus pyogenes*: ingresos durante 6 años. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36(6):352-6.
- 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.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Increase in Invasive Group A streptococcal infections among children in Europe, including fatalities. 2022. Accessible a la xarxa [data de consulta: 24-04-2023]. Disponible a: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/increase-invasive-group-streptococcal-infections-among-children-europe-including>
- Organització Mundial de la Salut. Increased incidence of scarlet fever and invasive Group A Streptococcus infection - multi-country. 2022. Accessible a la xarxa [data de consulta: 24-04-2023]. Disponible a: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON429>.
- Departament de Salut Generalitat de Catalunya. Informe de malaltia invasiva per *Streptococcus pyogenes* notificats al Sistema de notificació microbiològica de Catalunya (SNMC). Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Xarxa de Vigilància Epidemiològica de Catalunya. 2023. Accessible a la xarxa [data de consulta: 09-04-2023]. Disponible a: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/9060/informe_malaltia_invasiva_streptococcus_pyogenes_notificats_sistema_notificacio_microbiologica_catalunya_SNMC_2023.pdf?sequence=6&isAllowed=y
- Venkatesan P. Rise in group A streptococcal infections in England. *Lancet Respir Med* [revista electrònica]. 2023;11(2):e16. Disponible a: <http://www.thelancet.com/article/S2213260022005070/fulltext>
- Cobo-Vázquez E, Aguilera-Alonso D, Carrasco-Colom J, Calvo C, Saavedra-Lozano J, Mellado I, et al. Increasing incidence and severity of invasive Group A streptococcal disease in Spanish children in 2019-2022. *Lancet Reg Heal Eur*. 2023;27:100597.
- UK Health Security Agency. Group A streptococcal infections: report on seasonal activity in England, 2022 to 2023. 2023. Accessible a la xarxa [data de consulta: 17-04-2023]. Disponible a: <https://www.gov.uk/government/publications/group-a-streptococcal-infections-activity-during-the-2022-to-2023-season/group-a-streptococcal-infections-report-on-seasonal-activity-in-england-2022-to-2023>
- Schalén C, Strep-EURO Collective. European surveillance of severe group A streptococcal disease. *Euro Surveill* [revista electrònica] 2002;6(35) [data de consulta: 20-04-2023]. Disponible a: <https://doi.org/10.2807/esw.06.35.01870-en>
- Zhi X, Li HK, Li H, Loboda Z, Charles S, Vieira A, et al. Emerging Invasive Group A Streptococcus M1UK Lineage Detected by Allele-Specific PCR, England, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2023 May;29(5):1007-10.
- Ladhani SN, Guy R, Bhopal SS, Brown CS, Lamagni T, Sharp A. Pediatric group A streptococcal disease in England from October to December, 2022. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2023;7(2):2-4.
- The Working Group on Severe Streptococcal Infections. Defining the Group A Streptococcal Toxic Shock Syndrome: Rationale and Consensus Definition. *JAMA*. 1993;269(3):390-1.
- Stevens DL, Kaplan SL. Invasive group A streptococcal infections in children [Internet]. UpToDate. 2023 [data de consulta: 24-04-2023]. Disponible a: <https://www.uptodate.com/contents/invasive-group-a-streptococcal-infections-in-children>
- Wessels MR. *Streptococcus pyogenes* Pharyngitis and Scarlet Fever. A: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, ed. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. (2a ed.). Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2022. Accessible a la xarxa [data de consulta: 07-04-2023]. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587104>
- Hurst JR, Brouwer S, Walker MJ, McCormick JK. Streptococcal superantigens and the return of Scarlet fever. *PLOS Pathog* [revista electrònica]. 2021;17(12):e1010097. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34969060/>
- Fornes-Vivas R, Robledo-Díaz L, Carvajal-Roca E, Navarro-Juanes A, Pérez-Feito C. Utilidad de los criterios clínicos para el adecuado diagnóstico de la faringoamigdalitis en la urgencia pediátrica. *Rev Esp Salud Pública* [revista electrónica]. 2019;93:e1-e11.
- Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):1279-82.
- Megged O, Yinnon AM, Raveh D, Rudensky B, Schlesinger Y. Group A streptococcus bacteraemia: Comparison of adults and children in a single Medical Centre. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(2):156-62.
- Ochi F, Tauchi H, Jogamoto T, Miura H, Moritani T, Nagai K, et al. Sepsis and Pleural Empyema Caused by *Streptococcus pyogenes* after Influenza A Virus Infection. *Case Rep Pediatr*. 2018;2018:4509847.
- Esposito S, De Guido C, Pappalardo M, Laudisio S, Meccariello G, Capoferri G, et al. Retropharyngeal, parapharyngeal and Peritonsillar abscesses. *Children*. 2022;9(5):618.
- Cassano P, Ciprandi G, Passali D. Acute mastoiditis in children. *Acta Biomed*. 2020;91(1):54-9.
- Rashed F, Cannon A, Heaton PA, Paul SP. Diagnosis, management and treatment of orbital and periorbital cellulitis in children. *Emerg Nurse*. 2016;24(1):30-5.
- Megged O. Characteristics of *Streptococcus pyogenes* Versus Streptococcus pneumoniae Pleural Empyema and Pneumonia With Pleural Effusion in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(9):799-802.
- Garriga-Grimau L, Mora-Muñoz E. Pneumònia per *Streptococcus pyogenes*. *Pediatr. catalana*. 2022;82(4):145-7.
- Gauguet S, Ahmed AA, Zhou J, Pfoh ER, Ahnger-Pier KK, Harper MB, et al. Group A streptococcal bacteremia without a source is associated with less severe disease in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(4):447-9.
- Alvares PA, Mimica MJ. Osteoarticular infections in Pediatrics. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96(1):58-64.
- Russell CD, Ramaesh R, Kalima P, Murray A, Gaston MS. Microbiological characteristics of acute osteoarticular infections in children. *J Med Microbiol*. 2015;64(4):446-53.
- Holmes C, Moolman N, Spafford P. Multifocal Invasive *Streptococcus Pyogenes* Infection in Previously Healthy Child: A Rare Case Report. *Research Square* [preimpremta]. 2022 Jul 18 [data de consulta: 07-04-2023]. Disponible a: <https://assets.researchsquare.com/files/rs-366212/v1/ca92958b-37a8-4528-88fd-8cf46a403d57.pdf?c=1668599972>
- Ibia EO, Imoisili M, Píkis A. Group A β -hemolytic streptococcal osteomyelitis in children. *Pediatrics*. 2003;112(1):22-6.
- Stevens DL, Bryant AE. Necrotizing soft-tissue infections. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2253-65.
- Schröder A, Gerin A, Firth GB, Hoffmann KS, Grieve A, Oetzmann von Sochaczewski C. A systematic review of necrotizing fasciitis in children from its first description in 1930 to 2018. *BMC Infect Dis*. 2019;19(317).
- Stevens DL, Tanner MH, Winship J, Swarts R, Ries KM, Schlievert PM, et al. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin. *N Engl J Med*. 1989;321(1):1-7.
- Stevens DL. Invasive group A streptococcal infection and toxic shock syndrome: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. [Internet]. UpToDate. 2023 [data de consulta: 09-04-2023]. Disponible a: <https://www.uptodate.com/contents/invasive-group-a-streptococcal-infection-and-toxic-shock-syndrome-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>
- Schmitz M, Roux X, Huttner B, Pugin J. Streptococcal Toxic Shock Syndrome in the Intensive Care Unit. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):88.
- Stevens, D.L. Group A streptococcal sepsis. *Curr Infect Dis Rep*. 2003;5(5):379-86.
- Stevens, D.L. The Flesh-Eating Bacterium: What's Next? *J Infect Dis*. 1999;179(Supplement 2):366-74.