

# Amigdalite aguda letal causada por *Streptococcus pyogenes*

Lethal acute amigdalitis caused by *Streptococcus pyogenes*

Amigdalitis agudo letal causado por *Streptococcus pyogenes*

Ioshie Ibara Tanaka\*

Airton Hirochi Iwamoto\*\*

Osmar Clayton Person\*\*\*

**RESUMO:** O *Streptococcus pyogenes* é uma bactéria gram positiva que constitui a principal causa de faringoamigdalites em adultos e crianças. As amigdalites estreptocócicas agudas são mais freqüentes nas épocas frias do ano, sendo contagiosas por contato direto com secreções do trato respiratório. Frequentemente são controláveis, mas a partir do foco orofaríngeo primário de infecção, podem acometer diferentes órgãos e tecidos do organismo, provocando complicações supurativas graves. O presente estudo tem como objetivo descrever dois casos clínicos de pacientes com amigdalite aguda, que evoluíram com septicemia e óbito, sendo um em criança e outro em adulto. Em ambos os casos, foram isolados *S. pyogenes* na hemocultura e os pacientes evoluíram a óbito devido à septicemia. Embora se possa fazer associação direta entre os casos, pode-se concluir que infecções orofaríngeas bacterianas devem ser tratadas precocemente, sendo necessário considerar o potencial agressivo de algumas cepas de *S. pyogenes* diante de casos que persistam por mais de cinco dias ou apresentem evolução clínica atípica.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Streptococcus pyogenes*. Tonsilite-mortalidade. Tonsilite-terapia.

**ABSTRACT:** *Streptococcus pyogenes* is a gram positive bacterium that constitutes the main cause of pharyngoamigdalitis in adults and children. Acute streptococcal amigdalitis cases are more frequent at cold times of the year, being contagious through direct contact with secretions of the respiratory tract. Frequently they are controllable. However, from the primary oropharyngeal focus of infection, it may affect different organs and tissues of the organism, causing serious suppurative complications. The present study aimed to describe two clinical cases of patients with acute amigdalitis who developed septicemia and died: one of the patients was a child and the other an adult. In both cases, *S. pyogenes* was isolated in blood culture and the patients came to die due to septicemia. Although direct association between the cases cannot be made, one may conclude that bacterial oropharyngeal infections must be treated as earlier as possible and that they require us to consider the aggressive potential of some lineages of *S. pyogenes* in cases that last more than five days or present an atypical clinical evolution.

**KEYWORDS:** *Streptococcus pyogenes*. Tonsillitis-mortality. Tonsillitis-therapy.

**RESUMEN:** *Streptococcus pyogenes* es una bacteria Gram-positiva que constituye la causa principal de la faringo-amigdalitis en adultos y niños. Los casos agudos de la amigdalitis estreptocócica son más frecuentes en los meses fríos del año, siendo contagiosos a través de contacto directo con secreciones de las vías respiratorias. Son con frecuencia controlables. Sin embargo, del foco orofaríngeo primario de la infección, pueden afectar a diversos órganos y tejidos del organismo, causando complicaciones supurativas serias. Este estudio se propuso a describir dos casos clínicos de pacientes con amigdalitis aguda que desarrollaran septicemia y murieron: uno de los pacientes era un niño y el otro un adulto. En ambos los casos, *Streptococcus pyogenes* fueron aislados en cultura de la sangre y los pacientes vinieron a morir debido a la septicemia. Aunque no se pueda hacer una asociación directa entre los casos, uno puede sí concluir que las infecciones orofaríngeas bacterianas se deben tratar el más rápidamente posible y requieren considerar el potencial agresivo de algunos linajes de *Streptococcus pyogenes* en casos que duran más de cinco días o presentan una evolución clínica anormal.

**PALABRAS LLAVE:** *Streptococcus pyogenes*. Tonsilitis-mortalidad. Tonsilitis-terapia.

## Introdução

O *Streptococcus* β hemolítico do grupo A é um coco gram-positivo que pode ser encontrado nas vias aéreas superiores e na pele de pessoas sadias<sup>1</sup>. Estima-se que 15 a 20% da população seja portadora

da bactéria, podendo ocorrer flutuação nesse índice entre crianças em idade escolar<sup>2</sup>, dependendo do país, estação do ano e umidade ambiente<sup>3</sup>.

Frequentemente, pode produzir faringoamigdalites ou piodermítes que podem invadir órgãos e

tecidos, na dependência de fatores como virulência da cepa, constituintes enzimáticos e produção de toxinas<sup>4</sup>.

Em torno de 30 a 40% das faringoamigdalites agudas a etiologia é estreptocócica, mas a maior preocupação frente a esse dado é

\* Professora Doutora e Chefe da Disciplina de Microbiologia e Imunologia da Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA). E-mail: ibara@famema.br

\*\* Biomédico do Serviço de Microbiologia do Hemocentro da FAMEMA.

\*\*\* Médico Otorrinolaringologista. Docente dos Cursos de Medicina, Enfermagem, Fisioterapia e Fonoaudiologia do Centro Universitário São Camilo.

a ocorrência de complicações causadas por esse agente patogênico, como por exemplo, a glomerulonefrite difusa aguda (GNDA) e a febre reumática, esta última representando 90% das indicações de cirurgia para troca de valvas cardíacas em crianças no Brasil<sup>3</sup>.

A incidência de infecções invasivas causadas por *Streptococcus* do grupo A, de acordo com dados americanos, suecos e canadenses, é entre 1,5 a 6,8 casos por 100.000 habitantes<sup>1</sup>, sendo que as complicações mais frequentes envolvem choque séptico, fascíte necrotizante, pneumonia, empiema, meningite, artrite e osteomielite<sup>4</sup>.

Arnoni et al (2007)<sup>6</sup> descreveram dois casos de meningite em São Paulo, sendo um rapidamente progressivo e fatal, em crianças previamente saudáveis. Em ambos os casos, foram isolados *S. pyogenes* do líquido e os autores alertaram os profissionais de saúde sobre a ocorrência de cepas agressivas de *S. pyogenes*, frequentemente associadas a infecções letais.

Vieira et al (2006)<sup>5</sup> concluíram que frequentar creches representa fator de risco para a colonização da orofaringe pelo *S. pyogenes*, havendo também diferenças regionais na prevalência da bactéria na orofaringe das crianças.

Considerações de Villar et al (2005)<sup>7</sup> alertam para o aumento na prevalência de *S. β* hemolítico do grupo A na faringe de adultos e principalmente crianças. Os autores enfatizam que esse aumento pode refletir na ascensão das taxas de morbi-mortalidade associadas a infecções atípicas graves causadas por este patógeno.

Avellaneda et al (1999)<sup>8</sup> relataram a ocorrência de três casos de infecções letais causadas pelo *S. pyogenes* em crianças na Argentina. Em todas as situações, os pacientes evoluíram rapidamente a óbito por choque séptico, sendo que o foco

primário de infecção no primeiro caso foi o membro inferior (fascíte necrotizante), não sendo estabelecido o foco primário nos outros dois casos.

O mecanismo pelo qual o *S. pyogenes* causa infecção é um tanto complexo e pode ser caracterizado por duas fases: na primeira, ocorre a aderência dos microrganismos, mediada pelo ácido lipoteicóico, que se liga à superfície das células epiteliais pelos seus lipídios terminais; em seguida, a bactéria rompe o epitélio e tem acesso ao tecido conjuntivo, promovendo intensa reação inflamatória, caracterizada por exsudato e infiltrado polimorfonuclear. Na segunda fase, os estreptococos multiplicam-se e como o *S. pyogenes* produz DNases, proteases e estreptoquinases que hidrolisam componentes teciduais locais, pode ocorrer espalhamento dos microrganismos<sup>9,10</sup>, com possíveis complicações muitas vezes fatais.

O objetivo do presente estudo é descrever a ocorrência de dois casos de pacientes que apresentaram infecção estreptocócica invasiva, secundária a amigdalite aguda, evoluindo para septicemia e óbito.

## Descrição de casos

### Caso 1

Paciente do sexo masculino, 3 anos de idade, residente em Vera Cruz (zona rural a cerca de 8 km da cidade de Marília), sem histórico de internações prévias e com a vacinação em dia.

A mãe da criança procurou auxílio médico para o menor no Pronto-Socorro (PS) do Hospital das Clínicas de Marília, queixando-se de "dor de garganta há uma semana". Dizia que a criança iniciara quadro de febre intermitente medida (38,5°C) e dor ao deglutir há cerca de 7 dias, período em que fizera uso de dipirona para controle

sintomático. Há 5 dias iniciara uso de diclonofaco, sem obtenção de melhora. Há 2 dias havia iniciado edema de face (inclusive com dificuldade de abertura dos olhos) e hematuria macroscópica.

Após avaliação clínica e exames laboratoriais, constatou-se o diagnóstico de Amigdalite Aguda, Glomerulonefrite Difusa Aguda (GNDA) e Pielonefrite.

A criança apresentava ao exame clínico taquicardia, dispnéia, febre (39,0°C), edema palpebral bilateral, hidratação adequada, orofaringe com placas purulentas em lojas amigdalianas e palato mole. O fígado era palpável a cerca de 6 centímetros do rebordo costal, apresentando-se indolor. Havia a presença de murmúrio vesicular fisiologicamente distribuído com estertores bolhosos em base pulmonar.

Os resultados de exames laboratoriais evidenciaram: Hemograma: série vermelha: eritrócitos 3.830.000/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 9,50g/dl, hematócrito 28,20%, VCM 73,63 fl, leve microcitose; série branca: leucócitos 10.300/mm<sup>3</sup> (2 – 2 – 47 – 40 – 5 – 0 – 2 – 0 – 2), vários neutrófilos apresentando granulações tóxicas finas, plaquetas: 184.000/mm<sup>3</sup> (adequadas em lâmina).

Foi solicitada hemocultura, que veio a evidenciar a presença de *Streptococcus pyogenes*, sensível às drogas testadas. A gasometria arterial apresentou: pH 7,31, pCO<sub>2</sub> 22,7 mmHg, pO<sub>2</sub> 54 mmHg, HCO<sub>3</sub> 11,4 mEq/l, CO<sub>2</sub> total 12,1 mEq/l, Be 12,9 mEq/l, Sat O<sub>2</sub> 85,6%. Os eletrólitos mostraram: creatinina 1,1, uréia: 82, potássio 4,3, sódio 138. A urina I constatou-se turva, com pH 5,0, proteínas presentes, leucócitos 125.000/ml, eritrócitos 4.000/ml, Células 10.000/ml. A urocultura foi negativa com 24 horas de incubação.

A criança foi transferida do PS para a Unidade de Terapia Inten-

siva (UTI), apresentando-se nesse momento em regular estado geral, Glasgow 13, confuso, torporoso, taquidispneico (FR 36 ipm, FC 140 bpm), pressão arterial 90 x 70 mmHg, temperatura 37,5°C, pulsos radiais, braquiais, femorais, tibiais posteriores e pediosos cheios e normopalpáveis, saturação de oxigênio variando entre 96 e 97%.

O paciente evoluiu rapidamente para insuficiência cardíaca congestiva e edema agudo de pulmão, evoluindo a óbito.

## Caso 2

Paciente do sexo feminino, 45 anos de idade, residente em Marília-SP, procurou o PS do Hospital das Clínicas de Marília, queixando-se de dor de garganta há 10 dias e febre concomitante não medida. Relatava que a dor iniciara-se intensa, progredira, mas nos últimos 2 dias havia melhorado em grau moderado. No período, fez uso apenas de dipirona. Entretanto, há 2 dias havia iniciado dispnéia progressiva, que se agravou no último dia, havendo grande dificuldade respiratória.

A paciente não apresentava doenças de base, nem fazia uso de medicações de rotina.

Ao exame clínico apresentava regular estado geral, pressão arterial 70 x 50 mmHg, febre (39,0°C), frequência cardíaca 90 bpm, extremidades frias, perfusão reduzida, sudorese intensa, palidez cutânea e cianose moderada. A oroscopia mostrou exsudato purulento em moderada quantidade em lojas amigdalianas, além de hiperemia faríngea intensa.

A hipótese diagnóstica foi de sepse e choque séptico secundária à amigdalite aguda.

Os exames laboratoriais apresentaram no dia da internação: hemograma/série vermelha: eritrócitos 4.690.000/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 13,6 g/dl, hematócrito 40,20%, VCM 85,71 fl e presença de hemá-

cias normocíticas e normocrômicas; série branca: leucócitos 8.000/mm<sup>3</sup> (0 – 1 – 41 – 42 – 0 – 0 – 13 – 0 – 3), neutrófilos apresentando granulações tóxicas finas; plaquetas 201.000/mm<sup>3</sup>, adequadas em lâmina.

No dia seguinte à internação, os exames laboratoriais apresentaram os seguintes resultados: hemograma/série vermelha: eritrócitos 4.010.000/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 11,90 g/dl, hematócrito 35,30%, VCM 88,03 fl e leve microcitose; série branca: leucócitos 26.300/mm<sup>3</sup> (0 – 2 – 41 – 46 – 0 – 0 – 9 – 0 – 2), neutrófilos com granulações tóxicas médias, plaquetas 136.000/mm<sup>3</sup>, com discreta diminuição em lâmina.

Foram solicitadas 2 hemoculturas (a primeira no dia da internação e a segunda um dia após). Ambas identificaram a presença de *Streptococcus pyogenes*, sensível às drogas testadas *in vitro*.

A paciente evoluiu desfavoravelmente, mantendo choque séptico, febre contínua, deterioração rapidamente progressiva da função renal, acidose, ocorrendo óbito após 2 dias de internação.

## Discussão

O aumento da ocorrência de infecções invasivas atípicas associadas ao *S. pyogenes*, descritas na literatura, sugere que cepas potencialmente virulentas estejam sendo selecionadas nas últimas décadas.

O comportamento agressivo de cepas de *S. pyogenes* tem sido associado aos sorotipos M1 e M3, que apresentam a capacidade de alterar a função fagocítica e induzir a produção de exotoxinas pirogênicas, principalmente a SpeA, que pode atuar como superantígeno<sup>4</sup>.

As amostras de *S. pyogenes* isoladas dos pacientes descritos neste estudo foram submetidas a tipagem molecular, utilizando-se os métodos PFGE e tipagem *em*.

Os resultados mostraram tratar-se de um único padrão de corte, havendo a presença do gene *emm*<sup>3</sup>, que codifica a proteína M3. Pelos resultados obtidos, pode-se concluir que se trata de um único clone, apesar de não haver estreita relação dos acometidos.

Os resultados da tipagem molecular somam-se às descrições da literatura, que apontam o sorotipo M3 como um dos mais relacionados às infecções invasivas associadas ao *S. pyogenes*.

Mesmo instituindo-se abordagem terapêutica agressiva, a mortalidade por infecções estreptocócicas invasivas em adultos varia de 10 a 80%, sendo que a maioria dos estudos em crianças mostra menor taxa de mortalidade (5 a 10%)<sup>1,4</sup>.

Os casos descritos neste estudo mostram um ponto em comum: ambos os pacientes chegaram ao PS com sintomatologia séptica avançada e sem uso prévio de antimicrobiano, com história de piora progressiva superior a cinco dias.

A característica agressiva da infecção certamente requer tratamento precoce, sendo que os casos descritos devem despertar a atenção dos profissionais de saúde quanto à necessidade de orientação ao paciente ou a seus familiares, abordando aspectos do diagnóstico, necessidade de tratamento adequado e precoce, além de reavaliação em casos com evolução clínica atípica.

Na luta que os profissionais de saúde travam contra as doenças, considerando as infecções, a busca pelo diagnóstico etiológico preciso e precoce, aliado à rapidez de sua obtenção, talvez seja relevante no prognóstico de pacientes acometidos por cepas virulentas de *S. pyogenes*.

Uma das dificuldades que por vezes os médicos têm na prática clínica é diagnosticar com certeza infecções estreptocócicas, que, em alguns casos, pela sintomatologia variada, podem passar como viral.

A partir da década de 80, foram introduzidos no comércio métodos rápidos de detecção do antígeno do *Streptococcus*  $\beta$  hemolítico do grupo A, que objetivavam diagnosticá-lo em minutos.

Embora a utilização desses métodos em serviços públicos, por razões socioeconômicas, seja prejudicada atualmente, a sua utilização em consultório, com respaldo na literatura atual, poderia auxiliar no diagnóstico etiológico e tratamento precoce das faringotonsilites estreptocócicas, o que poderia hipoteticamente contribuir na redução da gravidade das infecções invasivas.

Nos Estados Unidos, cerca de 70% das faringoamigdalites são tratadas com antibióticos<sup>11,12,13</sup>, muitas das quais virais, acreditando-se ser maior esse índice no Brasil<sup>11</sup>.

A utilização de antibióticos em infecções virais não auxilia o tratamento, mas contribui para a seleção de cepas bacterianas resistentes, o que desperta a necessidade de bom senso para o diagnóstico correto, preciso e precoce, além do tratamento adequado. Dessa forma, espera-se que a incidência de infecções estreptocócicas potencialmente letais, como as descritas nesse estudo, reduza-se e configure apenas na memória dos profissionais de saúde.

## Conclusões

O aumento das infecções invasivas potencialmente letais a partir de focos primários de infecção por *S. pyogenes*, respaldado na literatura e exemplificado neste estudo, torna necessário que os profissionais de saúde atentem para a possibilidade de ocorrência de quadros graves e instituem abordagem terapêutica antimicrobiana precoce, orientando os familiares quanto à evolução típica da doença, devendo-se procurar auxílio médico imediato na vigência de evolução clínica anormal.

## REFERÊNCIAS

1. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Severe invasive group A Streptococcal infections: a subject review. *Pediatrics*. 1998 Jan;101:136-40.
2. Giannelli SM, Posse GR. Prevalencia de portacion asintomatica del estreptococo  $\beta$  hemolítico grupo A (*Streptococcus pyogenes*). *Arch Argent Pediatr*. 2007;105(3):221-4.
3. Kim SJ. Bacteriologic characteristics and serotypings of *Streptococcus pyogenes* isolated from throats of school children. *Yonsei Méd*. 2000;41(1):46-60.
4. Alarcón CO, Ordenes MCP, Denegri MM, Zúñiga J. Infecciones invasoras por *Streptococcus*  $\beta$  hemolítico Grupo A. *Rev Chil Pediatr*. 2006;77(5):487-91.
5. Vieira FMJ, Figueiredo CR, Soares MC, Weckx LY, Santos O, Magalhães G, Orlandi P, Weckx LLM, Pignatari S. Prevalência de *Streptococcus pyogenes* em orofaringe de crianças que frequentam creches: estudo comparativo entre diferentes regiões do país. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2006;72(5):587-91.
6. Armoni MV, Berezin EN, Sáfadi MAP, Almeida FJ, Lopes CRC. *Streptococcus pyogenes* meningitis in children: report of two cases and literature review. *Braz J Infect Dis*. 2007;11(3):375-7.
7. Villar HE, Jugo MB, Santana G, Beserni M, Reil JM. Aumento en la prevalencia de estreptococcus beta hemolíticos en hisopados faríngeos en Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)*. 2005;65:311-4.
8. Avellaneda F, Diosque M, Yedlin P. Enfermedad invasiva por estreptococo hemolítico del grupo A. *Arch Argent Pediatr*. 1999;97(2):130.
9. Trabulsi LR, Althertum F, Gompertz OE, Candeias JA. *Microbiologia*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999.
10. Nisengard RJ, Newman MG. *Microbiologia oral e imunologia*. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 1997.
11. Araújo Filho BC, Imamura R, Sennes LU, Sakae FA. Papel do teste de detecção rápida do antígeno do estreptococo  $\beta$ -hemolítico do grupo A em pacientes com faringoamigdalites. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2006;72(1):12-6.
12. Poisson R, Meier FA, Johnson J. Effects of a rapid antigen test for group A streptococcal pharyngitis on physician prescribing and antibiotic costs. *Arch Intern Med*. 1990;150:1696-700.
13. Kaplan EL. The rapid identification of group A beta hemolytic *Streptococci* in upper respiratory tract. *Pediatr Clin North Am*. 1988;35(3):535-42.

## Agradecimentos

Agradecemos às Prof<sup>as</sup> Dras Lúcia Teixeira, Ivi Cristina M. de Oliveira e Agnes Marie de Sá Figueiredo, do Serviço de Microbiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), pela preciosa colaboração na realização da tipagem molecular do espécime descrito neste estudo.

**Recebido em 7 de outubro de 2008 • Versão atualizada em 6 de novembro de 2008 • Aprovado em 16 de dezembro de 2008**