

# Meningite otogênica por *Streptococcus pyogenes* sorotipo M3

Otogenic meningitis by *Streptococcus pyogenes* serotype M3

Osmar Clayton Person<sup>1</sup>, Ioshie Ibara Tanaka<sup>2</sup>, Airon Hirochi Iwamoto<sup>3</sup>

## Resumo

Atualmente, a meningite bacteriana constitui sério problema de saúde pública mundial. Sua incidência, aliada ao seu potencial de letalidade e seqüelas, torna a doença de extrema importância social, despertando o interesse dos profissionais de saúde quanto ao seu diagnóstico e tratamento precoces. Meningites causadas por *Streptococcus pyogenes* têm sido consideradas raras na literatura, sendo os sorotipos M1, M3 e M18 associados a maior virulência e elevado potencial de letalidade. O presente estudo tem como objetivo descrever um caso de paciente masculino de 14 anos de idade, com otite média aguda, que evoluiu com meningite por *Streptococcus pyogenes*, septicemia e óbito. As cepas de *S. pyogenes* isoladas de cultura de líquido e hemocultura foram submetidas à tipagem molecular pelos métodos *Pulse-field gel electrophoresis* (PFGE) e *emm*, identificando-se o sorotipo M3. Pôde-se concluir que, tratava-se de cepa potencialmente agressiva, freqüentemente associada a quadros fatais, com evolução a partir de otite média aguda supurada, doença bastante freqüente na comunidade. Os profissionais de saúde devem atentar para o aumento de infecções letais provocadas por esta bactéria, sendo altamente desejável o diagnóstico e tratamento precoces.

**Palavras-Chave:** Meningite otogênica; otite média aguda; *Streptococcus pyogenes*; sepse.

## Abstract

Bacterial meningitis is a serious current public health problem worldwide. Its incidence and potential capacity to cause lethality and sequels turn the disease into a very important social problem, taking interest of health professionals to early diagnosis and treatment. Meningitis caused by *Streptococcus pyogenes* has been considered rare in the literature, and the serotypes M1, M3 and M18 are associated to high virulence, frequently causing death. The present study aims to report a case of a 14 year-old male patient with acute otitis media, followed with meningitis by *Streptococcus pyogenes*, sepsis and death. The strains of *S. pyogenes* isolated from cerebrospinal fluid culture and hemoculture were submitted to molecular typing using Pulse-field gel electrophoresis (PFGE) and *emm* methods, identifying serotype M3. We concluded that this strain is potentially aggressive, frequently associated with lethal infections, beginning with suppurate acute otitis media, a common infection in community. The health professionals should pay attention at the increase of lethal infections caused by this pathogen, being important the early diagnosis and treatment.

**Keywords:** Otogenic meningitis; acute otitis media; *Streptococcus pyogenes*; sepsis.

**Recebido:** 05/05/2008

**Revisado:** 05/07/2008

**Aprovado:** 05/07/2008

<sup>1</sup> Centro Universitário São Camilo (USC), São Paulo (SP), Brasil

<sup>2</sup> Disciplina de Microbiologia e Imunologia da Faculdade de Medicina de Marília (Famema), Marília (SP), Brasil

<sup>3</sup> Serviço de Microbiologia do Hemocentro da Famema, Marília (SP), Brasil

Faculdade de Medicina de Marília (Famema)

Endereço para correspondência: Osmar C. Person, Rua Silvia, 2.269, Osvaldo Cruz, CEP 09571-300, São Caetano do Sul (SP), e-mail: ocperson@ig.com.br

## Introdução

O *Streptococcus* do grupo A, também conhecido como *Streptococcus pyogenes*, é um coco gram-positivo que pode ser encontrado nas vias aéreas superiores e na pele de pessoas saudáveis<sup>1</sup>. Trata-se de etiologia bacteriana de meningite pouco freqüente, ocorrendo em torno de 0,2% dos casos em adultos e crianças<sup>2</sup>.

As meningites causadas por *S. pyogenes* não costumam provir de cepas que colonizam a orofaringe de pessoas assintomáticas, mas freqüentemente, originam-se a partir de um sítio infectado, como otite média aguda, faringite ou infecções de pele<sup>2-4</sup>.

O *S. pyogenes* age no organismo humano por um mecanismo que pode ser caracterizado por duas etapas: inicialmente, a presença da bactéria induz a aderência, que é mediada pelo ácido lipoteicoico, por meio de sua ligação às células epiteliais; sequencialmente, a bactéria rompe o epitélio e atinge o tecido conjuntivo, induzindo intensa reação inflamatória, que se caracteriza por exsudato e infiltrado polimorfonuclear; na segunda fase, os estreptococos multiplicam-se e, como o patógeno produz DNAses, proteases e estreptoquinases que hidrolisam componentes teciduais locais, o agente bacteriano pode se espalhar pelo organismo<sup>5,6</sup>.

A literatura mostra que a partir da década de 1980, houve aumento na freqüência de infecções graves associadas ao *S. pyogenes*, sobretudo quando induzidas pelas cepas M1, M3 e M18, consideradas de maior virulência<sup>7</sup>. Atualmente, acredita-se que os sorotipos M1 e M3 apresentem a capacidade de alterar a função fagocítica e induzir a produção de exotoxinas pirogênicas, principalmente a SpeA, que pode atuar como superantígeno<sup>8</sup>.

De acordo com Steppberger *et al.*<sup>9</sup>, as meningites causadas por *S. pyogenes* são bastante raras e quando ocorrem, costumam ter um prognóstico ruim, com elevada taxa de óbito ou seqüelas importantes. Os autores enfatizam que as otites médias agudas recorrentes devem ser diagnosticadas e tratadas precocemente, considerando o potencial agressivo que algumas cepas de *S. pyogenes* podem apresentar, induzindo complicações intracranianas a partir de focos de infecção otológica.

As infecções otológicas comumente se relacionam às complicações intracranianas (CIC) e a otite média aguda (OMA) se insere nesse contexto como doença potencialmente grave, embora o advento da antibioticoterapia tenha contribuído muito para a redução da morbimortalidade contemporânea<sup>10</sup>. Embora a antibioticoterapia tenha reduzido a incidência de CIC das otites de 2,3% para 0,04%, a taxa de mortalidade ainda se mantém ao redor de 36%<sup>11</sup>.

As CIC das otites médias podem ser divididas em intratemporais e extratemporais. Entre as primeiras, encontram-se a perfuração da membrana do tímpano, as perdas auditivas condutivas e sensorioneurais, as lesões ossiculares, a paralisia facial, a mastoidite, a labirintite e a petrosite. As complicações extratemporais podem ser divididas em: intracranianas, exemplificadas pelos abscessos de sistema nervoso central, as meningites, a tromboflebite do seio lateral e a hidrocefalia óti-

tica, e extracranianas, representadas pelos abscessos retroauriculares, zigomáticos e de Bezold<sup>11</sup>.

Os principais agentes bacterianos associados às OMAs são: o *Streptococcus pneumoniae* (30%), o *Haemophilus influenzae* não-encapsulado (20%) e a *Moraxella catarrhalis* (6%). *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes* representam apenas 2% dos casos<sup>12</sup>.

Segal *et al.* avaliaram 11.311 casos de OMA quanto à microbiologia das infecções, em análise por cultura de secreção da orelha média. Os autores isolaram o *S. pyogenes* em apenas 3,1% dos casos, mas consideraram que as infecções por este patógeno têm maior potencial de acometer crianças de maior idade e se associar com mastoidite, perfuração da membrana do tímpano e infecções respiratórias<sup>13</sup>.

O objetivo do presente estudo foi descrever um caso de paciente com OMA supurada, que evoluiu com meningite por *S. pyogenes*, seps e óbito.

## Descrição de caso

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Marília sob o número 259/08.

Paciente do sexo masculino, 14 anos de idade, estudante, residente em Marília, São Paulo, previamente hígido, procurou o Pronto Socorro (PS) do Hospital das Clínicas de Marília apresentando queixa de otalgia à direita, há quatro dias. Referiu-se que no período, iniciou uma otalgia de forte intensidade à direita, com otorréia purulenta ipsilateral contínua em grande quantidade, um dia depois, associada à febre não medida. Nesse momento, procurou a Unidade de Saúde da Família de seu bairro, sendo medicado com diclofenaco potássico (50 mg a cada oito horas), não tendo sido prescrito antimicrobiano. Não houve melhora do quadro clínico.

No terceiro dia após início da otalgia, começou a apresentar cefaléia holocraniana com sensação pulsátil, de forte intensidade, associada a náuseas e vômitos contínuos. O quadro evoluiu com mialgia, prostração e dificuldade em deambular.

Quando deu entrada no PS, apresentava regular estado geral, desidratado (1/4+), acianótico, anictérico, afebril. Mantinha pressão arterial de 90/60 mmHg, freqüência cardíaca de 80 batimentos por minuto (bpm), freqüência respiratória de 20 inspirações por minutos. Na otoscopia, observou-se otorréia purulenta com estrias de sangue em grande quantidade na orelha direita, associada à dor à mobilização do meato acústico externo para posicionamento do otoscópio; à esquerda, evidenciou-se cerume em quantidade que dificultava a visualização da membrana do tímpano, sem, entretanto, serem constatados sinais inflamatórios.

O paciente apresentava ainda rigidez de nuca, pupilas midriáticas e não-fotorreagentes e reflexo córneo-palpebral ausente. Não havia nenhuma outra alteração no exame físico nesse momento.

Diante do quadro clínico, levantou-se a hipótese diagnóstica de meningite bacteriana otogênica.

Foram solicitados exames complementares que evidenciaram: líquido/ quimiocitológico: células 1.985, hemácias 200, glicose

se 21 mg/dl, proteína 1.306 mg/dl; hemograma/ série vermelha: eritrócitos 4.830.000/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 12,60 g/dl, hematócrito 37,8%, VCM (Volume corpuscular médio) 78,26 fl (fentolito), discreta microcitose em lâmina; série branca: leucócitos 10.300, mielócitos 0%, metamielócitos 1%, bastonetes 19%, segmentados 69%, eosinófilos 0%, basófilos 0%, linfócitos típicos 6%, linfócitos atípicos 0%, monócitos 5% e a maioria dos neutrófilos se apresentava com granulações tóxicas finas; plaquetas: 140.000, adequadas em lâmina. A gasometria arterial mostrou: pH: 7,34, pCO<sub>2</sub> 26,6 mmHg, pO<sub>2</sub> 525,0 mmHg, HCO<sub>3</sub> 14,6 mEq/l, CO<sub>2</sub> total 15,4 mEq/l, Be -9,5 mEq/l, Sat O<sub>2</sub> 100%; eletrólitos: sódio 142, potássio 3,4, magnésio 1,7; glicemia: 213.

O paciente foi internado na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), sendo mantido com terapia antimicrobiana (ceftriaxone).

O paciente apresentou instabilidade hemodinâmica (frequência cardíaca 64 bpm, pressão arterial de 56/31 mmHg, bulhas rítmicas e hipofonéticas) e, dois dias após, evoluiu para óbito, tendo como causa a falência de múltiplos órgãos por sepse associada à meningite bacteriana otogênica.

A cultura de líquido foi positiva para *Streptococcus pyogenes*, bem como a hemocultura colhida no momento da internação. O antibiograma mostrou se tratar de cepa sensível a todos os antimicrobianos testados pelo método de Kirby-Bauer (Tabela 1).

As amostras de *S. pyogenes* isoladas foram submetidas à tipagem molecular, utilizando-se os métodos PFGE e *emm*, identificando-se a presença do gene *emm3* que codifica a proteína M3.

## Discussão

O *S. pyogenes* sorotipo M3 tem contribuído no aumento da letalidade por sepse no mundo. No Japão, mais de 10% dos casos de choque séptico associado à infecção estreptocócica ocorre por esse sorotipo, o que motivou os pesquisadores deste país a investigar e relatar a presença do gene *speL* em sorotipos M3 agressivos, caracterizando um superantígeno<sup>14</sup>.

O surgimento de clones altamente virulentos tem preocupado os pesquisadores de todo o mundo, o que estimulou pesquisas na Europa e nos Estados Unidos, a partir de 1990.

O caso relatado nesse estudo aponta para um quadro clínico induzido pelo *S. pyogenes*, em um sítio anatômico primário pouco acometido por esse patógeno, havendo progressão meníngea rápida e sepse fulminante.

Os achados de tipagem molecular a qual a cepa foi submetida permitem concluir que se trata de um sorotipo (M3), apontado como relevante em doença invasiva letal em vários centros no mundo.

Diante de um quadro rapidamente progressivo e dramático como esse, é fundamental que os profissionais de saúde, sobretudo os médicos, conheçam o avanço da incidência das infecções estreptocócicas invasivas, sendo altamente recomendável o diagnóstico e tratamento precoce, além de fundamental a orientação aos pacientes e familia-

res quanto à evolução típica das doenças mais comuns, como otites, faringoamigdalites e infecções de pele. Em casos em que a doença se comporte com evolução clínica atípica, é fundamental que o paciente procure auxílio profissional imediato.

Nesse âmbito, Pontes e Antunes<sup>15</sup> consideraram que o elevado grau de suspeita para o pronto diagnóstico e início precoce do tratamento possam ser um dos poucos fatores que podem mudar o curso de uma infecção estreptocócica potencialmente letal.

No caso apresentado, pôde-se constatar que ocorreu manifestação clínica de doença infecciosa otológica, mas não houve abordagem terapêutica antimicrobiana precoce, o que, aliado à virulência da cepa bacteriana envolvida, contribuiu com relevância para o desfecho fatal. É necessário que os profissionais de saúde envolvidos no diagnóstico e tratamento de infecções sejam generalistas ou especialistas e considerem que cada vez mais são descritos casos de evolução letal, o que os recruta a uma maior valorização de doenças que, até então, são consideradas totalmente benignas.

Os *S. pyogenes* são patógenos ubíquos e praticamente todos os seres humanos experimentam uma infecção por esse microrganismo na vida. Na evolução humana, esse agente desenvolveu uma íntima relação com o hospedeiro humano, criando amplas estratégias moleculares para neutralizar ou se ligar diretamente a muitas moléculas de defesa do organismo humano. Não obstante, as mutações das cepas geram estratégias distintas de invasão, expondo o organismo a mudanças no padrão de comportamento da relação agente-hospedeiro<sup>16</sup>.

Os mecanismos patogênicos da doença invasiva causada pelo *S. pyogenes* não são plenamente conhecidos, mas, acredita-se que haja associação de exotoxinas pirogênicas relacionadas à superantígenos, que induzem a ativação e proliferação de linfócitos T e macrófagos, gerando grande produção de citoquinas, que são associadas à ação necrótica tecidual<sup>15</sup>.

Por esses dados, torna-se lícito considerar que a orelha foi o meio de propagação da doença estreptocócica invasiva, no caso ora descrito. Talvez a evolução da doença não tivesse sido diferente se o sítio anatô-

**Tabela 1 - Antimicrobianos e suas concentrações nos discos utilizados no antibiograma (método de Kirby-Bauer)**

	Antimicrobiano	Concentração (μG)
1	Penicilina	10*
2	Ampicilina	10
3	Ceftriaxona	30
4	Claritromicina	15
5	Clindamicina	2
6	Cloranfenicol	30
7	Eritromicina	15
8	Levofloxacina	5
9	Linezolid	30
10	Quinupristin/dalfopristin	4,5/10,5
11	Tetraciclina	30
12	Vancomicina	30

\* valor em unidades.

mico primariamente acometido tivesse sido outro, sendo relevante para o prognóstico o potencial agressivo do sorotipo M3 do *S. pyogenes*.

O *S. pyogenes* é um dos poucos agentes que se mantém sensível a um grande número de antimicrobianos, principalmente a penicilina.

O caso relatado nesse estudo mostra que a cepa de *S. pyogenes* era sensível a todos os antimicrobianos testados *in vitro*. Considerando que o paciente foi mantido em tratamento antimicrobiano durante a internação, torna-se esse um dado adicional na argumentação de que o principal fator envolvido na letalidade do caso, obviamente não desconsiderando fatores secundários, foi a virulência da cepa envolvida.

Os dados de literatura sugerem que as infecções invasivas ocasionadas pelo *S. pyogenes* têm aumentado nos últimos anos. Frequentemente associando-se a prognóstico ruim, os profissionais de saúde devem estar

preparados para lidar com essas infecções, sendo relevante no processo o diagnóstico e estabelecimento de terapêutica precoce. Corroborando nesse contexto, este estudo enfatiza que a orelha média pode corresponder à porta de entrada de agentes bacterianos virulentos e invasivos no organismo, com evolução rápida e elevada taxa de complicações letais.

## Agradecimentos

Agradecemos às professoras doutoras 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.

## Referências

1. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Severe invasive group A streptococcal infections: A Subject Review. *Pediatrics* 1998;101(1 Pt1):136-40.
2. Murphy DJ. Group A streptococcal meningitis. *Pediatrics* 1989;71:1-5.
3. Brow CC, Pickering LK, Baker CJ. Group A streptococcal meningitis without predisposing factors. *South Med J*. 1981;74(8):1029-30.
4. Krebs VLJ, Chieffi LN, Cecon MEJR, Diniz EMA, Feferbaum R, Takeuchi CA et al. Meningite neonatal por *Streptococcus pyogenes* e trombose de seio sagital: relato de caso. *Arq neuropsiquiatr* 1998;56(4):829-32.
5. Trabulsi LR, Alterthum F, Gompertz OF, Candeias JAN. *Microbiologia*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.
6. Nisengard RJ, Newman MG. *Microbiologia Oral e Imunologia*. 2ª ed, São Paulo: Guanabara, 1997.
7. Sztajn bok J, Marrotto P, Santos DL, Hidalgo NT, Brandileone MC, Seguro AC. Group A streptococcal meningitis and toxic shock-like syndrome in a three-month-old girl in Brazil. *Infect Dis Clin Pract* 1997;6:485-7.
8. Alarcón CO, Ordenes MCP, Denegri MM, Zúñiga J. Infecciones invasoras por *Streptococcus β hemolítico* Grupo A. *Rev Chil Pediatr* 2006;77(5):487-91.
9. Steppberger K, Adams I, Deutscher J, Müller H, Kiess W. Meningitis in a girl with recurrent otitis media caused by *Streptococcus pyogenes*-otitis media has to be treated appropriately. *Infection* 2001;29(5):286-8.
10. Neves BMJ, Weckx LLM. Paralisia do nervo abducente como complicação de otite média aguda. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2002;68(2):280-3.
11. Miura MS, Krumennauer RC, Lubianca Neto JF. Complicações intracranianas das otites médias crônicas supurativas em crianças. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2005;71(5):639-43.
12. Genov IR, Roxo Júnior P. Recurrent otitis media in childhood. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2001;34:297-300.
13. Segal N, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Yagupsky P, Leiberman A, Dagan R, Shulman ST, Tanz RR. *Clin Infect Dis* 2005;41(1):35-44.
14. Ikebe T, Wada A, Inagaki Y, Sugama K, Suzuki R, Tanaka D et al. Dissemination of the phage-associated novel superantigen gene *speL* in recent invasive and noninvasive *Streptococcus pyogenes* M3/T3 isolates in Japan. *Infect Immun* 2002;70(6):3227-33.
15. Pontes T, Antunes H. Choque tóxico por *Streptococcus β hemolítico* do grupo A. *Acta Med Port* 2004;17(5):395-8.
16. Reichardt W. *Streptococcus pyogenes*. *Contrib Microbiol* 2001;8:90-101.