



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Doença estreptocócica invasiva em cuidados intensivos pediátricos

Mafalda Amorim Casanova Tavares Moreira

ABRIL'2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Doença estreptocócica invasiva em cuidados intensivos pediátricos

Mafalda Amorim Casanova Tavares Moreira

Orientado por:

Dr.^a. Leonor Boto

ABRIL'2017

Resumo

Introdução: A incidência da doença invasiva a *Streptococcus* do grupo A (DSI) aumentou na Europa e América do Norte a partir das últimas décadas do século passado, tanto em adultos como crianças, com elevada morbidade e mortalidade associadas.

Objetivo: Avaliar a incidência e características clínicas da DSI em crianças hospitalizadas em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI).

Métodos: Estudo descritivo de casos ocorridos entre 1 de janeiro de 2007 e 31 de dezembro de 2016 na UCI Pediátricos do Hospital de Santa Maria (HSM). Foram analisados dados demográficos, antecedentes pessoais, achados clínicos e laboratoriais, intervenções terapêuticas e evolução dos doentes durante o internamento.

Resultados: Foram incluídos 18 casos de DSI em 17 doentes (um doente apresentou dois episódios temporalmente distintos), sendo as entidades clínicas mais comuns a pneumonia (11 casos) e a Síndrome de Choque Tóxico Estreptocócico (STSS) (9). A mediana de idades foi de 2,5 anos, não se tendo verificado significativa prevalência de género. Em seis casos foram identificados fatores de risco/infeções concomitantes. Todos os doentes foram medicados com associação de um β -lactâmico e clindamicina e em 9 foi administrada imunoglobulina endovenosa. Dois casos foram alvo de intervenção cirúrgica. Sete doentes tiveram falência de dois ou mais órgãos, tendo sido instituído suporte inotrópico em 7, ventilação invasiva em 4, substituição renal em 1; um doente necessitou de suporte de oxigenação por membrana extracorporeal (ECMO). Não se registaram óbitos.

Conclusões: O presente estudo é ilustrativo da potencial gravidade da DSI, com necessidade de diagnóstico e intervenção precoces e medidas avançadas de suporte de órgão, que contribuíram para a ausência de mortalidade. É necessária a criação de um registo nacional para avaliar a atual epidemiologia da doença. A ausência de sequenciação do gene *emm* não permitiu inferir acerca das estirpes bacterianas envolvidas.

Palavras-chave: pediatria; cuidados intensivos; doença invasiva; *Streptococcus* grupo A

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

Introduction: The incidence of invasive group A streptococcal (GAS) disease has increased in Europe and North America in the late 20th century, both in adults and children, with high morbidity and mortality.

Aim: To evaluate the incidence and clinical characteristics of invasive GAS disease in hospitalized children in an intensive care unit (ICU).

Methods: Descriptive study of invasive GAS cases admitted to Hospital de Santa Maria's paediatric ICU between January 1st, 2007 and December 31st, 2016. We reviewed demographic features, clinical and laboratorial records, treatment and patient course during the hospital admission.

Results: Eighteen cases of SID were included, in 17 different patients (one with two temporarily distinct episodes), and the most common clinical presentations were pneumoniae (11 cases) and streptococcal toxic shock syndrome (STSS) (9). The median age was 2,5 years, with no significant gender prevalence. Six cases had risk factors/concomitant infections. All patients were treated with the combination of one β -lactam agent and clindamycin, nine received intravenous immunoglobulin and two had surgery. Seven patients had multiorgan dysfunction. Inotropic support was used in 7 cases, mechanical ventilation in 4, renal replacement therapy in one; one patient required extracorporeal membrane oxygenation. All patients survived.

Conclusions: As shown in this study, the severity of invasive GAS disease demands early diagnosis and intervention and the availability of multi-organ support that allows for improved survival. The creation of national database for this illness is required to evaluate its current epidemiology. The absence of *emm* typing precluded the determination of the bacterial strains involved.

Key words: paediatrics; intensive care; invasive disease; group A *Streptococcus*

Índice

Abreviaturas.....	4
Introdução.....	5
Material e métodos	6
Resultados.....	8
Discussão	15
Agradecimentos	22
Bibliografia.....	23

Abreviaturas

AINEs – anti-inflamatórios não esteróides

ARDS – síndrome de dificuldade respiratória aguda

AVC – acidente vascular cerebral

CIA – comunicação inter-auricular

DSI – doença invasiva a *Streptococcus* do grupo A de Lancefield

ECD – exames complementares de diagnóstico

ECMO – oxigenação por membrana extracorporal

FN – fascíte necrotizante

GAS – *Streptococcus* β -hemolítico do grupo A de Lancefield

HSM – Hospital de Santa Maria

Ig – imunoglobulina

IIQ – intervalo interquartil

IV – intravenoso

PRISM – *Pediatric Risk of Mortality*

PCR – proteína C-reativa

OMA – otite média aguda

STSS – síndrome de choque tóxico estreptocócico

UCI – unidade de cuidados intensivos

Introdução

Streptococcus pyogenes ou *Streptococcus* β-hemolítico do grupo A de Lancefield (GAS) é uma bactéria gram + responsável por uma grande variedade de infeções em Pediatria, de espectro de gravidade variável, sendo agente de doença invasiva.

A definição de doença invasiva a *Streptococcus* do grupo A (DSI) implica o isolamento de GAS num local habitualmente estéril e a presença de fascíte necrotizante (FN), síndrome de choque tóxico estreptocócico (STSS), bacteriémia sem foco identificado, meningite, pneumonia, artrite séptica ou osteomielite.^{1,2,3}

Apesar de a DSI permanecer pouco comum na atualidade, verificou-se desde a década de 80 (mais precisamente 1987) a emergência desta infeção na Europa e nos Estados Unidos da América (EUA), associada a mortalidade e morbidade elevadas.^{3,4,5,6} Tal facto atribuiu-se à emergência de clones mais virulentos, sendo o principal fator de virulência identificado a proteína M, que confere maior resistência à ação do complemento e fagocitose.^{3,7,8} Outros fatores de virulência implicados são as estreptolisinas S e O e as exotoxinas pirogénicas estreptocócicas (Spe)³, associadas às formas de apresentação mais graves de DSI - STSS e FN.

Nos EUA e na Europa, a incidência é de 3,5 casos/100000, sendo desconhecida a incidência de DSI em Portugal.³

Na infância, a incidência é maior em crianças com menos de 1 ano de idade (EUA), podendo-se considerar uma relação inversa entre a incidência de DSI e a idade da criança (por cada 100000 pessoas é de 5,3 em idade inferior a 1 ano, 3,6 em 1-2anos, 2,6 em 2-5 anos e 1,4 em 5-18 anos).^{2,9,10}

A mortalidade pediátrica é inferior à dos adultos (4,4% vs. 19,5%)². Nas crianças, cerca de 1/3 das mortes estão associadas a casos de STSS^{2,11}, enquanto nos adultos o índice de mortalidade situa-se em 50% dos casos com diagnóstico de STSS.^{2,10}

O objetivo deste estudo é analisar as características clínicas e epidemiológicas das DSI em crianças hospitalizadas em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), identificando os principais sintomas, fatores de risco e avaliando a morbi-mortalidade associada.

Material e métodos

Estudo retrospectivo com base na consulta dos processos clínicos de todas as crianças internadas com diagnóstico de DSI na Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIPed) do Hospital Santa Maria (HSM) no período de tempo compreendido entre 1 de janeiro de 2007 e 31 de dezembro de 2016.

O diagnóstico de DSI foi estabelecido, conforme os critérios do *The Working Group on Severe Streptococcal Infections*¹, pelo isolamento de GAS em local habitualmente estéril (sangue, líquido, líquido pleural, aspirado cirúrgico ou ósseo) em crianças com apresentação clínica compatível (septicemia, meningite, pneumonia, FN, STSS e artrite séptica).

Foi considerada a ocorrência de DSI Provável quando a apresentação clínica era compatível com a DSI, mas o isolamento de GAS ocorreu em local não estéril (orofaringe, expectoração ou lesão cutânea superficial), não tendo sido identificada outra etiologia.^{1,3,4}

Consideraram-se critérios de exclusão: isolamento de outro agente compatível com etiologia do quadro agudo; isolamento do GAS em local não estéril, quando quadro clínico pouco compatível.

Definiu-se STSS, segundo os critérios do *The Working Group on Severe Streptococcal Infections*¹, como a ocorrência de hipotensão (definida como pressão arterial sistólica <P5 para a idade) em combinação com pelo menos dois de:

- Lesão renal aguda (creatinina $\geq 2x$ normal para a idade ou $\geq 2x$ o valor basal para o doente se insuficiente renal);
- Coagulopatia (plaquetas $<100\ 000/\text{mm}^3$ ou coagulação intravascular disseminada, definida por aumento dos tempos de coagulação, presença de produtos de degradação da fibrina e diminuição do fibrinogénio);
- Envolvimento hepático (bilirrubina, AST ou ALT $\geq 2x$ normal para a idade ou $> 2x$ o valor basal se disfunção pré-existente);
- Síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS) (infiltrados pulmonares agudos com hipoxémia na ausência de insuficiência cardíaca; edema generalizado; derrame pleural ou pericárdico por hipoalbuminémia);
- Exantema eritematoso macular generalizado, podendo haver descamação;

- Necrose de tecidos moles, incluindo fascíte necrotizante, miosite ou gangrena.

Foram analisadas variáveis demográficas, antecedentes pessoais, fatores de risco e infecções concomitantes, manifestações clínicas, exames complementares de diagnóstico, terapêutica instituída, complicações, duração do internamento na UCIPed e evolução.

Considerou-se leucocitose e leucopenia de acordo com os valores de referência para a idade¹⁴ e proteína C-reativa elevada > 5 mg/dL.

A gravidade e a probabilidade de morte foram determinadas de acordo com a escala PRISM¹² (*Pediatric Risk of Mortality*). A ocorrência de falência de órgão foi definida de acordo com os critérios do *International pediatric sepsis consensus conference*¹³.

Resultados

Durante os 10 anos de estudo, foram identificados 14 casos de DSI definitiva e 6 casos de DSI Provável, em 19 doentes diferentes (a doente 1 apresentou dois episódios de DSI temporalmente distintos, sendo considerados casos diferentes – 1 e 1a) (Tabela 1). Dois casos prováveis foram excluídos: um adolescente de 12 anos com uma síndrome de choque tóxico em contexto de coleção abcedada epicraniana, em cujo exsudado foram isolados *Streptococcus pyogenes* e *Staphylococcus aureus*, não sendo possível concluir qual o agente etiológico do quadro de choque; uma jovem de 11 anos com meningite complicada de empiema subdural, com isolamento de *Streptococcus* do grupo A em exsudado dos seios perinasais mas não no líquido, pela etiologia polimicrobiana provável do empiema.

A mediana de idades foi de 2,5 anos (mínimo 6 meses; máximo 9 anos). Oito doentes eram do género masculino (47%), sendo todos os doentes de raça caucasiana. Catorze casos (74%) ocorreram no inverno e na primavera. (Tabela 1) Os casos tiveram proveniência de diferentes distritos do país: Lisboa (9 casos), Leiria (4), Santarém (3), Évora (1) e Açores (1).

Em seis casos, foram identificados eventuais fatores de risco/infeções concomitantes: varicela (2), escarlatina (1), amigdalite estreptocócica (1) e infeção por vírus Influenza A (1). No doente com diagnóstico de meningite por GAS foi considerada a presença de pansinusite e celulite peri-orbitária (1), diagnosticadas 2 dias antes do internamento. Não foi possível apurar o uso de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) previamente ao internamento. A maioria das crianças era aparentemente saudável, sendo que apenas três doentes apresentavam comorbilidades conhecidas (nefropatia de refluxo (1), doença celíaca (1) e comunicação inter-auricular (CIA) (1)) (Tabela 1). Em nenhum dos casos se verificou contacto prévio com doentes diagnosticados com DSI.

Tabela 1: Características demográficas, data de admissão, fatores de risco/infeções concomitantes e co-morbilidades dos doentes estudados

Doentes	Idade	Género	Admissão	Fatores de Risco/ Infeções Concomitantes	Co-morbilidades
1	4A	F	junho de 2007	–	–
1a	5A	F	fevereiro de 2008	–	–
2	18m	M	janeiro de 2008	Varicela	–
3	4A	M	dezembro de 2008	–	–
4	8A	F	outubro de 2009	Amigdalite	Nefropatia de Refluxo
5	6m	F	maio de 2011	–	–
6	7A	F	maio de 2011	–	–
7	2A	F	maio de 2011	Varicela	–
8	9A	M	dezembro de 2011	–	Doença Celíaca
9	2A	M	janeiro de 2012	Escarlatina	–
10	21m	F	março de 2012	–	–
11	11m	M	março de 2012	–	–
12	11m	M	novembro de 2013	–	–
13	3A	F	janeiro de 2014	–	–
14	5A	M	dezembro de 2014	–	–
15	8A	M	fevereiro de 2015	Pansinusite Celulite Peri-Orbitária	–
16	13m	F	fevereiro de 2015	–	–
17	11m	F	fevereiro de 2016	Infecção Virus Influenza A (H1N1)	Comunicação Inter-auricular

A - anos; m - meses; F - feminino; M - masculino

As entidades clínicas diagnosticadas foram pneumonia (11 casos - 9 definitivos e 2 prováveis), STSS (9 casos – 8 definitivos e 1 provável), septicémia (1), FN e artrite séptica (1), fleimão (1) e meningite (1) (Tabela 2). Alguns doentes apresentavam mais do que um diagnóstico: dos casos de STSS, cinco tinham pneumonia concomitante e um um meningite. O caso número 6 corresponde a FN, atingindo o membro inferior direito com extensão retroperitoneal, e a artrite séptica envolvendo as articulações coxo-femoral direita, tibio-társica direita e intermetacarpiana direita. O caso número 7 corresponde ao diagnóstico de fleimão (caso provável), localizada na região superior do tórax, com extensão axilar.

Todos os doentes apresentaram febre e 9 dos 11 doentes diagnosticados com pneumonia a GAS (definitiva ou provável) manifestaram sinais de dificuldade respiratória. A

maioria dos doentes apresentava exantema maculopapular (11) e alteração do estado geral - prostração (10) (Tabela 2). Cinco doentes tinham sintomatologia gastrointestinal, quatro diagnosticados com STSS (dos quais 2 apresentavam pneumonia concomitante e 1 meningite) e um com pneumonia. O caso de FN/artrite séptica e o de fleimão cursaram com dor e edema nas regiões afetadas.

Os exames laboratoriais efetuados à admissão demonstraram que em 16 dos 18 casos os doentes apresentavam PCR elevada (mediana de 19,7 mg/dL; máximo: 36,1 mg/dL) e 4 casos cursaram com leucocitose com neutrofilia. Quatro casos de STSS cursaram com leucopénia. (Tabela 2)

Tabela 2: Diagnósticos e dados clínicos e laboratoriais dos casos de DSI

Caso	Diagnóstico	DSI	Sintomas na admissão				Tempo de evolução	Parâmetros Laboratoriais na admissão		
			Febre	Exantema maculopapular	Prostração	Dificuldade respiratória		L (/ μ L)	N (%)	PCR (mg/dL)
1	STSS Pneumonia	D	+	-	+	-	1d	3800	77	17
1a	STSS	D	+	+	-	-	12h	8379	93,6	1,3
2	Pneumonia	D	+	+	+	+	1d	5900	76,8	22
3	STSS Pneumonia	D	+	-	-	+	2d	3400	62	36,1
4	STSS	P	+	+	+	-	1d	17400	88,9	20,6
5	STSS Pneumonia	D	+	+	-	+	3d	11600	83	30,6
6	Artrite Séptica FN	D	+	-	-	-	6d	12450	89,2	24,5
7	Fleimão	P	+	-	-	-	1d	23500	84	5,3
8	STSS	D	+	+	+	-	2d	2620	81,2	18,7
9	Pneumonia	P	+	+	-	+	6d	8520	73,3	25,6
10	Pneumonia	P	+	+	-	+	10d	8700	67	7,9
11	Sépsis	D	+	+	+	-	5d	7800	84	5,6
12	Pneumonia	D	+	-	+	+	4d	36600	73,9	25,8
13	STSS Pneumonia	D	+	+	+	+	1d	900	51	11,5
14	Pneumonia	D	+	+	-	+	2d	5300	90,7	29,6
15	STSS Meningite	D	+	-	+	-	2d	9370	93,8	30
16	Pneumonia	D	+	-	+	+	1d	34300	85	11,7
17	STSS Pneumonia	D	+	+	+	-	6d	5350	48	3,5

STSS - Síndrome de Choque Tóxico Estreptocócico; FN- Fascaíte Necrotizante ; D- Definitiva; P- Provável; d - dias; h - horas
L- Leucócitos; N- Neutrófilos; PCR- Proteína C-reativa

Foram ainda realizados exames complementares de diagnóstico (ECD) de acordo com a apresentação clínica, tendo em vista a determinação da extensão das lesões e existência de complicações, conforme explicitado na Tabela 3.

Em 7 casos, o *Streptococcus pyogenes* foi isolado em hemocultura, correspondendo a casos de STSS e artrite séptica. Neste último caso, foi igualmente possível isolar GAS no líquido articular. Noutros 7 casos, o isolamento de GAS foi efetuado no líquido pleural (casos de pneumonia e STSS). Em 3 dos 4 casos prováveis (casos nº 4, 9 e 10), o GAS foi isolado no exsudado faríngeo; no caso nº 7 (fleimão) o isolamento foi feito em exsudado cutâneo. (Tabela 3). Em nenhum dos casos foi realizada a sequenciação do gene *emm*, responsável pela codificação da proteína M bacteriana.

Em todos os casos, o agente isolado apresentava sensibilidade para a penicilina e clindamicina, pelo que em todos foi prescrita penicilina ou ampicilina em associação a clindamicina. Em alguns casos o regime terapêutico inicial incluía antibióticos de espectro alargado, que foi ajustado aquando do isolamento de GAS. A apirexia foi atingida, em mediana, ao 3º dia de internamento na UCIPed (IIQ: 3) e ao 3º dia de antibioticoterapia (IIQ: 4.5).

Em 6 dos 9 doentes com diagnóstico de STSS e no caso de FN, foi administrada Imunoglobulina (Ig) intravenosa (IV), estando descrita melhoria sintomática em todos. Nos casos nº 7 e 9, com diagnósticos de fleimão e pneumonia, a administração de Ig IV deveu-se à suspeita inicial, não confirmada, de FN e doença de Kawasaki, respetivamente. (Tabela 4)

Em 14 dos 18 casos (78%), verificou-se a ocorrência de complicações. (Tabela 3)

Os 11 casos com pneumonia evoluíram com derrame pleural, tendo esta complicação também ocorrido em 1 caso de STSS sem pneumonia associada (nº 8). Em 10 dos 12 casos, o derrame pleural determinou a colocação de drenagem torácica (tabela 4), com necessidade de fibrinólise em 3 casos (nº 9, 10 e 12). Em 2 casos de pneumonia complicados por derrame pleural com necessidade de drenagem (nº 2 e 5) ocorreu também pneumotórax.

O caso nº 11, diagnosticado como sépsis, apresentou como complicações otite média aguda supurada, otomastoidite e celulite da hemiface direita e do membro inferior direito.

Tabela 3: Local de isolamento de GAS, ECD, complicações, falência de órgão e evolução no internamento

Caso	Diagnóstico	Local de Isolamento de GAS	Exames Complementares de Diagnóstico	Complicações	Falência de Órgão						Evolução		PRISM	Probabilidade morte (%)
					C	R	Re	H	Hp	N	Febre (dias)	Internamento em UCI (dias)		
1	STSS Pneumonia	Hemocultura	Rx tórax	Derrame Pleural	+	+	-	+	+	-	3	5	40	96,2
1a	STSS	Hemocultura	-	-	+	-	-	-	-	-	2	4	11	5,6
2	Pneumonia	LP	Rx tórax Ecografia torácica	Derrame Pleural Pneumotorax	-	-	-	-	-	-	3	4	4	1,7
3	STSS Pneumonia	LP	Rx tórax Ecografia torácica	Derrame Pleural	+	+	+	+	+	-	5	13	15	12,6
4	STSS	Exsudado Faríngeo	-	-	-	-	-	-	+	-	1	2	6	1,7
5	STSS Pneumonia	LP	Rx tórax Ecografia torácica	Derrame Pleural Pneumotorax	+	+	+	-	-	-	2	4	8	4,1
6	Artrite Séptica FN	Hemocultura + LA	Ecografia coxo-femural TC abdomino-pélvica	-	-	-	-	-	-	-	7	7	6	1,8
7	Fleimão	Exsudado Cutâneo	TC torácica	-	-	-	-	-	-	-	2	2	1	0,9
8	STSS	Hemocultura	Rx tórax	Derrame Pleural	+	-	+	+	-	-	3	5	17	13,8
9	Pneumonia	Exsudado Faríngeo	Rx tórax Ecografia torácica	Derrame Pleural	-	-	-	-	-	-	7	7	5	2
10	Pneumonia	Exsudado Faríngeo	Rx tórax Ecografia torácica	Derrame Pleural	-	-	-	-	-	-	2	2	5	2,1
11	Sépsis	Hemocultura	TC crânio-encefálica	OMA supurada Otomastoidite Celulite da hemiface direita e MI direito	-	-	-	+	-	-	4	6	13	10,5
12	Pneumonia	LP	Rx tórax Ecografia torácica	Derrame Pleural	-	-	-	-	-	-	11	11	5	2,2
13	STSS Pneumonia	Hemocultura	Rx tórax Ecografia torácica	Derrame Pleural	-	+	-	+	-	-	2	4	15	12,9
14	Pneumonia	LP	Rx tórax Ecografia torácica	Derrame Pleural	-	+	-	-	-	-	5	5	11	5,6
15	STSS Meningite	Hemocultura	Punção Lombar	-	+	-	+	-	+	-	2	4	12	5,6
16	Pneumonia	LP	Rx tórax Ecografia torácica	Derrame Pleural	-	-	-	-	-	-	2	3	5	2,1
17	STSS Pneumonia	LP	Rx tórax Broncofibroscopia	Derrame Pleural Pneumotorax hipertensivo	+	+	+	+	-	+	18	23	19	28,8

GAS- *Streptococcus* do Grupo A; STSS- Síndrome de Choque Tóxico Estreptocócico; FN - Fascaíte Necrotizante; LP- Líquido Pleural; LA - Líquido Articular; Rx- Raio-X; TC- Tomografia Computorizada; OMA- Otitis Média Aguda; MI- Membro Inferior; C- cardiovascular; R- respiratória; Re- renal; H- hematológica; Hp- hepática; N- neurológica

Segundo os critérios do *International pediatric sepsis consensus conference*¹³, verificou-se a ocorrência de falência de órgão em 11 casos: 7 casos de falência cardiovascular (doentes com STSS); 6 de falência respiratória (5 doentes com STSS e pneumonia e um com pneumonia com empiema); 5 de falência renal (todos com STSS), um dos quais necessitou de hemodiafiltração venovenosa contínua; 6 de falência hematológica, sem necessidade de suporte transfusional, à exceção da doente que necessitou de ECMO (nº17); 4 de falência hepática e 1 de falência neurológica. (tabelas 3 e 4) Sete doentes (39%) tinham falência de 2 ou mais órgãos/sistemas.

Em todos os casos de falência cardiovascular foi necessário suporte inotrópico (dopamina, dobutamina e/ou noradrenalina), com uma duração mediana de 3 dias

[intervalo interquartil (IIQ): 2]. Em 4 dos 6 casos de falência respiratória foi necessária ventilação invasiva, com duração mediana de 4 dias (IIQ: 4)

O caso nº 17, com diagnóstico de STSS, registou como complicação pneumotórax hipertensivo, além do derrame pleural acima referido. Dada a gravidade clínica, foi ventilada invasivamente no hospital de origem, mas evoluiu com ARDS grave, com necessidade de transferência para a nossa UCIP para instituição de suporte de ECMO (oxigenação por membrana extracorporeal) veno-venoso, durante 11 dias. (tabela 4) Como complicação da técnica, ocorreu um acidente vascular cerebral (AVC) isquémico com transformação hemorrágica, com necessidade de drenagem do hematoma intraparenquimatoso e craniectomia descompressiva. Secundariamente a esta complicação apresentava como sequelas à data de alta hemiparésia direita e parésia do III par do olho esquerdo.

Em dois casos houve recurso a intervenção cirúrgica. No caso nº 6 (artrite séptica e FN) foi realizada drenagem da articulação coxo-femoral direita e fasciectomia dos espaços inter-metacarpianos da mão direita e do compartimento externo da coxa direita. No caso nº 7 (fleimão), foi realizada drenagem cirúrgica do abscesso localizado na região anterior do tronco e drenagem aspirativa no retroperitoneu.

A duração do internamento na UCIPed variou entre 2 e 23 dias, com uma mediana de 4,5 dias de internamento. (Tabela 3)

A probabilidade de morte média da amostra, de acordo com a escala PRISM, foi de 11,7% (19.5% nos casos de STSS), não se tendo registado nenhum óbito. (Tabela 3)

Na doente 1, que apresentou 2 episódios de DSI num intervalo de tempo de 8 meses, procedeu-se após a alta a investigação de âmbito imunológico, incluindo o doseamento de imunoglobulinas, estudo de populações linfocitárias, do complemento e da capacidade oxidativa e fagocítica dos neutrófilos/monócitos. Foi ainda pesquisada a presença de défice de IRAK-4 e Myd88. O estudo não apresentou resultados alterados, tendo sido mantido seguimento posterior (durante 7 anos), sem registo de novas infeções graves ou infeções respiratórias de repetição.

Tabela 4: Falência de órgão e terapêutica em Cuidados Intensivos

Caso	Diagnóstico	Complicações	Imunoglobulina IV	Falência de Órgão						Suporte Inotrópico (dias)	Ventilação Invasiva (dias)	Drenagem Torácica (dias)	Outros
				C	R	Re	H	Hp	N				
1	STSS Pneumonia	Derrame Pleural	-	+	+	-	+	+	-	3	3	3	-
1a	STSS	-	+	+	-	-	-	-	-	3	-	-	-
2	Pneumonia	Derrame Pleural Pneumotorax	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-
3	STSS Pneumonia	Derrame Pleural	+	+	+	+	+	+	-	5	5	7	Hemodiafiltração (8 dias)
4	STSS	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
5	STSS Pneumonia	Derrame Pleural Pneumotorax	+	+	+	+	-	-	-	2	3	3	-
6	Artrite Séptica FN	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	Fleimão	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	STSS	Derrame Pleural	-	+	-	+	+	-	-	4	-	-	-
9	Pneumonia	Derrame Pleural	+	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-
10	Pneumonia	Derrame Pleural	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
11	Sépsis	OMA supurada Otomastoidite Celulite da hemiface direita e MI direito	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
12	Pneumonia	Derrame Pleural	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11	-
13	STSS Pneumonia	Derrame Pleural	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
14	Pneumonia	Derrame Pleural	-	-	+	-	-	-	-	-	-	4	-
15	STSS Meningite	-	-	+	-	+	-	+	-	2	-	-	-
16	Pneumonia	Derrame Pleural	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-
17	STSS Pneumonia	Derrame Pleural Pneumotorax hipertensivo	+	+	+	+	+	-	+	7	13	15	ECMO (11 dias)

IV - Intravenoso; STSS - Síndrome de Choque Tóxico Estreptocócico; FN- Fsseite Necrotizante; OMA - otite média aguda; MI - membro inferior
C- cardiovascular; R- respiratória; Re- renal; H- hematológica; Hp- hepática; N- neurológica

Discussão

Ao longo dos 10 anos em estudo, registaram-se 18 casos de DSI com necessidade de cuidados intensivos, dos quais 10 (56%) apresentavam diagnóstico de STSS ou FN – as formas mais graves de apresentação da doença. Não foi perceptível um aumento do número de casos ao longo dos anos estudados e não foi feita comparação com período prévio para avaliar eventual aumento da incidência; contudo, a amostra é pequena e poderão existir mais casos de DSI em idade pediátrica no HSM, sem necessidade de internamento em UCI. De acordo com a literatura, a incidência global da DSI na população tem vindo a aumentar nas últimas 3 décadas, não só pela provável existência de estirpes mais virulentas, como também por eventual maior suscetibilidade individual.^{2,10,15}

Dos 17 doentes estudados, 8 eram do sexo masculino (47%), tendo sido encontrada em vários estudos epidemiológicos publicados uma maior prevalência de DSI em rapazes¹⁶. Relativamente à faixa etária, no nosso estudo registaram-se 12 casos em crianças com idade igual ou inferior a 4 anos, correspondendo a 67% do total. Estes dados corroboram os achados da literatura de que a DSI é globalmente mais frequente nos extremos da idade, isto é, em idosos e em crianças pequenas (≤ 4 anos).^{3,10,16,17} Em relação à raça, verificou-se que todos eram caucasianos; com efeito, alguns autores sugeriram uma maior prevalência nesta raça¹⁸, apesar de tal não ser consensual, podendo representar apenas a raça dominante no país em que o estudo teve lugar.

O predomínio sazonal encontrado (78% dos casos no inverno e na primavera) está de acordo com a tendência sazonal descrita na literatura para os países da Europa e da América do Norte^{2,3,16}. Vários autores apresentam como explicações para esta tendência a maior incidência de infeções virais nestes períodos e a influência de fatores ambientais e comportamentais, tal como a maior frequência de locais sobrelotados e a realização de atividades interiores.^{6,7,16,19,20}

Na população pediátrica, o fator de risco mais frequentemente descrito nas DSI é a varicela, presente em 2 dos nossos casos (11%), pela alteração da imunidade e lesão da integridade da pele.^{3,21} Em ambos, a varicela foi diagnosticada nos dias antecedentes ao início da sintomatologia associada às DSI. Foi ainda registada a ocorrência de fatores de risco/infeções concomitantes em outros 3 casos: 1 caso de amigdalite estreptocócica (5%), 1 de escarlatina (5%) e 1 de infeção viral por Influenza (5%). Estes são

semelhantes aos descritos na literatura: infecções respiratórias virais agudas (Influenza em particular), presença de soluções de continuidade cutâneas, uso de AINEs, escarlatina, amigdalite estreptocócica e imunossupressão.^{2,10,21} Pelo carácter retrospectivo do nosso estudo, não foi possível apurar a prevalência do uso de AINEs previamente ao internamento. Vários estudos^{2,6,10} defendem ainda que a residência em áreas de elevada densidade populacional e a carência de acesso a cuidados de saúde contribuem para a ocorrência de casos de DSI, pela maior facilidade de transmissão e disseminação do agente.¹⁰ Tal não foi possível avaliar através da consulta dos processos clínicos, tendo-se, no entanto, verificado a ausência de contactos prévios com doentes com DSI. Dos 17 doentes estudados, apenas 3 (18%) apresentavam co-morbilidades conhecidas: nefropatia de refluxo, doença celíaca e CIA. Está descrita uma maior prevalência de DSI em doentes com doença cardíaca, diabetes e imunodeficiência ou imunossupressão por doença maligna^{13,16,22}.

No entanto, a DSI ocorre frequentemente em indivíduos previamente saudáveis e sem fatores de risco identificados¹⁶; com efeito, no nosso estudo apenas 33% dos casos apresentavam fatores de risco/infecções concomitantes. Num estudo prévio, apenas 22% das crianças com idade inferior a 10 anos apresentava um fator de risco subjacente¹⁰. Assim, dado que a maioria dos casos ocorre em população aparentemente saudável, as possibilidades de prevenção encontram-se limitadas⁶.

A ocorrência de dois episódios de DSI num mesmo doente num intervalo de tempo de 8 meses levou à investigação da possibilidade de imunodeficiência subjacente. No entanto, a investigação não demonstrou qualquer alteração e o doente não apresentou novos episódios infecciosos relevantes, o que sugere que a virulência do agente poderá ser o principal fator implicado na reincidência de DSI, não se podendo excluir eventual fator de suscetibilidade ainda não descrito.

As entidades clínicas mais frequentemente diagnosticadas neste estudo foram a pneumonia (11 casos) e o STSS (9). Registou-se ainda 1 caso de FN, 1 de septicémia, 1 de fleimão, 1 de meningite e 1 de artrite séptica (5%), contrariamente ao descrito na literatura, em que os diagnósticos mais frequentes em crianças são a artrite séptica, a osteomielite e a meningite, sendo igualmente comum a ocorrência de empiema.^{2,10} A FN é considerada pouco frequente em idade pediátrica. Esta diferença na distribuição dos diagnósticos, com percentagem elevada (50%) de casos de STSS,

consideravelmente superior ao valor usualmente referido em outros estudos (cerca de 5%)^{3,10}, dever-se-á ao contexto de cuidados intensivos; com efeito, a prevalência deste diagnóstico é sobreponível à de outro estudo realizado em âmbito de UCI (67%)⁴. A elevada percentagem (39%) de empiema (com identificação de GAS em líquido pleural) apoia os dados referidos na literatura^{2,10}, sendo este achado também explicado pelo internamento habitual destes doentes na nossa unidade de cuidados intensivos para colocação de drenagem torácica e eventual terapêutica fibrinolítica.

Relativamente à sintomatologia apresentada, em 100% dos casos verificou-se a ocorrência de febre, em 61% de exantema escarlatiniforme e em 56% de alteração do estado geral, o que está de acordo com os sintomas habitualmente presentes na doença invasiva, sendo descritos noutros estudos^{3,23} com incidências de magnitude variável. O facto de a maioria dos sintomas apresentados não ser específica de DSI, sendo comum a outras patologias, entre as quais infeções virais benignas, torna o reconhecimento inicial um desafio clínico. Apesar da percentagem de exantema ser superior à de outros estudos^{4,11}, a sua ausência em cerca de 1/3 dos doentes relembra que a suspeição diagnóstica não deverá depender desse achado clínico.

Analiticamente, verificou-se a presença de PCR elevada em 89% dos casos, dado que poderá apontar para uma etiologia bacteriana. Em 22% dos casos constatou-se leucocitose, associada em todos os casos a neutrofilia. Em 4 casos (22%), correspondentes a STSS, foi registada a ocorrência de leucopénia. A presença de leucograma normal em 61% dos casos reduz o seu valor preditivo para o diagnóstico de DSI.

Neste estudo, todos os doentes foram tratados com a associação de um β -lactâmico (penicilina ou ampicilina) com clindamicina, apesar de nalguns casos ter sido inicialmente administrada uma terapêutica de largo espectro. Apesar da incorreta e generalizada utilização de antibióticos a nível mundial, o GAS permanece 100% sensível à penicilina, sendo recomendado o seu uso como 1ª linha de tratamento.^{2,10} A esta, é comprovadamente benéfico adicionar clindamicina, pela sua ação como inibidor da síntese proteica bacteriana, incluindo de fatores de virulência (nomeadamente, a proteína M). Esta associação é ainda recomendada pelo facto de, em infeções com grandes inóculos e lenta proliferação bacteriana, se verificar uma redução da expressão

dos locais-alvo da atividade da penicilina, que se torna menos eficaz, o que não ocorre com a clindamicina que se mantém eficaz e com maior duração de ação.^{10,15,21}

No nosso estudo foi administrada imunoglobulina IV, como terapêutica adjuvante, em 6 dos 9 casos de STSS e no caso de FN, tendo sido igualmente administrada num caso de fleimão (nº 7) e num de pneumonia (nº 9), por suspeita inicial de FN e doença de Kawasaki, respetivamente. Em todos os casos houve melhoria sintomática. Na literatura é descrito que em casos de STSS e de FN, o uso de imunoglobulina intravenosa poderá ser eficaz na diminuição da mortalidade, pela sua provável capacidade de aumentar a atividade bactericida do soro e ação anti-inflamatória^{10,24}. Num estudo em adultos²⁵, *Darenberg* e colegas, encontraram taxas de sobrevivência a 28 dias superiores em doentes com STSS a quem foi administrada Ig relativamente a grupos de controlo (87% vs. 50%). Este resultado corrobora estudo anterior dos mesmos autores, terminado prematuramente por dificuldade no recrutamento de doentes, em que foi verificada uma taxa de mortalidade a 28 dias de 10% nos casos em que houve administração de Ig IV em comparação com 36% nos casos placebo²⁶. Em crianças, o facto de se verificar uma menor incidência e mortalidade associada a STSS limita a realização de estudos epidemiológicos para determinação da significância terapêutica da Ig IV, pelo que o seu uso é controverso. Em 2009, *Shah* e colegas²⁴ não obtiveram diferenças significativas relativamente à mortalidade e duração do internamento em crianças com DSI sob Ig IV, destacando um custo de internamento destes doentes superior em relação aos doentes a quem não foi administrada. Contudo, os autores não asseguram a presença de igual gravidade de casos em ambos os grupos, pelo que dada a gravidade do diagnóstico e o benefício em adultos e *in vitro* ser superior ao potencial risco, a literatura defende a administração de Ig IV.¹⁰

A abordagem cirúrgica, com drenagem e limpeza do foco primário, é considerada uma importante co-terapêutica antimicrobiana com melhoria dos *outcomes* das DSI em crianças²³, tendo sido instituída em 2 casos. A drenagem torácica pode ser considerada uma abordagem análoga nos casos de empiema, tendo sido instituída em 83% dos casos, com administração de terapêutica fibrinolítica em 25%. Contudo, não foi encontrada referência na literatura a medidas terapêuticas específicas nos casos de derrame pleural associados a DSI.

É de referir a elevada percentagem de doentes com falência multiorgânica (7 casos, 39%). Este achado é semelhante a estudo prévio em âmbito de UCI,⁴ com igual predomínio de falência cardiovascular e respiratória, que motivaram a instituição de idênticas medidas de suporte. Nesse mesmo artigo, 4/12 doentes necessitaram de ECMO, sendo referido o aumento da realização de ECMO em casos graves de STSS como forma de terapêutica *life-saving*, à semelhança de outros tipos de choque séptico pediátrico.

No entanto, apesar da elevada frequência de casos de STSS e de falência de órgão, não se registou qualquer óbito. Como já foi referido, na DSI em crianças está descrita uma mortalidade mais baixa do que nos adultos;^{1,2,11,19}. No presente estudo, a rápida instituição de terapêutica dirigida, incluindo antibioticoterapia, drenagem do foco primário e imunoglobulina, bem como as medidas de suporte de órgão disponíveis, terão contribuído para a evolução favorável. O caso 17 é ilustrativo da potencial gravidade da doença e utilidade da ECMO^{4,12}, bem como das potenciais complicações e sequelas resultantes desta técnica.

A redução da morbi-mortalidade associada às DSI poderia ser alcançada investindo na prevenção da doença; no entanto, dada a ausência de grupos de risco sobre os quais atuar preventivamente, esta está atualmente limitada à redução da transmissão secundária, através de medidas de controlo de infeção. Estas incluem a higienização das mãos e o isolamento dos doentes por um período de pelo menos 24h após o início de antibioticoterapia.¹⁰ Na literatura, é ainda recomendada a notificação obrigatória de todos os casos de DSI, já em vigor em outros países europeus, e a criação de normas de orientação clínica que facilitem o diagnóstico e intervenção médica.²⁰

Em Portugal não há notificação obrigatória dos casos de DSI, pelo que não é possível enquadrar os dados obtidos neste estudo no panorama nacional nem avaliar a evolução da incidência da doença no nosso país. Nos últimos 7 anos foram publicados 2 artigos sobre DSI em idade pediátrica em Portugal^{3,21}. Em 2012, foi publicado um estudo realizado no Hospital Dona Estefânia³ num período de tempo curto e no qual foram considerados critérios diagnóstico de DSI que não correspondem aos padronizados na literatura e como tal não foram aplicados no presente estudo. Num estudo realizado durante 14 anos no Hospital Pediátrico de Coimbra²¹, de maior semelhança em relação ao nosso e com ligeira sobreposição temporal, 75% de um total de 24 casos ocorreram

na segunda metade do estudo (2003-2009), sugerindo o aumento da incidência da doença. Contudo, ambos diferem do presente estudo pela sua realização em UCI. A escassez de dados nacionais reforça a necessidade de registo de todos os casos de DSI.

A utilização de antibioticoterapia profilática nos contactos próximos é hoje em dia uma medida em debate, sendo utilizado como argumento a favor a existência de um risco de doença de cerca de 200 vezes superior ao da população geral.^{10,17} Em contrapartida, é defendido que a infeção secundária é rara, que não há evidência da diminuição deste risco através da quimioprofilaxia e que a medida não é eficiente, dado o elevado número de contactos a tratar para que um caso de DSI secundário seja evitado.^{10,17} Nos nossos processos não havia registo de administração profilática de antibióticos a contactos destes doentes, nem é prática habitual do serviço.

Atualmente, estão em desenvolvimento (em fase de ensaios clínicos e com resultados satisfatórios) duas vacinas anti-*Streptococcus pyogenes* (26 e 30-valente), tendo sido concebidas para uma cobertura eficaz de cerca de 70-80% das estirpes mais frequentes na Europa e América do Norte.^{2,10,27} A comunidade científica aguarda com alguma expectativa a comercialização destas vacinas, esperando assim um melhor controlo da doença.

Uma das principais limitações a assinalar na realização deste trabalho é o número reduzido de doentes, apesar de ter sido considerado um período de 10 anos, que limita o seu poder estatístico e a aferição de conclusões acerca da evolução temporal da doença. Deve-se, no entanto, considerar que poderão existir mais casos de DSI em crianças neste hospital, sem necessidade de internamento em UCI, por isso não contabilizados. Por outro lado, a ausência de isolamento de agente etiológico em todos os casos de choque tóxico internados na unidade poderá subdiagnosticar alguns casos de infeção por GAS e a eventual gravidade. O carácter retrospectivo do estudo condicionou também a obtenção de mais informação para além da disponível nos processos clínicos consultados.

É ainda importante assinalar como limitação a ausência de sequenciação do gene responsável pela codificação da proteína M bacteriana, principal fator de virulência conhecido e importante marcador epidemiológico²⁸. Tal permitiria determinar a prevalência das estirpes com maior virulência nestes casos de DSI. A gravidade das DSI é essencialmente determinada pela existência de fatores de virulência na estirpe

bacteriana. A proteína M, codificada pelo gene *emm*, é o principal fator de virulência, sendo a sequenciação do gene que a codifica uma prática comum em trabalhos científicos. Na literatura, os tipos de *emm* mais frequentemente associados a DSI em crianças são o 1, o 12, o 4 e o 3, por ordem decrescente de frequência^{2,10,19}. Os tipos associados às formas mais invasivas (STSS e FN), bem como a maior mortalidade, são o 1 e 3^{2,3,11,20}. Em Portugal, *Friães e colegas*⁵ demonstraram que os tipos de *emm* mais frequentemente encontrados nos doentes com DSI foram o 1 (associado a maior gravidade) e o 3. O *emm* 12 foi o mais prevalente em idade pediátrica, corroborando os estudos publicados a nível mundial.

Em conclusão, a doença invasiva causada pelo *Streptococcus pyogenes* deve ser encarada como uma preocupação major em termos de saúde pública, pela incidência crescente, pela gravidade de apresentações clínicas e pela morbi-mortalidade associada. A DSI figura entre as 10 doenças infecciosas mais mortais mundialmente²⁹ e afeta frequentemente crianças, pelo que os pediatras devem estar sensibilizados para as suas formas de apresentação e considerar precocemente esta entidade, principalmente em crianças gravemente doentes. A DSI não é ainda de notificação obrigatória em Portugal, contudo a sua monitorização ajudaria no estudo epidemiológico da doença com impacto a nível do seu controlo e na deteção de surtos²⁹.

Agradecimentos

À Dra. Leonor Boto pelo empenho, dedicação e disponibilidade total, contribuindo para a elaboração do presente trabalho final de mestrado.

Bibliografia

1. The Working Group on Severe Streptococcal Infections. Defining the Group A Streptococcal Toxic Shock Syndrome. *JAMA*. 1993;269(3).
2. Filleron A, Jeziorski E, Michon AL, Rodière M, Marchandin H. Current insights in invasive group A streptococcal infections in pediatrics. *Eur J Pediatr*. 2012;171(11):1589-1598.
3. Nóbrega S, Gouveia C, Brito MJ. Doença estreptocócica invasiva grave - doença emergente? *Acta Pediátrica Portuguesa*. 2012;43(4):139-144.
4. Lithgow A, Duke T, Steer A, Smeesters PR. Severe group A streptococcal infections in a paediatric intensive care unit. *J Paediatr Child Health*. 2014;50(9):687-692.
5. Friães A, Ramirez M, Melo-Cristino J, et al. Nonoutbreak surveillance of group A streptococci causing invasive disease in Portugal identified internationally disseminated clones among members of a genetically heterogeneous population. *J Clin Microbiol*. 2007;45(6):2044-2047.
6. Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B, et al. Epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *J Clin Microbiol*. 2008;46(7):2359-2367.
7. Luca-Harari B, Ekelund K, Van Der Linden M, Staum-Kaltoft M, Hammerum AM, 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.
8. Cancellara A, Melonari P, Firpo M, et al. Multicenter study on invasive *Streptococcus pyogenes* infections in children in Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(3):199-208.
9. Sakata H. Pediatric invasive streptococcal infection in northern and eastern regions of Hokkaido, Japan from 2010 to 2012. *Pediatr Int*. 2014;56(3):360-363.
10. Waddington CS, Snelling TL, Carapetis JR. Management of invasive group A streptococcal infections. *J Infect*. 2014;69(S1):S63-S69.

11. Rodríguez-Nuñez A, Dosil-Gallardo S, Jordan I. Clinical characteristics of children with group A streptococcal toxic shock syndrome admitted to pediatric intensive care units. *Eur J Pediatr.* 2011;170(5):639-644.
12. Pollack MM1, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med.* 1988 Nov;16(11):1110-6.
13. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6(1): 2-8.
14. Behrman R, Vaughan V. *NELSON Textbook of Pediatrics.* 12th ed. (Nelson W, ed.). SAUNDERS; 1983.
15. Vallalta Morales M, Soriano Navarro CJ, Salavert Lletí M, et al. Group A streptococcal bacteremia: outcome and prognostic factors. *Rev Esp Quimioter Publ Of la Soc Esp Quimioter.* 2006;19(4):367-375.
16. Ferreti JJ, Stevens DL, Fischetti VA. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations.* Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016
17. Middleton B, Morris P, Carapetis J. Invasive group A streptococcal infection in the Northern Territory, Australia: Case report and review of the literature. *J Paediatr Child Health.* 2014;50(11):869-873.
18. Mulla ZD. Clinical and epidemiologic features of invasive group A streptococcal infections in children. *Pediatr Int.* 2007;49(3):355-358.
19. Olafsdottir LB, Erlendsdóttir H, Melo-Cristino J, et al. Invasive infections due to *Streptococcus pyogenes*: seasonal variation of severity and clinical characteristics, Iceland, 1975 to 2012. *Euro Surveill.* 2014;19(17):5-14.
20. Meehan M, Murchan S, Bergin S, O’Flanagan D, Cunney R. Increased incidence of invasive group A streptococcal disease in Ireland, 2012 to 2013. *Euro Surveill.* 2013;18(33):20556.

21. Caetano JS, Neto P, Alves MC, Rodrigues F. Doença invasiva por streptococcus pyogenes: Num hospital pediátrico - 1996-2009. *Acta Med Port.* 2010;23(3):385-390.
22. Williamson DA, Morgan J, Hope V, et al. Increasing incidence of invasive group A streptococcus disease in New Zealand, 2002-2012: a national population-based study. *Journal of Infection.* 2015;70(2):127-134.
23. Vomero A, García G, Pandolfo S, et al. Enfermedades invasoras por *Streptococcus pyogenes* 2005-2013. *Rev Chilena Infectol.* 2014;31(6):729-734.23.
24. Shah SS, Hall M, Srivastava R, Subramony A, Levin JE. Intravenous Immunoglobulin in Children with Streptococcal Toxic Shock Syndrome. *Clin Infect Dis.* 2009;49(9):1369-1376.
25. Linnér A, Darenberg J, Sjölin J, Henriques-Normark B, Norrby-Teglund A. Clinical efficacy of polyspecific intravenous immunoglobulin therapy in patients with streptococcal toxic shock syndrome: A comparative observational study. *Clin Infect Dis.* 2014;59(6):851-857.
26. Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2003;37(3):333-340.
27. Steer AC, Carapetis JR, Dale JB, et al. Status of research and development of vaccines for *Streptococcus pyogenes*. *Vaccine.* 2016;34(26):6-11.
28. Luca-Harari B, Darenberg J, Neal S, et al. Clinical and microbiological characteristics of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *J Clin Microbiol.* 2009;47(4):1155-1165.
29. Smit PW, Lindholm L, Lyytikäinen O, Jalava J, Pätäri-Sampo A, Vuopio J. Epidemiology and emm types of invasive group A streptococcal infections in Finland, 2008–2013. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(10):2131-2136.