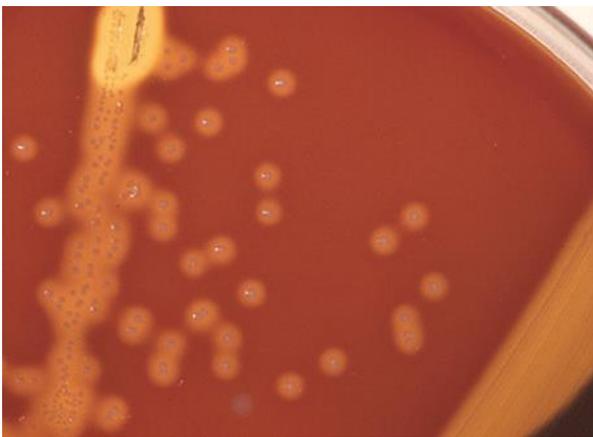


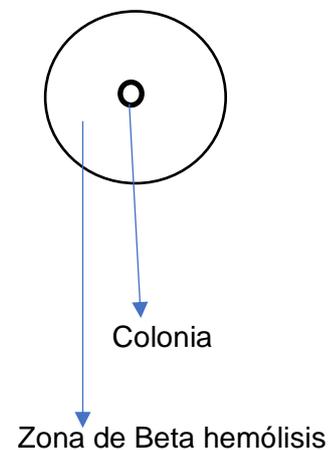
Streptococcus pyogenes

(De Murray P., Rosenthal, K., Pfaller M. Microbiología Médica, 9 Ed, Elsevier, 2020.)

Son cocos Gram positivos, de diámetro comprendido entre 1-2 μm , que forman cadenas cortas en muestras clínicas y cadenas más largas cuando crecen en medios de cultivo. Su desarrollo es óptimo en medios enriquecidos (como agar sangre de carnero), en los cuales después de 24 hs de incubación se forman colonias blancas de 1 a 2mm con grandes zonas de β hemólisis.



Beta hemólisis



Los estreptococos del grupo A colonizan normalmente la faringe de niños años y adultos jóvenes. Sin embargo, dicha colonización es transitoria y está regulada tanto por la capacidad del individuo para desarrollar inmunidad específica frente a la proteína M de la cepa colonizante como por la presencia de microorganismos competidores en la bucofaringe.

S. pyogenes es la causa más frecuente de faringitis bacteriana; sin embargo, tiene la capacidad de producir complicaciones y enfermedades necrosantes, al punto de haber sido bautizada a fines de la década de los 80' como "la bacteria asesina, o la bacteria carnívora".

Composición de la pared celular

La estructura antigénica de *S. pyogenes* ha sido extensamente estudiada. La base estructural de la pared celular es el peptidoglicano, el cual es similar en composición al

que se encuentra en otras bacterias Gram positivas. Dentro de la pared celular están los antígenos específicos de grupo y de tipo.

Carbohidrato grupo-específico

El carbohidrato específico de grupo que constituye aproximadamente 10% del peso seco de la célula (antígeno del grupo A de Lancefield) es un dímero de N-acetilglucosamina y ramnosa. Este antígeno se usa en la clasificación de los estreptococos grupo A y lo distingue de otros grupos de estreptococos.

Proteínas tipo-específicas

La **proteína M** es la principal proteína tipo- específica asociada con virulencia de esta bacteria. Consiste en dos cadenas polipeptídicas estructuradas en una alfa hélice. La proteína está anclada en la membrana citoplásmica, se extiende a través de la pared, y protruye sobre la superficie celular. El extremo carboxilo anclado en la membrana citoplásmica y la porción de la molécula en la pared se encuentran altamente conservadas entre todos los estreptococos de este grupo. El extremo amino, que se extiende sobre la superficie celular, es responsable de la variabilidad antigénica observada entre los más de 100 serotipos de proteína M. Las proteínas M se subdividen en moléculas de clase I y clase II. Las proteínas de clase I comparten antígenos expuestos mientras que las de clase II carecen de los mismos. Aunque las cepas con ambos tipos de antígenos pueden causar infecciones supurativas y glomerulonefritis, sólo las bacterias con proteínas M clase I producen fiebre reumática.

Estas proteínas están codificadas por un complejo de más de 20 genes que componen la superfamilia de genes *emm*. Estos genes codifican las proteínas M, las proteínas tipo M y otras proteínas que se unen a las inmunoglobulinas Ig).

Una proteína secundaria tipo- específica que constituye un marcador epidemiológico útil para cepas que no expresan la proteína M es la **proteína T** (resistente a tripsina). La función estructural de dicha proteína no se conoce. Aunque la clasificación serológica de *S. pyogenes* se ha basado tradicionalmente en la identificación de los tipos específicos M o T por aglutinación con anticuerpos específicos, es probable que este procedimiento será reemplazado por la secuenciación del gen *emm* que codifica la proteína M.

Otros componentes de la superficie celular

Otros componentes importantes de la pared de *S. pyogenes* son el **ácido teicoico y la proteína y las proteínas tipo M**. El ácido teicoico y la proteína F facilita la unión a las células del huésped, al formar un complejo con la fibronectina que se encuentra presente en las células de la superficie. Las proteínas tipo M son antifagocíticas.

PATOGENIA E INMUNIDAD. Factores de virulencia

La **virulencia** de los estreptococos del grupo A está determinada por la capacidad de las bacterias de adherirse a la superficie de las células del huésped, invadir las células epiteliales, evitar la opsonización y la fagocitosis y producir una variedad de toxinas y enzimas.

Se ha demostrado que en la **adherencia** a las células del huésped, median más de 10 antígenos bacterianos distintos, siendo los más importantes el **ácido teicoico, la proteína M y la proteína F**. La adherencia inicial es una interacción débil entre el ácido lipoteicoico y los sitios de unión de los ácidos grasos en la fibronectina y las células epiteliales. La adherencia posterior implica la proteína M, la proteína F y otras adhesinas que interaccionan con los receptores específicos de las células del huésped.

S. pyogenes puede invadir las células epiteliales, un proceso mediado por la proteína M y la proteína F, así como por otros antígenos bacterianos. Se considera que esta internalización es importante tanto para el mantenimiento de las infecciones persistentes (ej. Faringitis estreptocócica recurrente) como para la invasión de los tejidos profundos.

Algunas cepas de *S. pyogenes* forman una **cápsula** externa de ácido hialurónico que contiene moléculas repetidas de ácido glucurónico y N- acetilglucosamina. La cápsula no se diferencia a nivel antigénico del ácido hialurónico presente en los tejidos conjuntivos de mamífero, de modo que permite evitar la fagocitosis de las bacterias. Es probable que las cepas encapsuladas de esta especie originen infecciones sistémicas graves.

Además, diversas **enzimas y toxinas** pueden intervenir en la patología observada en las infecciones por *S. pyogenes*.

- **Exotoxinas pirógenas (Spes):** conocidas originalmente como toxina eritrogénica, son **fabricadas por las cepas lisogénicas de S. pyogenes**. Se han descrito cuatro toxinas termolábiles inmunológicamente distintas (SpeA, SpeB, SpeC y SpeF), las cuales **actúan como superantígenos** e interaccionan tanto con los macrófagos como con los linfocitos T cooperadores o helper para liberar: a) interleucina I (IL-1), IL-2 e IL-6; b) Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y TNFB; c) Interferón gamma (IFN- γ). Estas **citoquinas** median varios efectos importantes, entre los que se incluyen el shock y la insuficiencia multiorgánica que aparecen de manera característica en los pacientes afectados por el síndrome del shock tóxico estreptocócico. Además, estas toxinas actúan

como superantígenos y son responsables también del exantema que se observa en los sujetos con **escarlatina**.

- **Estreptolisinas S y O:** La estreptolisina S es una hemolisina estable en presencia de oxígeno, no inmunogénica y ligada a la célula que puede lisar hematíes, leucocitos y plaquetas. La **estreptolisina S** puede estimular también la liberación de los contenidos lisosómicos después de ser englobada por este orgánulo y provoca la subsiguiente destrucción de la célula fagocítica. La estreptolisina S se produce en presencia de suero y es la responsable de la B hemólisis característica que se observa en el medio de agar sangre. La **estreptolisina O** es una hemolisina lábil al oxígeno, capaz de lisar hematíes, leucocitos y plaquetas. Es inmunogénica, característica que la distingue de la anterior, y que resulta de utilidad para demostrar infección reciente por estreptococo del grupo A. Es interesante aclarar que los pacientes con infecciones cutáneas no desarrollan anticuerpos antiestreptolisina O debido a la inhibición irreversible de la enzima por los lípidos cutáneos.
- **Estreptocinasas:** Se han descrito dos estreptocinasas, A y B. Estas enzimas participan en la degradación del plasminógeno y liberan una proteasa denominada plasmita capaz de degradar moléculas de fibrina y fibrinógeno, es decir, lisar coágulos y depósitos de fibrina. En consecuencia, las estreptocinasas facilitan la rápida diseminación de *S. pyogenes* en los tejidos infectados. Los anticuerpos antiestreptocinasas son un marcador útil de infección.
- **Desoxirribonucleasas:** Se han identificado cuatro distintas (ADN asasa A a D); estas enzimas no son citolíticas, pero pueden despolimerizar el ADN libre presente en el pus. Este proceso reduce la viscosidad del absceso y facilita la diseminación de los microorganismos.
- **C5a peptidasa:** El componente C5a del complemento es un mediador en la inflamación, ya que recluta y activa a las células fagocíticas. Esta enzima interrumpe este proceso a través de la degradación de dicho componente.
- **Otras enzimas:** hialuronidasa como factor de diseminación.

ENFERMEDADES ESTREPTOCÓCICAS SUPURATIVAS

Faringitis



La **faringitis** se desarrolla generalmente entre 2 a 4 días después de la exposición al patógeno, con el inicio brusco de dolor de garganta, malestar general y cefalea. La faringe posterior puede tener un aspecto eritematoso con presencia de exudado, y puede existir una acusada linfadenopatía cervical. A pesar de estos síntomas y signos clínicos, resulta difícil distinguir la faringitis estreptocócica de la faringitis vírica. El diagnóstico específico sólo puede realizarse por medio de pruebas serológicas y bacteriológicas.

La **escarlatina** es una complicación de la faringitis estreptocócica que tiene lugar cuando la cepa infecciosa es lisogenizada por un bacteriófago temperado que estimula la producción de una exotoxina pirógena (SPe). Aparece un exantema eritematoso difuso, inicialmente en la parte superior del tórax para luego extenderse a las extremidades en plazo de 1 a 2 días desde el inicio de los síntomas clínicos de faringitis. Generalmente respeta la zona peribucal (palidez peribucal), así como las palmas y las plantas. La lengua está cubierta en un primer momento de un exudado blanco amarillento, posteriormente se descama y revela una superficie roja y demudada ("lengua roja aframbuesada"). El exantema, que palidece con la presión, se observa mejor en el abdomen y los pliegues cutáneos (líneas de Pastia). El exantema desaparece a lo largo de los 5 a 7 días siguientes y es sustituido por descamación. Desde la introducción del tratamiento antimicrobiano son infrecuentes las complicaciones supurativas de la faringitis estreptocócica (como los abscesos periamigdalinos y retrofaríngeos).

Pioderma

También llamado **impétigo**, es una infección localizada y purulenta (pio, de piel), (derma, de dermis) que afecta fundamentalmente las zonas expuestas (cara, brazos,

piernas). La infección comienza cuando la piel se coloniza por *S. pyogenes* tras un contacto directo con una persona o fomites infectados. Posteriormente el microorganismo se introduce en los tejidos subcutáneos a través de alguna interrupción de la barrera que representa la piel (por ej, arañazo, picadura de insecto). Se forman vesículas, que luego se transforman en pústulas, luego se rompen y se forman costras. Los ganglios regionales pueden encontrarse hipertrofiados, pero son infrecuentes los signos de infección sistémica (fiebre, sepsis, afectación de otros órganos). Es típica la diseminación dérmica de la infección como consecuencia del rascado.

Este cuadro se observa fundamentalmente en niños pequeños con malas condiciones de higiene personal, y suele registrarse durante los meses cálidos y húmedos del verano. Además, pueden causar infecciones similares *S. aureus* y estreptococos de los grupos C y G.

Las cepas de *S. pyogenes* que producen infecciones cutáneas son diferentes de las que causan faringitis.

Erisipela

La **erisipela** (eritros, "rojo"; pella, "piel"), es una infección aguda de la piel. Los pacientes presentan dolor e inflamación, linfadenomegalia y signos sistémicos (escalofríos, fiebre, leucocitosis). La piel afectada está típicamente sobreelevada y se distingue claramente de la no afectada. La erisipela se da con mayor frecuencia en niños pequeños y ancianos; actualmente es más frecuente la afección de las piernas y por lo general se ve precedida de una infección de las vías respiratorias o cutánea por *S. pyogenes*.

Celulitis

A diferencia de lo descrito en el caso de la erisipela, la **celulitis** afecta de forma característica la piel y los tejidos subcutáneos más profundos, y no está claro el límite entre la piel infectada y la no infectada. También se observa, como en el cuadro anterior, una infección local acompañada de síntomas sistémicos.

Fascitis necrosante o necrotizante

También conocida como **gangrena estreptocócica**, es una infección que se desarrolla en la zona profunda del tejido subcutáneo, se extiende a través de los planos de las fascias y se caracteriza por una extensa destrucción de los músculos y el tejido adiposo. El microorganismo (conocido para el caso como bacteria necrosante, por ej) se introduce en el tejido a través de una solución de continuidad de la piel (por ej, un pequeño corte o traumatismo, infección vírica con vesículas, quemadura, intervención quirúrgica). Inicialmente hay evidencia de hay evidencia de celulitis, después de la cual

se forman ampollas y aparecen la gangrena y los síntomas sistémicos. La toxicidad sistémica, la insuficiencia multiorgánica y la muerte son característicos de esta enfermedad, por lo que es necesario un tratamiento médico precoz para salvar al paciente. A diferencia de lo que sucede en la celulitis, que se puede tratar con antibióticos, este cuadro debe tratarse también de forma cruenta mediante el desbridamiento quirúrgico del tejido infectado.

Síndrome del shock tóxico estreptocócico

Aunque la incidencia de la enfermedad grave por *S. pyogenes* ha disminuido desde la introducción de tratamiento antibiótico, esta tendencia se modificó mucho a finales de los años ochenta cuando se describieron infecciones con toxicidad multisistémica. Los pacientes afectados por este síndrome típicamente presentaban inflamación de partes blandas y dolor en el lugar de la infección y síntomas inespecíficos como fiebre, escalofríos, malestar general, náuseas, vómitos y diarrea. El dolor se intensifica según la enfermedad progresa hasta provocar shock e insuficiencia multiorgánica, características similares a las del síndrome del shock tóxico estafilocócico. Sin embargo, los pacientes con enfermedad estreptocócica sufren bacteriemia y la mayoría tiene el antecedente de fascitis necrotizante.

Los individuos de cualquier edad son susceptibles de padecer el **síndrome de shock tóxico estreptocócico**, sin embargo, hay condiciones predisponentes, como la infección con virus de la inmunodeficiencia humana, cáncer, diabetes, enfermedad pulmonar o cardíaca, infección por el virus varicela zoster, alcoholismo y adicción a drogas por vía parenteral.

Las cepas que producen este cuadro son diferentes a las que causan faringitis, ya que la mayoría de las primeras corresponden a los serotipos M 1 o 3, y muchas de ellas poseen cápsulas de ácido hialurónico (cepas mucoides).

Otra característica destacada de estas cepas es la capacidad de producir exotoxinas pirógenas, capaces de actuar como **superantígenos**.

BACTERIEMIA

S. pyogenes es uno de los estreptococos beta hemolíticos aislados con mayor frecuencia en los hemocultivos. Los pacientes afectados por infecciones localizadas, como faringitis, pioderma y erisipela, rara vez presentan bacteriemia.

Por otra parte, los pacientes con fascitis necrotizante y síndrome del shock tóxico pueden presentar hemocultivos positivos con elevada frecuencia, con una mortalidad cercana al 40%.

ENFERMEDADES ESTREPTOCÓCICAS NO SUPURATIVAS

Fiebre reumática

Es una complicación no supurativa de la enfermedad asociada a *S. pyogenes*. Se caracteriza por la aparición de alteraciones inflamatorias que afectan el corazón, las articulaciones, los vasos sanguíneos y los tejidos subcutáneos. La afección cardíaca se manifiesta con un pancarditis (pericarditis, endocarditis y miocarditis) y se asocia a la presencia de nódulos subcutáneos. Puede producir una lesión crónica y progresiva de las válvulas cardíacas. Las manifestaciones articulares pueden abarcar desde artralgiás hasta una artritis manifiesta con afectación de numerosas articulaciones, con un patrón migratorio (es decir, el proceso inflamatorio pasa de una articulación a otra).

La **Fiebre reumática** se asocia a faringitis estreptocócica pero no a las infecciones cutáneas estreptocócicas. Además, las características epidemiológicas de la fiebre reumática remedan a las de la faringitis estreptocócica. Es más frecuente en escolares de corta edad, sin predilección por el sexo, y se registra principalmente en otoño e invierno. Aunque esta enfermedad afecta con mayor frecuencia a pacientes con faringitis estreptocócicas graves, hasta un tercio de éstos presenta una infección leve o asintomática.

Debido a que no existe una prueba diagnóstica específica para identificar a los pacientes con fiebre reumática, el diagnóstico se realiza sobre la base de los hallazgos clínicos y además, la evidencia de infección reciente por *S. pyogenes*, como son: a) resultado del cultivo de fauces; y elevación de los anticuerpos antiestreptolisina O, antiDNasa B o antihialuronidasa.

Glomerulonefritis aguda

La segunda complicación no supurativa de la enfermedad estreptocócica es la **glomerulonefritis aguda**, la cual se caracteriza por una inflamación aguda de los glomérulos renales con edema, hipertensión, hematuria y proteinuria. Algunas cepas nefrotóxicas determinadas de los estreptococos del grupo A se asocian a esta enfermedad. Las cepas faríngeas y las cepas hipodérmicas son diferentes. Las características epidemiológicas de esta entidad son semejantes a las de la infección estreptocócica inicial. El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas y el hallazgo de una infección reciente por *S. pyogenes*. Los pacientes jóvenes generalmente se recuperan sin complicaciones.