

Meningoencefalitis por *Streptococcus pyogenes*

Ricardo Jerez Sánchez*, Carolina Sanmartino González*, Miguel Berenguer Rodríguez*, Candela Serra Sánchez*.

* MIR. Servicio de Medicina Intensiva. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora (España).

Correspondencia: Ricardo Jerez Sánchez. rickyjsanchez96@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: La meningitis por estreptococo beta hemolítico, en particular del grupo A o *Streptococcus pyogenes*, es una rara localización del grupo de infecciones invasivas por este microorganismo. Se presenta con frecuencia en niños sanos, sin factores predisponentes. Representa el 0,2-1% de todas las meningitis, aunque en los últimos años hay un aumento de la incidencia. Generalmente se instala por diseminación de la infección de un foco cercano. El objetivo de este trabajo es actualizar las últimas recomendaciones a propósito de un caso que tuvimos en el servicio de medicina intensiva.

Exposición del caso: Varón de 15 años con clínica de 72 horas de evolución de cefalea, náuseas, fiebre, diarrea y alteraciones conductuales. En las horas previas al ingreso comienza con somnolencia y disminución de fuerza en el hemicuerpo izquierdo, por lo que es trasladado al hospital. En el Servicio de urgencias se objetiva analítica compatible con proceso séptico con elevación marcada de reactantes de fase aguda, deterioro de la función renal, coagulopatía y acidosis metabólica hiperlactacidémica. Además, se realiza TC craneal (siendo este normal) y punción lumbar (siendo su análisis bioquímico compatible con meningitis bacteriana).

Diagnóstico y discusión: Se diagnostica meningoencefalitis bacteriana aguda por *Streptococcus pyogenes* secundaria a sinusitis fronto-maxilo-etmoidal, que precisó intervención en dos ocasiones. Secundariamente durante todo el ingreso presentó una probable crisis comicial sintomática aguda, epistaxis en relación con costras postquirúrgicas y colección serosa

extraxial frontal derecha, sin signos radiológicos de empiema en el contexto de la meningoencefalitis.

Tras realizar revisión bibliográfica y valorando el contexto clínico del paciente se optó por tratamiento médico y quirúrgico con buena respuesta.

PALABRAS CLAVE

Meningoencefalitis, *Streptococcus pyogenes*, PANDAS, inmunoglobulinas.

CASO CLÍNICO

INTRODUCCIÓN

El *Streptococcus pyogenes* es uno de los microorganismos que produce con más frecuencia infecciones en la edad pediátrica generando un gran espectro de patologías [1, 2].

En los últimos 30 años ha aumentado la incidencia de infecciones invasivas causadas por este microorganismo, encontrando en la mayoría de los casos un foco infeccioso [2].

Sin embargo, la incidencia de meningitis bacterianas por *Streptococcus pyogenes* continúa siendo mínima y son contados los casos documentados en la literatura médica.

El objetivo de esta revisión es actualizar las últimas recomendaciones a propósito de un caso que tuvimos en nuestro servicio de medicina intensiva.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Paciente de 15 años con clínica de 72 horas de evolución de cefalea, náuseas, fiebre, diarrea y alteraciones conductuales. Horas antes del ingreso inicia somnolencia y disminución de fuerza en hemicuerpo izquierdo, por lo que es trasladado al hospital.

No presenta antecedentes personales conocidos de alergias medicamentosas, antecedentes mórbidos como HTA, DL ni DM, ni otros antecedentes médicos-quirúrgicos de interés, tampoco uso de tóxicos ni tratamientos habituales. Refiere migrañas y vive con la familia, cursando 4º de la ESO.

En el Servicio de Urgencias refiere cefalea hemicraneal de 3 días de evolución continua, que no cede con tratamiento sintomático, picos febriles de hasta 39.2°C, vómitos alimentarios con intolerancia oral, diarrea y exantema macular de distribución heterogénea más llamativo en axilas. Neurológicamente presenta alteraciones conductuales leves como bradipsiquia, parcial desorientación, hipoestesia-hemiparesia de hemicuerpo izquierdo (MSI I y MII I) y reflejo cutáneo-plantar extensor izquierdo.

Posteriormente, se realiza TC cerebral (figura 1) en el que se evidencia sinusitis frontal-máxilo-etmoidal-esfenoidal derecha, sin otros hallazgos. Ante sospecha de meningoencefalitis se realiza punción lumbar, cuyo líquido se estudia a nivel anatomopatológico y bioquímico. El bioquímico muestra consumo de glucosa, leucorraquia de predominio PMN y proteinorraquia, por lo que se inicia cobertura antibiótica empírica intravenosa (Vancomicina y Cefotaxima) y corticoterapia (Dexametasona) e ingresa en UCI.

Ante resultados de cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) (figura 2) con evidencia de *Streptococcus pyogenes* se dirige antibioterapia intravenosa y se administra Penicilina G sódica y Clindamicina. Además, se administra Inmunoglobulina G como modulador de respuesta inmunológica y Dexametasona como profilaxis de daño neurológico. Posteriormente tras la ausencia de mejoría con persistencia de la misma clínica neurológica y elevación de reactantes de fase aguda es valorado por otorrinolaringología (ORL) realizándose una cirugía endoscópica nasosinusal (CENS) cuyos hallazgos son la presencia de material marrónáceo, purulento y un quiste abscesificado

en uno de los senos, el cual se toma muestra para cultivo (figura 3) compatible con sinusitis.

Desde el punto de vista neurológico se produce cierto empeoramiento con respecto a los días previos con progresión de la hemiparesia izquierda llegando a convertirse en hemiplejía izquierda, disminución del grado de consciencia y alteración de las funciones corticales hemisféricas derechas con anosognosia y asomatognosia por lo que se realiza un TC craneal (figura 4) con la presencia de signos radiológicos de meningoencefalitis ya conocidos y la nueva aparición de una mínima colección subdural respecto al TC previo. A nivel analítico, hay cierto repunte de reactantes de fase aguda.

Dado el empeoramiento neurológico se comenta con la UCI de nuestro hospital de referencia donde existe la posibilidad de vigilancia estrecha respecto a neuromonitorización. Dado la existencia de datos de hipertensión intracraneal como cefalea y alteración del nivel de consciencia, así como la progresión a hemiplejía se decide traslado a dicho hospital.

En nuestro Centro de referencia precisa en un segundo tiempo de nueva intervención por parte de ORL por persistencia de ocupación de senos. Además, presenta episodio de rigidez en miembro superior izquierdo, por lo que ante la sospecha de crisis comicial secundaria se inicia tratamiento con antiepiléptico Levetiracetam y se solicita RM cerebral y electroencefalograma (EEG). En la RM cerebral (figura 5) se objetivan datos de meningoencefalitis hemisférica derecha con compromiso predominantemente de los lóbulos fronto-témporo-occipital derecho de probable origen nasosinusal, y en el EEG, lentificación de la actividad de fondo, sin anomalías epileptiformes.

En los días sucesivos se produce mejoría neurológica con tratamiento dirigido pautado (penicilina G sódica y Linezolid), con resolución del déficit motor. Dada la estabilidad clínica se traslada al servicio de neurología de nuestro hospital para continuar tratamiento intravenoso.

Durante el ingreso en Neurología a los pocos días de volver del otro hospital presenta un nuevo pico febril por lo que se realiza un estudio exhaustivo con analítica, PCR SARS-CoV-2, cultivos de sangre, catéter y nuevo TC craneal (figura 6) donde se planteaba diagnóstico diferencial con empiema en el contexto clínico, realizándose posteriormente una RM cerebral (figura 7) para confirmar o descartar dicha

sospecha. Esta última finalmente muestra mejoría a nivel inflamatorio/infeccioso en los senos y una colección extraaxial frontal derecha de comportamiento líquido descartándose así la posibilidad de empiema a nivel radiológico.

Dado los datos clínicos y radiológicos se realiza un cambio a nivel de antimicrobianos siendo la nueva medicación Levofloxacino y Clindamicina inicialmente intravenoso y posteriormente oral para mejorar cobertura hasta confirmar resolución del proceso infeccioso mediante estudios ambulatorios.

Se decide alta domiciliaria con revisión radiológica con RM craneal al tiempo para control de los signos radiológicos de la meningoencefalitis (disminución de tamaño del empiema frontal derecho) siendo discreta mejoría (figura 8), la administración en domicilio de antiepiléptico, antibioterapia y cuidados nasales indicados por ORL.

DIAGNÓSTICO Y DISCUSIÓN

El microorganismo que causa manifestaciones clínicas tales como el de nuestro caso, incluidas infecciones de la piel y los tejidos blandos, faringitis, bacteriemia, celulitis, fiebre puerperal, meningitis, neumonía y fascitis necrosante se llama *Streptococcus pyogenes*. Posee una alta tasa de mortalidad cuando está asociada con la enfermedad de tipo invasiva. Cuando este *Streptococcus pyogenes* causa una infección sistémica en un paciente, se desarrolla meningoencefalitis en el 2% de los casos, lo que representa el 0-1% de todos los casos de meningitis. Las revisiones de meningoencefalitis provocadas por este microorganismo revelaron una tasa de mortalidad del 30% y secuelas neurológicas en el 40% de los supervivientes [1, 2].

La extensión desde un foco contiguo es el mecanismo patogénico que con mayor frecuencia produce meningoencefalitis. La otitis media aguda (OMA), la otitis media crónica (OMC) y la sinusitis estuvieron entre los factores predisponentes. En nuestro caso, la infección se propagó a través de la placa cribosa del hueso etmoidal o a través del seno mastoideo, esfenoidal o maxilar [1].

Se ha observado que varios factores de virulencia, incluida la familia de proteínas de tipo M, la cápsula de ácido hialurónico y las proteínas de unión a fibronectina, ayudan en la adhesión,

colonización e invasión de la piel y las membranas mucosas. Al unirse a los componentes del sistema del complemento, la proteína M previene específicamente la fagocitosis. El gen EMM produce una proteína que se codifica. EMM1 tiene la prevalencia más alta entre las más de 100 variantes genéticas, seguido de EMM28 y EMM3. La mayor frecuencia de infecciones graves y la mayor mortalidad se asocian con cepas de genes tipo EMM1 y EMM3. Además, se han observado asociaciones entre la presencia de ciertos genes EMM y la presencia simultánea de los genes SPE-A, SPE-C, SME-Z y SSA-7. Estos últimos codifican toxinas pirogénicas estreptocócicas, que se consideran superantígenos debido a sus potentes propiedades inmunoestimuladoras pudiendo dar la patología de síndrome de shock tóxico estreptocócico (SSTE) [2].

Debemos recordar que ante un paciente con sinusitis se debe establecer un tratamiento empírico eficaz para los agentes etiológicos más frecuentes (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*). Si después de 48 a 72 horas no se observa mejoría, es necesario evaluar la efectividad de la cirugía endoscópica de senos nasales (CENS), drenaje del líquido sinusal y su cultivo para identificar el agente etiológico y su tratamiento. De esta forma se pueden evitar posibles complicaciones de la sinusitis que, aunque muy improbables, podrían poner en peligro la vida del paciente [5].

El síndrome PANDAS, que es un acrónimo de un grupo de trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos vinculados a infecciones estreptocócicas, parece ser particularmente relevante de contar en este paciente. Cuando un niño desarrolla cambios de comportamiento como un trastorno obsesivo-compulsivo o un tic nervioso inmediatamente después de una infección estreptocócica (en este caso, sinusitis y faringitis provocadas por este microorganismo) es importante tener presente en el diagnóstico diferencial este síndrome [3, 4].

Hay multitud de manifestaciones clínicas relacionados con el PANDAS como pueden ser los siguientes: alteraciones del comportamiento, cambios de humor, ataques de ansiedad, tics motores o vocales, obsesiones, compulsiones, ansiedad por separación, irritabilidad, tristeza, labilidad emocional, dificultad para conciliar o permanecer dormido, mojar la cama por la noche u orinar con frecuencia durante el día, cambios en las habilidades motoras (como cambios en la

escritura a mano), dolores en las articulaciones, etc [3, 4].

Las bacterias estreptocócicas son microorganismos que viven en los pacientes evitando el reconocimiento del sistema inmunitario durante el mayor tiempo posible. Se ocultan incrustando moléculas en sus paredes celulares que se asemejan a las moléculas que se encuentran en las articulaciones, la piel, el cerebro, el corazón y los tejidos de la piel de los niños pequeños. A través de un proceso conocido como "mimetismo molecular", las bacterias estreptocócicas pueden evitar la detección durante un tiempo considerable por el propio sistema inmunológico [3, 4].

El sistema inmunitario del niño finalmente reconoce las moléculas de la bacteria estreptocócica como extrañas al cuerpo y produce anticuerpos en respuesta. Pero debido a que las bacterias pueden imitar las moléculas del huésped humano, el sistema inmunitario responde tanto a las moléculas de estreptococo como a las que fueron imitadas. En otras palabras, lesiona moléculas que la bacteria imitaba pero que en realidad son parte de los propios tejidos del niño. Estos anticuerpos son un ejemplo de anticuerpos de "reacción cruzada" porque reaccionan tanto con moléculas de la bacteria estreptococo como con moléculas del propio organismo [3, 4].

Se ha demostrado que algunos de estos anticuerpos de reacción cruzada lesionan el cerebro, causando el trastorno obsesivo-compulsivo, los tics y otros de los síntomas neuropsiquiátricos de los PANDAS [3, 4].

Aunque no sea el caso de nuestro paciente, parece interesante mencionar el uso de inmunoglobulinas en patologías graves como el SSTE. En esta patología las toxinas actúan como superantígenos, activando los linfocitos T y dando como resultado la liberación masiva de citoquinas condicionando una alta tasa de mortalidad [6, 7].

El aislamiento del *Streptococcus pyogenes* es indispensable para su diagnóstico y comúnmente se asocia a infección de tejidos blandos [6, 7].

Requieren un manejo precoz y un inicio rápido del tratamiento. Las inmunoglobulinas policlonales intravenosas (IGIV) en terapia coadyuvante pueden resultar útiles ya que modulan la respuesta inmunitaria del microorganismo. Tienen la capacidad de neutralizar toxinas, opsonizar microorganismos,

disminuir las citocinas proinflamatorias y de incrementar las moléculas antiinflamatorias [6, 7].

Agradecimientos: Para terminar, especial agradecimiento al Servicio de Radiología de mi hospital por su gran labor en diagnosticar y describir correctamente los informes, haciendo posible la curación del paciente y el aprendizaje de nuevos conocimientos para el equipo sanitario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ballesteros Moya E, Herrera Castillo L, Escosa García L, Romero González MP, Lázaro Perona F, José Gómez MI de. Meningitis bacteriana por *Streptococcus pyogenes*: revisión de la literatura. *Pediatr Aten Primaria* [Internet]. 2013 [citado el 9 de agosto de 2023];15(60):e173-6. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322013000500014
2. Aramendi I, Iturralde A, Tarigo H, Giordano A. Meningitis bacteriémica por *Streptococcus pyogenes*, complicada con endoftalmitis bilateral. *Med Intensiv* [Internet]. 2016 [citado el 9 de agosto de 2023];40(4):256-8. Disponible en: <https://www.medintensiva.org/es-meningitis-bacteriémica-por-streptococcus-pyogenes-articulo-S0210569115002028>
3. Stanfordchildrens.org [Internet]. ¿Qué son PANS y PANDAS? [citado el 9 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.stanfordchildrens.org/es/service/pans-pandas/what-are-pans-pandas>
4. Fernández Ibieta M, Ramos Amador JT, Auñón Martín I, Marín MA, González Tomé M al, Simón de las Heras R. Trastornos neuropsiquiátricos asociados a estreptococo. *An Pediatr (Barc)* [Internet]. 2005 [citado el 9 de agosto de 2023];62(5):475-8. Disponible en: <https://www.analesdepediatría.org/es-trastornos-neuropsiquiátricos-asociados-estreptococo-articulo-13074623>

5. Amaya Díaz de León IO, Díaz Conde M. Síndrome de choque tóxico por *Streptococcus pyogenes* en un hospital de la Ciudad de México. *Med crít (Col Mex Med Crít)* [Internet]. 2019 [citado el 9 de agosto de 2023];33(6):334-9. Disponible en:

https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-89092019000600334

6. Wegner AA, Claveria RA, Donoso AF, Perrot P C. Meningitis bacteriana aguda por *Streptococcus pyogenes*: Caso clínico y revisión de la literatura [Internet]. *Rev Chil Infectol* [citado el 9 de agosto de 2023]. Disponible en:

<https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v17n2/art08.pdf>

7. Martín-Pujo O, Bolaños-Rivero M, González — Fernández MA, Martín_sánchez AM. Meningitis bacteriana por *Streptococcus pyogenes* [Internet]. *Rev Esp Quimioter.* [citado el 9 de agosto de 2023]. Disponible en: https://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/seq_0214-3429_28_4_martin.pdf

TABLAS Y FIGURAS



Figura 1. TC craneal sin contraste iv: Ocupación por contenido mucoso de celdillas etmoidales derechas, seno esfenoidal y maxilar derecho en probable relación con sinusitis.

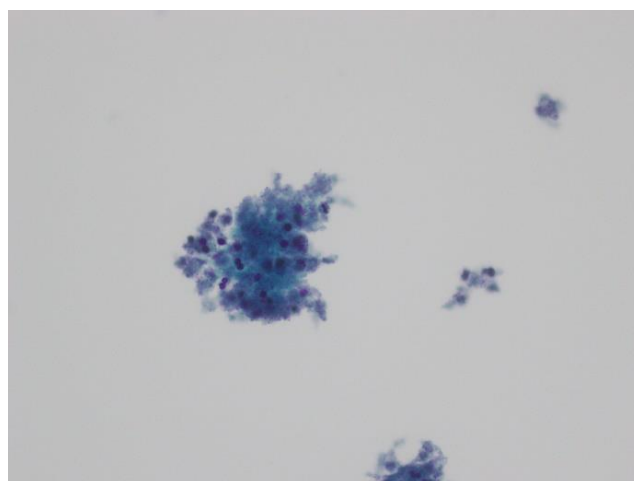


Figura 2. Corte anatomopatológico de LCR que corresponde con meningitis bacteriana. Normalmente, un LCR es totalmente claro, en situación fisiológica. Aquí se ven numerosos agregados de células inflamatorias, principalmente linfocitos, adheridas a un material fibrinoide, junto con abundantes estructuras redondeadas de pequeño tamaño que podrían corresponder a los cocos causantes de la infección.

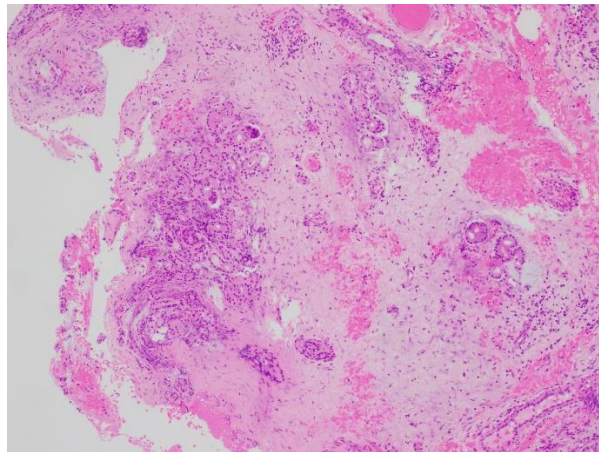


Figura 3. Corte anatomopatológico de un quiste sinusal que corresponde con sinusitis crónica. Se observa tejido de pared del seno, donde aparecen los conductos de las glándulas normales, y lo que llama la atención es que hay mucho edema e inflamación crónica cerca de la pared, que es lo típico en la sinusitis crónica, aunque en este corte no se ve ningún agente infeccioso.

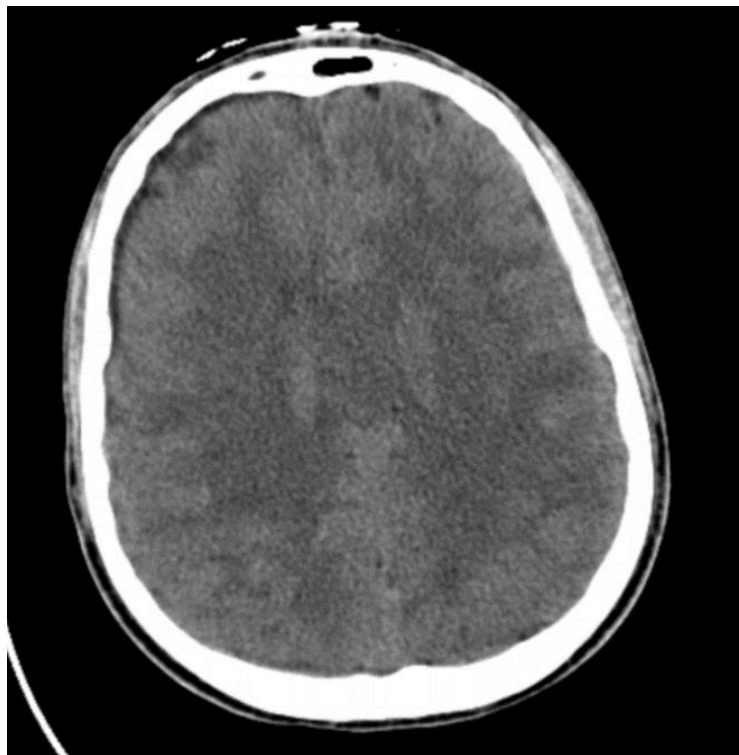


Figura 4. TC craneal sin contraste iv: Borramiento de la delimitación sustancia blanca y gris compatible con meningoencefalitis. Mínima colección subdural de nueva aparición.

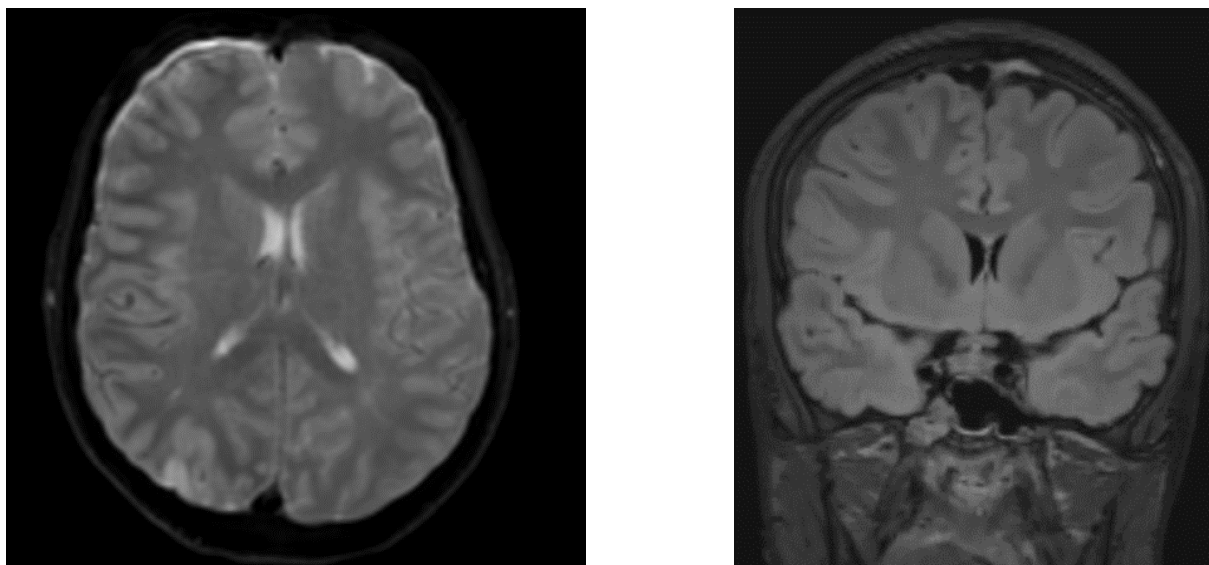


Figura 5. RM con contraste intravenoso con Gadolinio: Se identifican múltiples focos de alteración de señal mediante secuencias T2 y FLAIR localizados en la sustancia gris de la convexidad frontal y temporooccipital derecha, así como algún foco en sustancia blanca subcortical del lóbulo frontal ipsilateral, que asocia signos de restricción de la difusión acuosa en secuencias DWI/ mADC. Hallazgos compatibles con meningoencefalitis hemisférica derecha del lóbulo frontal y temporooccipital derecho, de probable origen nasosinusal.

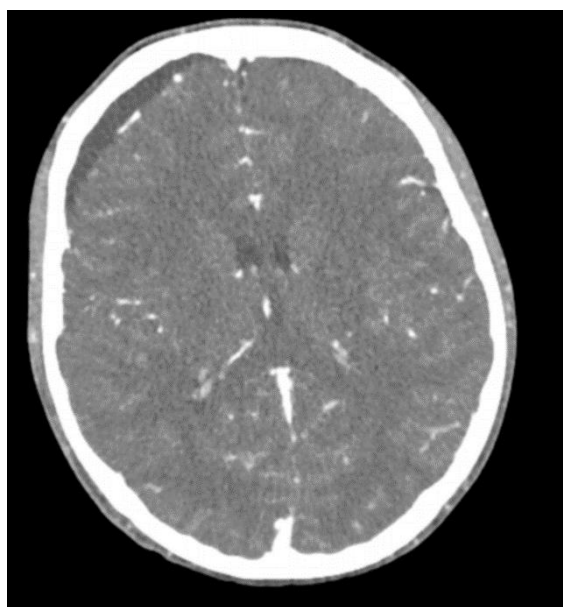


Figura 6. TC craneal con contraste iv: Se identifica desarrollo de colección extraaxial hipodensa, de localización frontobasal derecha, de hasta 8mm de espesor orientando hacia un probable empiema subdural.

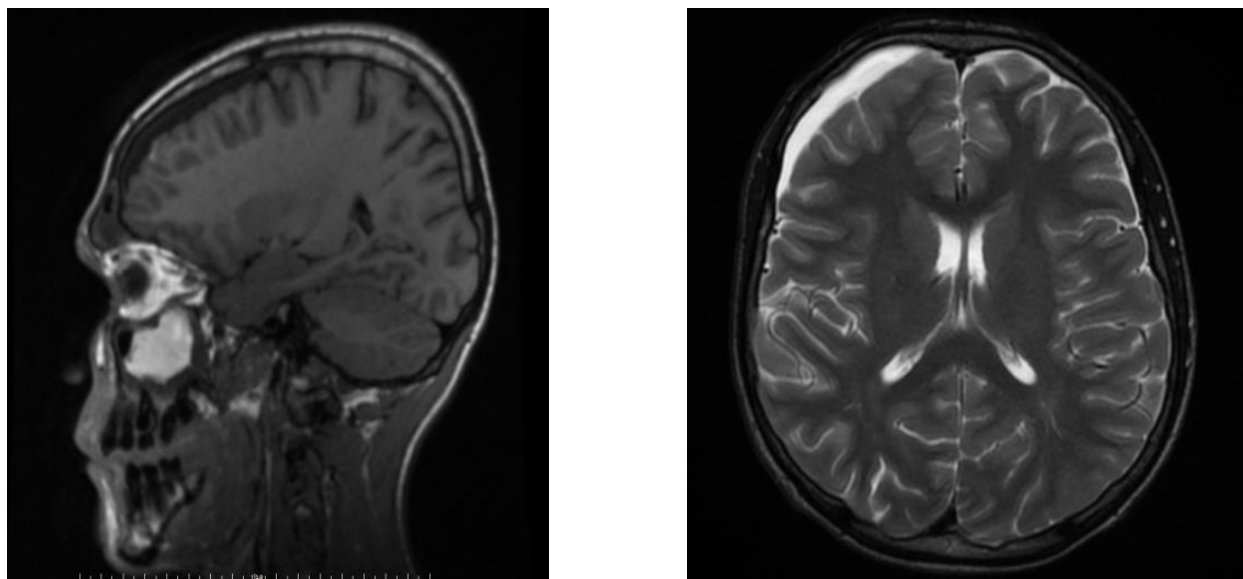


Figura 7. RM de cerebro con contraste intravenoso Gadolinio (T1 y T2): cambios inflamatorios/infecciosos en el seno maxilar derecho con extensión hacia celdillas etmoidales anteriores y al seno frontal derecho y con ocupación subtotal del seno maxilar derecho y del seno frontal derecho e hiperrealce mucoso. Colección extraaxial frontal derecha, de comportamiento líquido, sin signos que sugieran empiema. Sutil afectación morfoestructural del lóbulo frontal derecho, identificándose un discreto engrosamiento de las circunvoluciones frontales anteriores, así como pequeños focos de alteración de la señal de la sustancia blanca subcortical frontal adyacente.

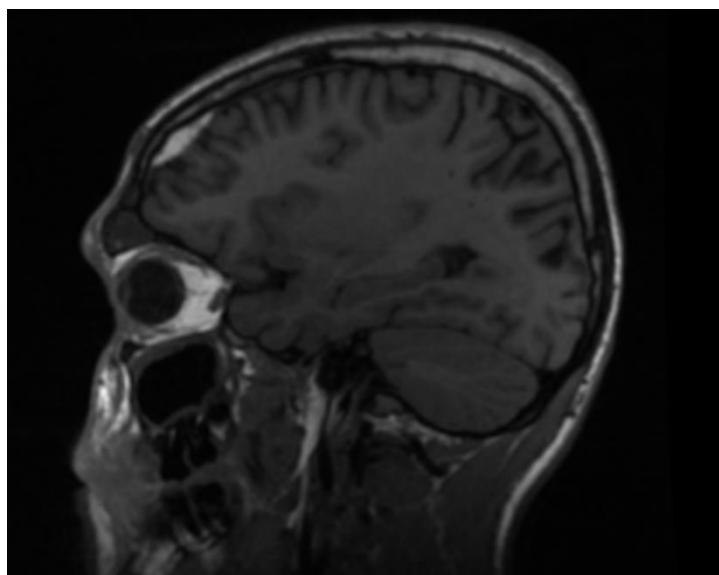


Figura 8. RM craneal (T2): Persistencia de la sinusopatía frontomaxilar derecha. Disminución de tamaño del empiema frontal derecho. Gliosis occipito-temporal y fronto-parietal derecha ya descrita sin cambios con respecto a RM craneal previa.