



Doença estreptocócica invasiva grave - doença emergente?

Sara Nóbrega, Catarina Gouveia, Maria João Brito

Unidade de Infeciologia, Área Departamental de Pediatria Médica, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central

Resumo

Introdução: A incidência da doença estreptocócica invasiva (DSI) tem vindo a aumentar na Europa e América do Norte desde o final dos anos 1980, provavelmente relacionada com a emergência de estirpes mais virulentas. Em oito meses foram internados no nosso hospital seis casos desta entidade rara.

Objectivos: Descrever as características da doença estreptocócica invasiva grave.

Métodos: Estudo descritivo, de Dezembro de 2007 a Julho de 2008. Analisaram-se parâmetros demográficos, factores de risco, clínica, terapêutica, complicações e evolução.

Resultados: Identificaram-se seis casos com mediana de idade de 2,5 anos: síndrome de choque tóxico estreptocócico (STSS) (2), fascíte necrotizante (2), bacteriemia (1) e infecção estreptocócica grave (1). Cinco casos ocorreram entre Dezembro e Fevereiro. Em quatro doentes registaram-se eventuais factores de risco (infecções virais e anti-inflamatórios não esteroides). Duas crianças necessitaram de cirurgia e três de tratamento em cuidados intensivos. Todas as estirpes eram susceptíveis à penicilina e clindamicina. Ocorreram complicações em 5/6 doentes: choque séptico (3), coagulação intravascular disseminada (2), insuficiência renal (2), abscesso de tecidos moles (2), sobreinfecção bacteriana (2), síndrome de dificuldade respiratória do adulto (1), osteomielite/artrite séptica (1) e pneumonia/derrame pleural (1). Não se registaram óbitos.

Comentários: Seis casos de DSI num curto espaço de tempo podem indicar a emergência de estirpes de *Streptococcus* grupo A (GAS) de maior virulência no nosso país, pelo que a realização de estudos moleculares será fundamental na identificação de clones invasivos. Apesar da susceptibilidade à penicilina, a DSI cursa com morbilidade elevada, pelo que, o importante parece ser procurar novas formas de tratar o doente e não o agente.

Palavras-chave: Criança, doença invasiva, *Streptococcus* grupo A

Acta Pediatr Port 2012;43(4):139-44

Severe invasive streptococcal disease - emerging disease?

Abstract

Introduction: Since late 1980s there has been an increase in the incidence of severe invasive streptococcal disease (SISD) in Europe and United States, probably related to the emergence of more virulent strains. In eight months there were six patients admitted to our hospital with this rare condition.

Objectives: To describe cases of severe invasive streptococcal disease.

Methods: Descriptive study, from December 2007 through July 2008. We reviewed demographic features, risk factors, clinical syndromes, treatment, complications and outcome.

Results: A total of six cases were identified, with a median age of 2,5 years: streptococcal toxic shock syndrome (STSS) (2 cases), necrotizing fasciitis (2), bacteremia (1) and severe streptococcal infection (1). There were five cases between december and february. Four patients had underlying possible risk factors (viral infections and nonsteroidal antiinflammatory drugs). Two children had surgery and three needed intensive care. Strains were all penicillin and clindamicin susceptible. There were complications in 5/6 patients: septic shock (3), disseminated intravascular coagulation (2), renal impairment (2), soft tissue abscess (2), bacterial infection (2), acute respiratory distress syndrome (1), osteomyelitis/septic arthritis (1), pneumonia/pleural effusion (1). There were no deaths.

Conclusions: Six cases of SISD in a short period of time may indicate emerging Group A *Streptococcus* (GAS) in our country, associated with more virulent clones. Molecular characterization will be essential to identify invasive clones. Despite being exquisitely susceptible to penicillin, GAS keeps causing high morbidity so the important point seems to find other ways of treating the patient and not only the bacteria.

Key words: Children, invasive disease, Group A *Streptococcus*

Acta Pediatr Port 2012;43(4):139-44

Recebido: 21.02.2012

Aceite: 27.09.2012

Correspondência:

Sara Nóbrega
Hospital Dona Estefânia
Rua Jacinto Marto 1150 Lisboa
s_nobrega_silva@hotmail.com

Introdução

Streptococcus pyogenes ou estreptococos beta-hemolítico do grupo A de *Lancefield* (GAS) podem causar quadros clínicos de doença não invasiva como amigdalite ou casos de doença estreptocócica invasiva (DSI)¹. DSI define-se pelo isolamento do GAS num local habitualmente estéril, num doente com fasciite necrotizante (FN), síndrome de choque tóxico estreptocócico (STSS), bacteriemia, meningite, pneumonia ou osteomielite¹.

Até meados dos anos 1980 a diminuição da DSI atribuiu-se à melhoria das condições de vida, diminuição da virulência do agente e ao uso de antimicrobianos. No entanto, desde 1987 tem-se observado um aumento do número de casos com toxicidade sistémica, elevada morbidade e mortalidade pelo que actualmente esta entidade é considerada reemergente na Europa e Estados Unidos da América (EUA)². Nos EUA e Europa³ a incidência é de 3.5 casos/ 100000, com valores superiores nos países nórdicos: na Islândia, entre 1993 e 2001, ocorreu um aumento de 1/100 000 para 6/ 100 000 casos⁴. Em Portugal, a incidência é desconhecida.

Em oito meses foram internados no nosso hospital, seis casos de DSI. O objectivo deste estudo foi avaliar estes casos e descrever as suas características.

Métodos

Estudo prospectivo histórico observacional com características descritivas, com revisão dos processos clínicos dos doentes com DSI internados num hospital terciário entre Dezembro 2007 e Julho 2008.

De acordo com o The Working Group on Severe Streptococcal Infections¹ definiu-se DSI pelo isolamento de GAS em local estéril em crianças com apresentação clínica compatível, como bacteriemia, meningite, pneumonia, peritonite, FN, artrite séptica ou osteomielite e STSS (Quadro I).

Considerou-se leucocitose >15000/ μ L, proteína C reactiva elevada >5mg/dl, trombocitopenia <100000 plaquetas/mm³, coagulopatia, aumento dos valores da ALT e função renal quando duas vezes superior ao normal.

Quadro I. Definição de síndrome de choque tóxico estreptocócico de acordo com The Working Group on Severe Streptococcal Infections¹

1) Isolamento do estreptococo do grupo A

- Local estéril (sangue, liquor, líquido pleural/ peritoneal, biopsia tecidual ou ferida cirúrgica)*
- Local não estéril (orofaringe, expectoração, vagina, lesão cutânea superficial) †

2) Sinais clínicos de gravidade

- Hipotensão (PA sistólica < p5 para a idade)

3) ≥ 2 dos seguintes

- Lesão renal (creatinina $\geq 2x$ normal para idade/ do que é normal para o doente se insuficiente renal)
- Coagulopatia (plaquetas < 100 000/mm³; ou coagulação intravascular disseminada com aumento dos tempos de coagulação, produtos de degradação da fibrina; diminuição do fibrinogénio)
- Envolvimento hepático (elevação AST, ALT, bilirrubina $\geq 2x$ normal para idade; se disfunção pré-existente, alteração superior a 2 vezes o valor basal)
- Síndrome de dificuldade respiratória do adulto (infiltrados pulmonares agudos com hipoxémia e sem insuficiência cardíaca, edema generalizado, derrame pleural ou pericárdico por hipoalbuminémia)
- Rash eritematoso macular generalizado que pode descamar
- Necrose de tecidos moles, incluindo fasciite necrotizante, miosite ou gangrena

* Doença definitiva †Doença provável

A gravidade da infecção parece relacionar-se com a emergência de clones mais virulentos⁵⁻⁸. A proteína M é o principal factor de virulência, diminuindo a activação do complemento através da via alterna, inibe a deposição de C3 na célula bacteriana, aumentando assim a resistência à acção do complemento e fagocitose. As estirpes encapsuladas e ricas em proteína M são, portanto, mais virulentas⁹ e os tipos M 1, 3, 18, mais invasivos, potencialmente fatais e responsáveis por surtos⁷.

Outros factores de virulência, como a estreptolisina S e O (hemolisinas), Spe A, B, C (exotoxinas pirogénicas estreptocócicas) e superantigénios são também implicados. As Spe induzem uma proliferação maciça de células T e libertação de citocinas, assumindo um papel *major* no STSS⁹. A susceptibilidade do hospedeiro pode também ser relevante, nomeadamente os haplotipos HLA tipo 2¹⁰. Na criança o prognóstico parece ser melhor que no adulto, com mortalidade mais baixa¹¹.

Analysaram-se variáveis demográficas, factores de risco, dados clínicos, laboratoriais, terapêutica, complicações, duração de internamento e evolução.

A susceptibilidade aos antimicrobianos foi efectuada pelo método de difusão em disco *Mueller-Hinton agar* (*Kirby-Bauer*), de acordo com as normas instituídas pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Resultados

Identificaram-se seis casos de DSI. A mediana das idades foi de 2,5 anos (mínimo-16 meses; máximo-3 anos), quatro doentes eram do sexo masculino e todos caucasianos. Cinco casos ocorreram entre Dezembro e Fevereiro com proveniência de diferentes regiões do país: Lisboa e arredores (4), Santarém (1) e Algarve (1).

Em quatro crianças identificaram-se eventuais factores de risco para DSI (três com mais de um factor): anti-inflamatórios não esteroides (AINES) (2); varicela (2); coinfeção a *Enterovirus* e *EBV* (1) e *vírus Influenza B* (1).

Todos os casos cursaram com febre e alteração do estado geral, na maioria com exantema escarlatiniforme (4), associado a descamação (1), envolvimento das mucosas (enantema, faringite e/ou conjuntivite) (3) e alterações gastrointestinais (4). A maioria apresentava leucocitose, elevação da proteína C reactiva (mediana 22,2mg/dl, máximo-34,9mg/dl). Registou-se ainda alteração da função renal (2), trombocitopenia, coagulopatia e aumento dos valores da ALT (3).

As entidades clínicas foram STSS (2), fascíte necrotizante (2), infecção estreptocócica grave (1) e bacteriémia complicada com osteomielite (1) (Quadro II). O doente com bacteriémia e osteomielite apresentou inicialmente febre, vômitos e dor abdominal e só depois lombalgia e limitação funcional. A ressonância magnética detectou a presença de osteomielite do arco posterior e artrite inter-apofisária posterior L2-L3.

edema e eritema dos membros e exantema escarlatiniforme com posterior descamação. Este doente teve falência hematólógica, renal, hepática, cardiovascular e o quadro complicou-se posteriormente de pneumonia bilateral com derrame. Não se verificou isolamento de agente mas registaram-se valores elevados da DNase-B (anti-desoxiribonuclease B) e elevação posterior dos títulos serológicos.

Os casos cinco e seis foram fascítes necrotizantes que ocorreram associados a varicela (terceiro e quarto dia respectivamente). O sinal inicial foi a hiperestesia intensa com posterior aparecimento de eritema na parede abdominal. A ressonância magnética foi o exame de eleição para a confirmação do diagnóstico.

Todos os doentes foram tratados com penicilina e em quatro associou-se clindamicina. Todas as estirpes eram sensíveis à penicilina, eritromicina e clindamicina. A utilização de outros antibióticos em dois doentes relacionou-se com infecções nosocomiais.

Quadro II. Características demográficas, factores de risco e dados laboratoriais de 6 casos de doença estreptocócica invasiva

Caso	Diagnóstico	Sexo	Idade	Raça	Mês	Factores risco	Exames culturais	Phadirect®	TASO	DNase-B
1	Bacteriémia	M	2 a	caucasiana	Dez	AINES	<i>Streptococcus pyogenes</i> *	NE	NE	NE
2	STSS	M	3 a	caucasiana	Jan	–	<i>Streptococcus pyogenes</i> *	NE	↑	NE
3	Infecção estreptocócica grave (febre, exantema, conjuntivite, adenite)	M	17 m	caucasiana	Fev	–	–	+	↑	–
4	STSS	F	16 m	caucasiana	Fev	Infecção Enterovirus e EBV	–	–	–	↑
5	Fasceite Necrotizante	M	3 a	caucasiana	Fev	Infecção Varicela e Influenza B	–	–	–	–
6	Fasceite Necrotizante	F	2 a	caucasiana	Jun	AINES; Varicela	<i>Streptococcus pyogenes</i> **	NE	NE	↑

STSS- síndrome de choque tóxico estreptocócico; M- masculino; F- feminino; a- anos; m- meses; NE - não efectuado ; + - positivo; ↑ -subida 4xs título; *isolado em hemocultura; ** isolado no pus da parede torácica; Dez- Dezembro; Jan- Janeiro; Fev- Fevereiro. AINES- anti-inflamatórios não esteroides; Phadirect® - teste de co-aglutinação para a pesquisa do GAS.

Num dos doentes com STSS a forma de apresentação foi febre elevada (40°C), prostração, má perfusão periférica e hipotensão grave a que se associou vômitos, dor abdominal, exantema escarlatiniforme e mialgias, apresentando insuficiências renal e cardíaca.

No caso de infecção estreptocócica grave, o caso três, havia febre (39-40°C) há três dias, prostração e gemido, enantema, exantema escarlatiniforme e dois episódios de convulsão tónico-clónica na admissão hospitalar.

Nos casos dois e três registaram-se valores elevados de TASO com subida significativa superior a quatro vezes o título inicial, com intervalos de quatro a seis semanas.

O outro caso de STSS, caso quatro, apresentou-se com febre elevada (40°C), prostração e hipotensão grave com enantema,

A maioria dos doentes (5/6) apresentou complicações: choque séptico (3), coagulação intravascular disseminada (CID) (2), insuficiência renal aguda (2), abscesso dos tecidos moles (2), sobreinfecção bacteriana a *Pseudomonas aeruginosa* (2), ARDS (1), osteomielite/ artrite séptica (1) e pneumonia com derrame pleural (1). Três doentes necessitaram de cuidados intensivos com suporte hemodinâmico (3), transfusão de sangue ou derivados (3), ventilação mecânica (1) e oxigénio hiperbárico (1), (Quadro III). Os doentes com fascíte necrotizante foram submetidos a cirurgias múltiplas. Não se registaram óbitos.

A mediana do internamento foi de 17,4 dias (máximo- 37; mínimo- seis). Em uma das crianças com fascíte necrotizante diagnosticou-se posteriormente défice da capacidade oxidativa e fagocitose.

Quadro III. Diagnóstico, clínica, complicações e terapêutica de 6 casos de doença estreptocócica invasiva

Caso	Diagnóstico	Clínica	Complicações	Terapêutica
1	Bacteriémia	Febre, exantema , prostração, vômitos, lombalgia	Osteomielite/artrite séptica	Flucloxacilina e gentamicina (2 dias); penicilina (28 dias)
2	STSS	Febre, exantema , prostração, vômitos, mialgias	Choque séptico, CID, Insuficiência renal	Cefotaxime e vancomicina (3 dias); penicilina e clindamicina (10 dias)
3	Infecção Estreptocócica	Febre, exantema , prostração, vômitos, conjuntivite, adenite, enantema, eritema	–	Penicilina (8 dias)
4	STSS	Febre, exantema , prostração, adenopatia, enantema, edema/descamação das extremidades	Choque séptico, CID, Insuficiência renal, Pneumonia/ derrame pleural; Infecção nosocomial por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Penicilina e clindamicina (13 dias); cefotaxime, vancomicina (25 dias); gentamicina (8 dias)
5	Fasceite Necrotizante	Hiperestesia , febre e sinais inflamatórios cutâneos	Abscesso tecidos moles	Penicilina (8 dias); flucloxacilina e clindamicina (14 dias); Fasciotomia; Oxigênio hiperbárico (8 dias)
6	Fasceite Necrotizante	Hiperestesia , febre, prostração, vômitos, sinais inflamatórios cutâneos	Choque séptico, ARDS; abscesso tecidos moles; infecção nosocomial por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Flucloxacilina (15 dias); Penicilina e clindamicina (21 dias); Meropenem e gentamicina (21 dias)

CID- Coagulação intravascular disseminada; ARDS- síndrome de dificuldade respiratória do adulto

Discussão

A DSI é mais frequente no sexo masculino (3.65 vs 2.98/100000)^{11,12} e a maior incidência ocorre nos extremos da vida, com 9.4 casos/100000 acima dos 65 anos e 5.3/100000 em lactentes³ sendo o maior número de casos verificado entre os 0 e aos 4 anos, como aconteceu nesta série. Embora a literatura americana refira um predomínio na raça africana^{2,3} outros autores apontam para uma maior prevalência em doentes caucasianos, como foi também observado por nós^{12,13}.

Tem sido descrito um padrão sazonal, com picos no Inverno e Primavera¹⁴. Neste estudo, 5/6 casos ocorreram no Inverno, entre Dezembro e Fevereiro, o que poderá relacionar-se com o padrão sazonal de infecções respiratórias virais que podem tornar o hospedeiro mais susceptível à doença.

Têm sido descritos factores de risco em 54% das crianças e adolescentes¹². A infecção viral precedente tal como documentamos em um terço dos doentes pode alterar a imunidade e tornar os doentes mais vulneráveis a infecção invasiva¹². Também os AINEs ao inibirem a função neutrofílica, podem atenuar os sinais cardinais de infecção e foram associados a risco de STSS¹². Contudo, a ausência de dados relativos à dose e tempo de administração destes fármacos, poderá afectar a interpretação dos resultados, como aconteceu nos dois doentes com bacteriémia e FN, com consumo prévio de AINES em que não se pode inferir uma relação causal. Outro factor de risco é a varicela (11.5-50% dos casos)¹⁵ pelo facto de lesar a integridade da pele e mucosas e pela imunossupressão causada pelo próprio vírus¹⁶.

Todos os doentes tinham febre, alteração do estado geral e a maioria exantema escarlatiniforme, que apesar de inespecífico, pode orientar para o diagnóstico. Hoge *et al* descrevem, em 128 doentes, febre (67%), vômitos (30%), diarreia (16%), enantema/ amigdalite (13%), exantema (9%), descamação (5%) e língua em framboesa (3%)².

Davies *et al* encontraram bacteriémia em 79% da DSI, a maioria com focalização secundária, nomeadamente osteo-

mielie e artrite séptica¹¹. Na presença de bacteriémia, deve ser excluído um foco secundário⁹ como aconteceu no primeiro caso. Mas a bacteriémia pode cursar com infecções graves do tecido celular sub-cutâneo ou choque e falência multiorgânica (STSS)¹. A ocorrência de choque e falência multiorgânica de instalação rápida caracterizam o STSS e diferenciam-no de outras formas de DSI¹ como aconteceu nos casos apresentados. A apresentação mais comum é a febre (10% têm hipotermia), alteração do estado de consciência (55%) e taquicárdia (80%). Mais de metade têm hipotensão na admissão e 45% desenvolvem-na nas 48 horas seguintes¹⁷.

A FN ocorre em 5% - 6.3% e define-se por infecção profunda do tecido celular subcutâneo com destruição progressiva da fáscia e gordura, que pode poupar a pele. Existe uma progressão dos sinais inflamatórios, geralmente distal e proximalmente a um local de trauma menor, com formação posterior de flictenas até um estágio de gangrena. Entre o 7º e o 10º dias surge uma linha de demarcação e pode haver destacamento da pele revelando necrose extensa do tecido subcutâneo. Acompanha-se de febre persistente, prostração e edema progressivo¹⁸. A extensão das alterações cutâneas é muitas vezes subapreciada, comparativamente à lesão subcutânea, levando a um diagnóstico tardio. A dor grave de início agudo, desproporcional à observação, deve levantar a suspeita desta entidade⁹, como aconteceu nos dois casos desta série². Ambos os doentes necessitaram de cirurgia e tiveram evolução favorável. A FN é uma emergência cirúrgica. O diagnóstico definitivo é feito por exploração cirúrgica e biopsia. É necessário o desbridamento, por vezes diário, de todo o tecido necrótico, recorrendo, por vezes, a amputação⁹. O oxigênio hiperbárico, prática reportada em alguns estudos, porém sem grupo controlo, tem ainda uma eficácia pouco clara e contraditória^{19, 20}. Assim, a evolução favorável no caso número 5, não pode ser atribuída exclusivamente a esta terapêutica.

A doença invasiva cursa com leucocitose, neutrófilos imaturos, PCR, complemento elevados e linfopenia (menos de 1000/ mm³)^{11, 21} como se verificou, de acordo com uma resposta inflamatória sistémica adequada.

O TASO tende a elevar-se mais rapidamente nas infecções a GAS do tracto respiratório superior e a DNase-B nas infecções cutâneas com um pico mais tardio²². Embora sejam mais utilizados no diagnóstico de complicações não supurativas de infecção GAS, como a febre reumática e glomerulonefrite pós-infecciosa, estes marcadores podem ajudar a confirmar a etiologia de infecção estreptocócica como aconteceu em dois casos em que não houve isolamento de agente (provavelmente por antibioticoterapia prévia). A subida dos títulos é tardia (1 a 2 semanas) pelo que existe a necessidade de comparação seriada para a confirmar²².

Todos os doentes foram medicados com penicilina e em quatro associou-se a clindamicina, com bons resultados. A associação de um β -lactâmico (inibidor da parede celular) como a clindamicina (inibidor da síntese proteica) está indicada nestes doentes²³. O GAS permanece sensível à penicilina, no entanto, pelo efeito do inóculo (densidade do agente muito elevada, como na doença invasiva, atinge-se uma fase estacionária de crescimento rápida com baixo ritmo de replicação) diminui a expressão das proteínas de ligação à penicilina (PBP), com redução da eficácia deste fármaco. A clindamicina não é afectada por esse fenómeno e inibe a síntese proteica, nomeadamente das exotoxinas pirogénicas e proteína M^{9,24}.

A utilização de macrólidos deve ser evitada neste tipo de infecções. As resistências do GAS aos macrólidos na Europa são variáveis. Em Portugal a taxa de resistência situava-se em 26,6% entre 1998-2003²⁵, 13,2% entre 2004-2006²⁶ e 10% em 2007²⁷ o que se pode associar à diminuição do uso de antibióticos e variação clonal, à custa da diminuição do fenotipo M²⁷.

A taxa de mortalidade global da DSI (13,7%) é superior no STSS (36%) e FN (24%)²⁸. Défices da imunidade celular, nomeadamente a doença granulomatosa crónica, defeitos de adesão dos leucócitos e a síndrome de hiper-IgE podem associar-se a doença estreptocócica recorrente. Embora a maioria das crianças com DSI seja imunocompetente, com boa resposta de anticorpos para toxinas eritrogénicas, TASO e DNase-B^{8,29}, a doença foi reportada em doentes com leucemia, síndrome *Di George* e síndrome nefrótico congénito²⁹. Apesar de não parecer haver indicação formal para o estudo da imunidade nos casos de DSI, nomeadamente num primeiro episódio, a gravidade da doença e o contexto familiar de imunodeficiência primária, poderão determinar essa investigação. Após a alta hospitalar cinco doentes realizaram estudo da imunidade e num dos casos de FN diagnosticou-se défice da fagocitose.

Futuramente, a tipagem será importante na caracterização de clones invasivos. Embora pareça haver grande diversidade de isolados GAS invasivos em Portugal, um clone especialmente agressivo na criança foi já identificado no nosso país (Cluster E, emm12, ST 36)³⁰.

Em conclusão, seis casos de DSI num curto espaço de tempo podem indiciar também no nosso país a reemergência de estirpes GAS de maior virulência, pelo que o estudo molecular será fundamental na identificação de clones invasivos. O tratamento deve ser realizado com antibióticos para a infecção localizada,

com anticorpos anti-toxina para as toxinas em circulação ou imunoglobulina na insuficiência multiorgãos onde os antagonistas dos receptores da IL-1 e TNF α poderão ter um papel importante¹⁸. Apesar da susceptibilidade à penicilina, a DSI cursa com morbidade elevada e parece ser importante procurar novas formas de tratar o doente e não só o agente.

Referências

1. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and consensus definition. The Working Group on Severe Streptococcal Infections. *JAMA* 1993;269:390-1.
2. Hoge CW, Schwartz B, Talkington DF, Breiman RF, MacNeill EM, Englender SJ. The changing epidemiology of invasive group A streptococcal infections and the emergence of streptococcal toxic shock-like syndrome. A retrospective population-based study. *JAMA* 1993;269:384-9.
3. The epidemiology of invasive Group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2000-2004. *CID*. 2007.
4. Lamagni TL, Efstratiou A, Vuopio-Varkila J, Jasir A, Schalen C. The epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* associated disease in Europe. *Euro Surveill*. 2005;10(9):179-84.
5. Gaworzewska E, Colman G. Changes in the pattern of infection caused by *Streptococcus pyogenes*. *Epidemiol Infect* 1988;100:257-69.
6. Martin PR, Hoiby EA. Streptococcal serogroup A epidemic in Norway 1987-1988. *Scand J Infect Dis*. 1990;22:421-9.
7. Schwartz B, Facklam RR, Breiman RF. Changing epidemiology of group A streptococcal infection in the USA. *Lancet* 1990;336:1167-71.
8. Holm SE, Norrby A, Bergholm AM, Norgren M. Aspects of pathogenesis of serious group A streptococcal infections in Sweden, 1988-1989. *J Infect Dis* 1992;166:31-7.
9. Baxter F, McChesney J. Severe group A streptococcal infection and streptococcal toxic shock syndrome. *Can J Anaesth* 2000;47:1129-40.
10. Kotb M, Norrby-Teglund A, McGeer A, El-Sherbini H, Dorak MT, Khurshid A, et al. An immunogenetic and molecular basis for differences in outcomes of invasive group A streptococcal infections. *Nat Med*. Dec 2002;8:1398-404.
11. Davies HD, Matlow A, Scriver SR, Schlievert P, Lovgren M, Talbot JA, et al. Apparent lower rates of streptococcal toxic shock syndrome and lower mortality in children with invasive group A streptococcal infections compared with adults. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:49-56.
12. Lamagni TL, Neal S, Keshishian C, Alhaddad N, George R, Duckworth G, et al. Severe *Streptococcus pyogenes* infections, United Kingdom, 2003-2004. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:202-9.
13. Mulla ZD. Clinical and epidemiologic features of invasive group A streptococcal infections in children. *Pediatr Int* 2007;49:355-8.
14. Laupland KB, Ross T, Church DL, Gregson DB. Population-based surveillance of invasive pyogenic streptococcal infection in a large Canadian region. *Clin Microbiol Infect*. Mar 2006;12:224-30.
15. Doctor A, Harper MB, Fleisher GR. Group A beta-hemolytic streptococcal bacteremia: historical overview, changing incidence, and recent association with varicella. *Pediatric* 1995;96:428-33.
16. Pontes T, Antunes H. Choque tóxico por *Streptococcus β hemolyticus* do grupo A. *Acta Med Port* 2004;17:395-8.
17. Stevens DL, Tanner MH, Winship J, Swarts R, Ries KM, Schlievert PM, et al. Severe group A streptococcal infections associated with a

- toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N Engl J Med* 1989;321:1-7.
18. Stevens DL. Invasive group A streptococcus infections. *Clin Infect Dis* 1992;14:2-11.
 19. Gozal D, Ziser A, Shupak A, Ariel A, Melamed Y. Necrotizing fasciitis. *Arch Surg* 1986;121:233-5.
 20. Green RJ, Dafoe DC, Raffin TA. Necrotizing fasciitis. *Chest* 1996;110:219-29.
 21. Wang SM, Lu IH, Lin YL, Lin YS, Wu JJ, Chuang WJ, et al. The severity of *Streptococcus pyogenes* infections in children is significantly associated with plasma levels of inflammatory cytokines. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;61:165-9.
 22. Shet A, Kaplan EL. Clinical use and interpretation of group A streptococcal antibody tests: a practical approach for the pediatrician or primary care physician. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:420-6.
 23. Zimelman J, Palmer A, Todd J. Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive *Streptococcus pyogenes* infection. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1096-100.
 24. Mascini EM, Jansze M, Schouls LM, Verhoef J, Van Dijk H. Penicillin and clindamycin differentially inhibit the production of pyrogenic exotoxins A and B by group A streptococci. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18:395-8.
 25. Silva-Costa C, Ramirez M, Melo-Cristino J. Rapid inversion of the prevalences of macrolide resistance phenotypes paralleled by a diversification of T and emm types among *Streptococcus pyogenes* in Portugal. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2109-11.
 26. Silva-Costa C, Pinto FR, Ramirez M, Melo-Cristino J. Decrease in macrolide resistance and clonal instability among *Streptococcus pyogenes* in Portugal. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:1152-9.
 27. Melo-Cristino J, Santos L, Silva-Costa C, Friaes A, Pinho MD, Ramirez M. The Viriato study: update on antimicrobial resistance of microbial pathogens responsible for community-acquired respiratory tract infections in Portugal. *Paediatr Drug* 2010;12 Suppl 1:11-7.
 28. O'Loughlin RE, Roberson A, Cieslak PR, Lynfield R, Gershman K, Craig A, et al. The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2000-2004. *Clin Infect Dis* 2007;45:853-62.
 29. Moses AE, Ziv A, Harari M, Rahav G, Shapiro M, Englehard D. Increased incidence and severity of *Streptococcus pyogenes* bacteremia in young children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:767-70.
 30. Friaes A, Ramirez M, Melo-Cristino J. 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;45:2044-7.