



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: *Streptococcus pyogenes*: De la faringitis a
las complicaciones autoinmunes**

Autor: Laura Cebollada Cameo

Fecha: Julio 2020

Tutor: Concepción Pintado García

1. Resumen

Entre los patógenos humanos más comunes y conocidos, se encuentra *Streptococcus pyogenes*, un coco Gram positivo. Este patógeno es capaz de causar un amplio abanico de infecciones, desde agudas y autolimitadas como la faringitis, hasta aquellas que pueden resultar mortales, como el síndrome del shock tóxico estreptocócico, también pueden dar lugar a graves secuelas post-infección, entre las que cabe destacar la fiebre reumática y la glomerulonefritis.

A día de hoy, se han realizado un gran número de estudios epidemiológicos acerca de esta bacteria. Sin embargo, el conocimiento que se tiene acerca de su epidemiología sigue siendo incompleto en relación con otros patógenos y enfermedades. A pesar de ello, se ha visto que uno de los factores de virulencia más importantes y conocidos de *S. pyogenes*, la proteína M de superficie –codificada por el gen *emm*–, varía en gran medida de unos tipos de poblaciones a otros.

Además de la mencionada proteína M, *S. pyogenes* presenta un amplio arsenal de factores de virulencia que facilitan tanto la colonización de tejidos, como la invasión y propagación por el organismo, evadiendo las distintas estrategias defensivas del sistema inmunitario humano.

2. Introducción y antecedentes

En la actualidad, son numerosas las enfermedades infecciosas que pueden afectar al ser humano. Entre las 10 primeras causas infecciosas de mortalidad se encuentra *Streptococcus pyogenes*, al que se le atribuye un promedio de 500.000 muertes anuales, encontrándose en el noveno puesto⁽¹⁾.

Se trata de un coco Gram positivo, dispuesto en cadenas, perteneciente al filo *Firmicutes*⁽²⁾. Comparte género con otras especies tan importantes como *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) y *Streptococcus agalactiae*. Como todas las bacterias Gram positivas, presenta una pared celular formada por **peptidoglicano** al que están adheridas diversas moléculas como proteínas, ácido teicoico y ácido lipoteicoico⁽³⁾. Además, la mayoría de las cepas de *S. pyogenes* que dan lugar a una infección clínica presentan una cápsula de ácido hialurónico⁽⁴⁾.

S. pyogenes es anaerobio facultativo y catalasa negativo⁽⁵⁾ y está incluido en el grupo A del sistema de clasificación de Lancefield dentro de los estreptococos β -hemolíticos, siendo comúnmente llamado SGA (*Streptococcus* grupo A). Esta clasificación se basa en la tipificación molecular de los antígenos de superficie; en el caso del SGA, el antígeno específico A es un polisacárido altamente conservado, compuesto por dímeros de **N-acetil- β -d-glucosamina** y **ramnosa**⁽²⁾.

Por su capacidad de hemólisis total, observable al ser cultivado en medio agar-sangre (Figura 1), pertenece al grupo de los β -hemolíticos^(2,5). Dicha hemólisis se produce gracias a dos enzimas que la propia bacteria sintetiza y secreta, denominadas **estreptolisina S (SLS)** y **estreptolisina O (SLO)**, unas hemolisinas capaces de producir la lisis y muerte de los eritrocitos (entre otras células eucarióticas).

Estas enzimas son un pequeño ejemplo de la vasta variedad de factores de virulencia que *S. pyogenes* emplea para poder infectar con éxito al huésped y, precisamente por ellos, tiene la capacidad de producir una amplia gama de enfermedades (Figura 2).

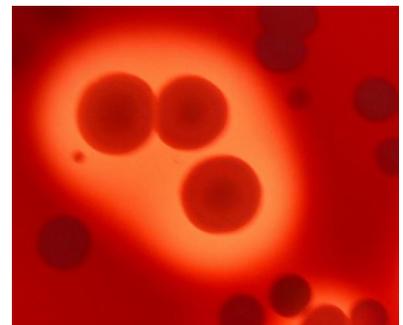


Figura 1. β -hemólisis de SGA en cultivo de agar-sangre

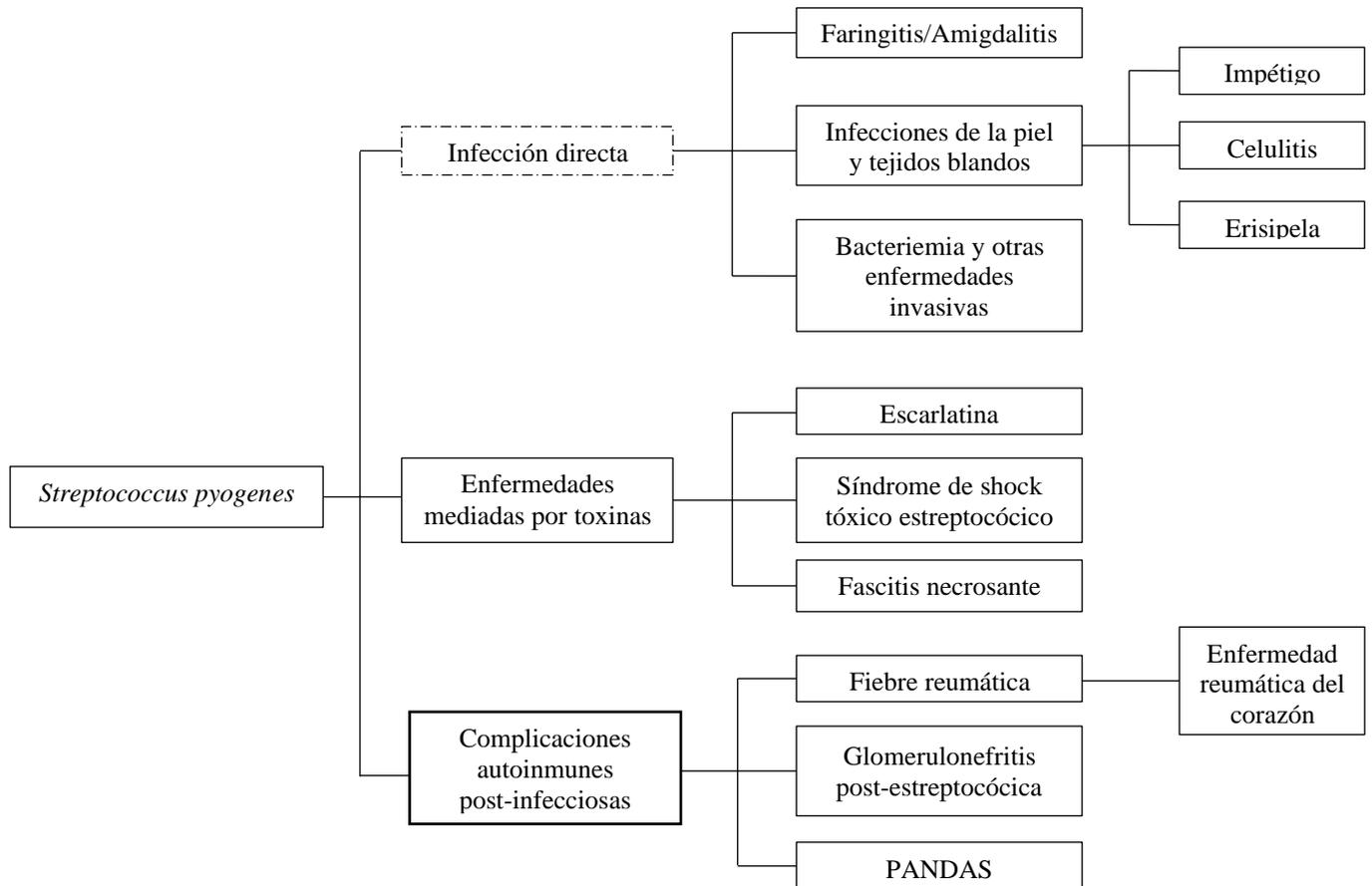


Figura 2. Esquema de las principales enfermedades causadas por *Streptococcus pyogenes*. Imagen adaptada de: Ralph AP, Carapetis JR. Group A streptococcal diseases and their global burden. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013; 368:1-27⁽⁶⁾.

3. Material y métodos

El presente trabajo consiste en una revisión bibliográfica realizada mediante la búsqueda online de artículos en bases como PubMed, Medline y Google Scholar, así como la consulta de libros especializados en la bacteria *Streptococcus pyogenes* y las enfermedades que produce.

Las **palabras clave** empleadas para realizar las búsquedas han sido *Streptococcus pyogenes*, GAS, proteína M, factores de virulencia, superantígenos estreptocócicos, secuelas autoinmunes, faringitis, SSTE, fiebre reumática, glomerulonefritis post-estreptocócica, PANDAS.

4. Objetivos

Entre los objetivos que se desean alcanzar con la realización de este trabajo se encuentra el de dar a conocer al patógeno *Streptococcus pyogenes* por medio de la descripción de sus principales factores de virulencia y mecanismos de patogenicidad, así como hacer una revisión de las enfermedades que produce en su único huésped (el hombre), desde las de menor gravedad hasta las complicaciones post-infección y de naturaleza autoinmune, con especial incidencia en las últimas.

5. Resultados y discusión

5.1 FACTORES DE VIRULENCIA

Las moléculas empleadas por *S. pyogenes* como factores de virulencia pueden ser clasificadas en dos grandes grupos: aquellas que se encuentran ancladas a la superficie y aquellas que son secretadas al medio y pueden ejercer su acción a cierta distancia del patógeno.

5.1.1 Factores de virulencia de superficie

A) Cápsula de ácido hialurónico

La mayoría de las cepas de SGA de interés clínico se encuentran rodeadas de una cápsula de ácido hialurónico, un polímero lineal constituido por dos monosacáridos repetidos: N-acetilglucosamina y ácido glucurónico^(4,7).

La producción de cápsula depende de la expresión del operón *hasABC*^(4,7), en el que se engloban tres genes: *hasA*, *hasB* y *hasC*, los cuales codifican para las enzimas implicadas en la síntesis de este polímero⁽⁴⁾. Mediante la regulación de su expresión, las cepas pueden tener distinto grado de encapsulación, habiendo algunas con una débil producción y otras altamente encapsuladas. Las cepas hiperencapsuladas son capaces de provocar la rotura de barreras epiteliales, facilitando la propagación de la bacteria, dando lugar a enfermedades invasivas de tejidos blandos y más profundos⁽⁸⁾.

Aparte de facilitar el proceso de adhesión, la cápsula enmascara al patógeno frente al sistema inmunitario, puesto que su composición es idéntica al ácido hialurónico presente en muchos tejidos del huésped⁽⁷⁾. Además, impide y reduce el depósito de ciertos componentes del complemento (C3b), lo que confiere resistencia frente a la fagocitosis⁽⁹⁾; se especula que puede actuar como barrera física impidiendo la interacción entre los receptores de las células fagocíticas y moléculas C3b depositadas entre la pared celular y la cápsula⁽¹⁰⁾.

B) Proteína M

La proteína M es la principal proteína de superficie y el principal factor de virulencia de SGA⁽³⁾, codificado por el gen *emm*⁽¹¹⁾. Se trata de un homodímero conformado por dos largas cadenas polipeptídicas con una conformación de α -hélice, que se extiende desde la superficie celular y está anclado a la membrana bacteriana⁽¹²⁾.

Su extremo N-terminal, el más alejado de la membrana, es una región hipervariable que permite identificar las distintas cepas de SGA, bien por métodos serológicos o por secuenciación del gen *emm*^(12,13), existiendo más de 220 serotipos⁽¹⁴⁾.

Mediante estudios epidemiológicos se ha demostrado la diferente prevalencia de los tipos de proteína M en distintas zonas geográficas: en los países desarrollados, la variabilidad de tipos es considerablemente inferior a la existente en los países en vías de desarrollo⁽¹⁴⁾. A día de hoy, los tipos de proteína M más prevalentes son *emm1*, *emm6* y *emm3*⁽¹¹⁾, sin embargo, en el caso de aquellas cepas que causan infecciones invasivas, serían los tipos *emm1*, *emm3* y *emm89*, entre otros⁽¹⁵⁾.

La proteína M participa en la adhesión e invasión de células epiteliales del huésped, en la evasión de la opsonización y la fagocitosis y, además, desencadena una respuesta pro-inflamatoria⁽¹⁶⁾.

- **Adhesión e invasión celular:** es posible gracias a la unión directa de la proteína M a moléculas de la matriz extracelular (como la fibronectina) y a integrinas presentes en la superficie de las células epiteliales^(11,13).
- **Evasión de la opsonización y fagocitosis:** la proteína M es capaz de unir un alto número de moléculas con este fin, entre ellas:
 - *Fibrinógeno y fibrina:* A pesar de que no se conoce con exactitud el mecanismo, se ha propuesto que la unión de la proteína M al fibrinógeno y a la fibrina dificulta el reconocimiento por células fagocíticas del componente C3b depositado sobre la superficie celular, debido al impedimento estérico creado⁽¹⁷⁾.
 - *C4BP (C4 Binding protein):* previene la activación del complemento por la vía clásica⁽¹⁰⁾.
 - *Plasminógeno y plasmina:* la unión de plasmina a la proteína M evita la deposición del componente C3b del complemento de manera directa. Además, la acumulación de plasminógeno (y no plasmina) en la superficie bacteriana es un factor esencial en la protección frente a la fagocitosis mediada por C3b⁽¹⁸⁾.
 - *IgG:* la proteína M también es capaz de unir la IgG por su porción Fc, aumentando la resistencia de la bacteria a la fagocitosis⁽¹³⁾.
- **Acción pro-inflamatoria:** la proteína M se puede liberar de la superficie celular, dando lugar a moléculas de proteína M soluble que tienen gran importancia a nivel de respuesta inflamatoria⁽¹⁹⁾, ya que puede unirse a moléculas de *fibrinógeno* y formar complejos que serán reconocidos por los neutrófilos, que se activarán y liberarán mediadores de “fuga capilar”, un fenómeno propio en casos de síndrome del shock tóxico estreptocócico o SSTE⁽²⁰⁾.

Además, ciertos tipos de proteína M (como *emm5*) podrían actuar como superantígenos (SAg), provocando la proliferación de células T y la liberación de citoquinas, un mecanismo que contribuiría al desarrollo de la escarlatina y del SSTE⁽²¹⁾; aquellos tipos de proteína M con capacidad reumatogénica (entre ellos *emm5*, *emm6*, *emm12* y *emm24*) pueden inducir la formación de anticuerpos que den lugar a reacciones cruzadas con proteínas del huésped, como la miosina, la tropomiosina, la queratina y la laminina^(12,21).

C) *C5a peptidasa (ScpA)*

La C5a peptidasa, también conocida como ScpA, es una serín proteasa de tipo subtilisina que se encuentra anclada a la superficie de SGA⁽²²⁾. Su función principal es la escisión proteolítica específica del fragmento C5a del complemento denominado anafilotoxina humana, inactivándolo, lo que inhibe el reclutamiento y activación de neutrófilos al lugar de la infección y, por tanto, la fagocitosis del patógeno⁽²³⁾.

Se ha descubierto recientemente que la anafilotoxina C5a no es el único sustrato para esta proteasa, sino que también lo son C3 y C3a. La escisión de C3 en los fragmentos C3a y C3b de tamaño anormal impide la quimiotaxis y activación de los neutrófilos y su deposición sobre la superficie bacteriana para facilitar la fagocitosis, respectivamente⁽²⁴⁾.

D) *SpyCEP*

Es también una serín proteasa de tipo subtilisina, de 180kDa, presente en la superficie bacteriana. Se encarga principalmente de la escisión de quimioquinas humanas CXC⁽²⁵⁾, lo que afecta la quimioatracción de células como monocitos, neutrófilos y eosinófilos al foco de la infección⁽²⁶⁾. Además, mejora la resistencia a la fagocitosis al reducir la formación de

trampas extracelulares de los neutrófilos (NETs)⁽²⁶⁾. Con todo ello, esta molécula permite la diseminación de *S. pyogenes* hasta tejidos blandos y más profundos⁽²⁵⁾.

5.1.2 Factores de virulencia secretados

A) Estreptolisinas

Streptococcus pyogenes produce dos hemolisinas de gran importancia, denominadas estreptolisina S (SLS) y estreptolisina O (SLO), responsables de la β -hemólisis.

La **estreptolisina S (SLS)** es una exotoxina citolítica, estable a oxígeno⁽²⁷⁾. Es un péptido de pequeño tamaño (2,7 kDa) codificado por el gen *sag* (SLS-associated gen) de locus cromosómico, un operón de nueve genes (de *sagA* a *sagI*). El producto de la traducción del gen *sagA* es la SLS inmadura, que por modificaciones post-traduccionales y procesado dará la SLS madura, además de su posterior exportación, todo ello a partir del resto de genes del operón^(19,28).

La SLS se acumula sobre las membranas citoplasmáticas que contienen colesterol, formando poros hidrofílicos que inducen su lisis osmótica de manera irreversible⁽²⁷⁾.

Su actividad hemolítica afecta no solo a los eritrocitos, sino también a linfocitos, neutrófilos, plaquetas y orgánulos subcelulares, aumentando la patogenicidad del *S. pyogenes* y también su capacidad de propagación⁽²⁹⁾. Algunos estudios *in vivo* han demostrado que la SLS es un factor de virulencia crucial para que la infección por SGA produzca necrosis de tejidos blandos y profundos⁽²⁸⁾.

Es posible que la SLS interactúe sinérgicamente con otros factores de virulencia y con factores propios del huésped, induciendo la necrosis de tejidos y fascitis necrotizante tipo II⁽³⁰⁾.

La **estreptolisina O (SLO)** es una exotoxina de tipo citolisina sensible al oxígeno y colesterol-dependiente. Es secretada por la mayoría de las cepas y está codificada por el gen *slo*, que se encuentra altamente conservado y que se co-transcribe con el gen *nga* para la NAD-glicohidrolasa (NADasa)⁽³¹⁾.

Al igual que la SLS, la SLO afecta a la integridad de la membrana celular formando poros en ella e induciendo así la muerte celular por apoptosis⁽³²⁾, piropoptosis⁽³³⁾ o necrosis⁽³⁴⁾. Los eritrocitos, neutrófilos, macrófagos, plaquetas, células epiteliales y células endoteliales son sus principales células diana⁽³¹⁾. Además, inhibe ciertas funciones cruciales de los neutrófilos en etapas tempranas de la infección, como son la migración, el estrés oxidativo, la degranulación y liberación de mediadores proinflamatorios⁽³⁵⁾.

B) Estreptoquinasa (*Ska*)

La estreptoquinasa es una proteína activadora de plasminógeno, secretada por todas las cepas de SGA⁽⁷⁾, que convierte, mediante un proceso no enzimático, el plasminógeno inactivo en plasmina activa y aunque realiza esta conversión proteolítica, no es una proteasa⁽¹⁹⁾.

S. pyogenes puede cubrir su superficie con plasminógeno mediante la unión de éste a distintas moléculas de su superficie, como la proteína M. La presencia de ese plasminógeno permite el reclutamiento de la estreptoquinasa secretada⁽³⁶⁾ y su interacción lleva a la activación del plasminógeno en plasmina^(7,19), la cual, a su vez, activaría una serie de metaloproteasas y colagenasas en la matriz extracelular^(19,37). Dichas enzimas darían lugar a la fibrinólisis y degradación de la matriz, lo que facilitaría la invasión de las células y tejidos^(7,19).

Además, la plasmina activa afectaría al proceso de coagulación, dando lugar a coagulopatías y trombosis propias de las enfermedades invasoras⁽³⁷⁾.

C) Exotoxina pirogénica estreptocócica B (*SpeB*)

A pesar de su nombre y la familia a la que pertenece, la exotoxina pirogénica estreptocócica B (*SpeB*) no es una exotoxina, sino una cisteín proteasa extracelular⁽³⁸⁾ y se considera el principal factor de virulencia secretado por el SGA⁽¹⁰⁾.

Está codificada por un gen altamente conservado: el gen *speB*. Su expresión está altamente regulada a nivel transcripcional⁽³¹⁾, dando lugar a un zimógeno de 40 kDa que requiere de una maduración post-transcripcional por escisión autocatalítica resultando en la enzima madura activa (28 kDa)⁽¹⁹⁾.

Como cisteín proteasa, presenta diversas funciones que aumentan la patogénesis del SGA: tiene una acción directa sobre los tejidos del huésped, produce la degradación de la matriz extracelular⁽¹⁹⁾, participa en la maduración y presentación de determinadas proteínas estreptocócicas en la superficie bacteriana⁽³¹⁾ y, además, tiene efecto sobre los sistemas de coagulación y anticoagulación al ser capaz de degradar el fibrinógeno y la plasmina⁽³⁹⁾.

Por lo tanto, la exotoxina pirogénica tiene como sustrato no solo proteínas propias del huésped, sino también de la bacteria⁽¹⁹⁾. Entre las del huésped se encuentran las quimioquinas, citoquinas, proteínas de la matriz extracelular, componentes del complemento⁽³¹⁾ e inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgE, IgD e IgM), entre otras⁽⁴⁰⁾. En cuanto a la bacteria, esta cisteín proteína es capaz de liberar factores de superficie como la proteína M (convirtiéndose en proteína M soluble)⁽⁴¹⁾, la C5a peptidasa (*ScpA*)⁽⁴²⁾ y las proteínas de unión de fibronectina⁽⁴³⁾; además, produce la hidrólisis de los factores secretados como la estreptoquinasa, las estreptolisinas S y O y los superantígenos (SAGs)⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾.

D) Superantígenos (SAGs)

Los superantígenos (SAGs) son potentes toxinas pirogénicas secretadas por la mayoría de las cepas de SGA, de gran importancia en su patogénesis al ser capaces de sobreestimar la respuesta inmunitaria sin necesidad de una presentación antigénica normal⁽³¹⁾. Este proceso se esquematiza en la Figura 3.

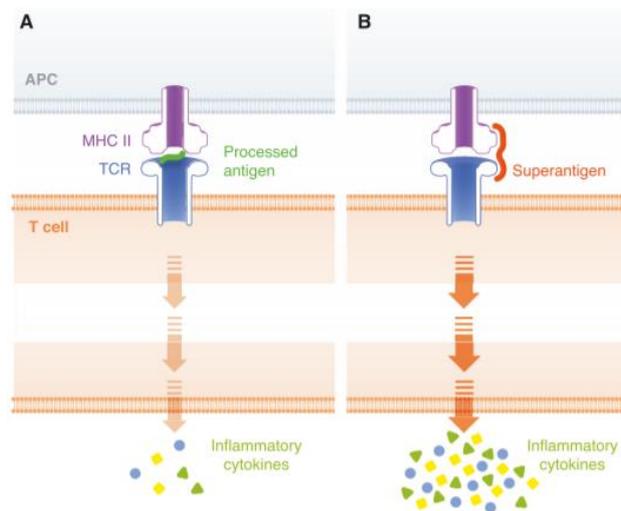


Figura 3. Diferencias entre la presentación antigénica normal (A) por las células presentadoras de antígenos (CPAs) y (B), la de un superantígeno⁽³¹⁾, en la que éste, sin procesamiento previo, se une directa y simultáneamente al CMH-II y al RCT, activando los linfocitos T y produciéndose una liberación masiva de citoquinas proinflamatorias.

En la presentación antigénica normal, los antígenos procesados son presentados a los linfocitos T mediante la interacción del complejo mayor de histocompatibilidad II (CMH-II) de las CPAs y el receptor de las células T (RCT), junto a sus correceptores, produciéndose la activación de, tan solo, el 0,01% de dichos linfocitos⁽⁴⁷⁾.

La liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF- α , CXCL8, CCL2 y CCL3)⁽⁴⁸⁾ desembocaría en las manifestaciones características del SSTE⁽⁴⁹⁾.

También se ha sugerido que los superantígenos puedan producir la desregulación de la respuesta inmune en el huésped, aumentando las probabilidades de supervivencia de la bacteria⁽⁵⁰⁾, además de provocar procesos de autoinmunidad (a partir del mimetismo molecular)⁽⁷⁾.

Son proteínas globulares⁽⁷⁾ no glicosiladas de pequeño tamaño (22-29 kDa)⁽³¹⁾ que presentan una estructura con dos dominios, C-terminal y N-terminal, separados por una región en α -hélice. Además, la mayoría de los SAGs presentan un sitio de unión a zinc en su dominio C-terminal; la presencia de este mineral es crucial para su unión al CMH-II⁽⁵¹⁾.

Hasta la fecha, se han identificado 11 SAGs estreptocócicos: las exotoxinas pirogénicas estreptocócicas (Spe) A, C, G-M, el superantígeno estreptocócico (SSA) y la exotoxina mitogénica estreptocócica Z (SmeZ)⁽⁷⁾.

A excepción de SpeG, SpeI y SmeZ, el resto de los superantígenos de *S.pyogenes* se encuentran codificados por genes localizados en elementos móviles, como profagos dentro del propio genoma bacteriano y adquiridos por transmisión horizontal⁽⁷⁾. Los genes *speG*, *speI* y *smeZ*, en cambio, se encuentran flanqueados por transposones en el genoma principal⁽³¹⁾.

5.2 ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR INFECCIÓN DE SGA

Streptococcus pyogenes es una bacteria cuyo único reservorio natural es el hombre. Se encuentra en la mucosa nasal y faríngea, así como en la piel, transmitiéndose por secreciones nasales o por gotitas de saliva procedentes de enfermos o portadores, en su mayoría niños, o por contacto. Produce un gran número de enfermedades que se describen a continuación⁽⁵⁾.

5.2.1 Faringitis

La faringitis pertenece al grupo de las enfermedades por infección directa causadas por *S. pyogenes*. Es considerada la manifestación más frecuente⁽⁵²⁾, presentando una mayor incidencia en niños, aunque puede afectar también a adultos al ser una enfermedad contagiosa⁽⁷⁾. Se transmite a través de secreciones nasales o por gotitas de saliva procedentes de enfermos o portadores, que son una fuente potencial de contagio a los contactos y presenta un patrón estacional, alcanzando su pico durante el periodo de invierno y primavera⁽⁵²⁾.

Consiste en una inflamación dolorosa de garganta, afectando también a las amígdalas (amigdalitis), de aparición repentina^(52,53) y acompañada de fiebre elevada, odinofagia (dolor al deglutir), así como dolor de cabeza y abdominal, náuseas y vómitos. Puede darse también una hipertrofia de las amígdalas con o sin exudado y una linfadenopatía cervical anterior⁽⁵³⁾.

En caso de no tratarse la infección, el paciente podría llegar a desarrollar secuelas postinfección autoinmunes como la fiebre reumática aguda o la glomerulonefritis postestreptocócica^(7,53).

Se ha comprobado que existen ciertos serotipos de proteína M que están asociados al desarrollo de faringitis, como M1, M3, M5, M6, M14, M18, M19, M24⁽⁷⁾.

5.2.2 Escarlatina

La escarlatina es una manifestación clínica que suele acompañar a la faringitis causada por SGA⁽⁵²⁾ y consiste en una erupción eritematosa inicialmente en el tronco, que se extiende a rostro, cuello y extremidades⁽⁵³⁾. La erupción presenta una textura de papel de lija y se encuentra acentuada en los pliegues corporales, conformando las denominadas líneas de Pastia. Además, se puede observar que las papilas gustativas se encuentran enrojecidas y agrandadas sobre una capa blanca amarillenta que cubre la lengua (lengua de frambuesa)^(52,53).

Suele persistir alrededor de una semana y, posteriormente la piel se descama⁽⁵³⁾.

Como se puede observar en la clasificación de la Figura 2, es una enfermedad mediada por exotoxinas de la bacteria en la que están implicadas varias de las exotoxinas pirogénicas de SGA, como SpeA, SpeC (superantígenos) y SpeB (cisteín proteasa)⁽⁷⁾.

5.2.3 Infecciones de la piel: Impétigo, erisipela y celulitis.

Se trata de infecciones directas de la bacteria, que reciben diferente denominación en función de las capas de la piel a la que afecten:

Nombre de la infección	Capa afectada	Tipo de lesiones
<i>Impétigo</i>	Capa queratínica	Lesiones con costra
<i>Erisipela</i>	Epidermis	Zonas claramente demarcadas → Eritema que da lugar a piel roja y brillante
<i>Celulitis</i>	Tejidos subcutáneos profundos	Lesiones de tono rosado con bordes menos definidos

Tabla 1. Infecciones estreptocócicas de la piel⁽⁵⁴⁾.

El **impétigo** (también conocido como pioderma estreptocócico) es una infección primaria de la piel, muy contagiosa, que se traduce en lesiones discretas, bien demarcadas y purulentas, denominadas pústulas⁽⁵⁴⁾. Las pústulas aumentan de tamaño y se rompen, formando densas costras con una coloración dorada-miel⁽¹¹⁾. Los principales afectados son niños en edad escolar, existiendo una mayor prevalencia en zonas tropicales y subtropicales^(7,11), afecta a la cara, especialmente a la zona circundante de la boca y también a las extremidades.

La **erisipela** se caracteriza por lesiones elevadas sobre la piel circundante y afectación linfática prominente; aparece sobre todo en la cara pero también en los miembros inferiores, penetrando los microorganismos por pequeños traumas o abrasiones, incisiones quirúrgicas o lesiones producidas por enfermedades dermatológicas. En la **celulitis** la infección es difusa, hay inflamación aguda y diseminada de piel y tejidos pero no suele haber supuración; afecta, habitualmente, a las extremidades inferiores y la existencia de daños locales, como quemaduras o heridas, contribuye al desarrollo de la infección⁽⁵⁴⁾.

El principal factor de virulencia implicado en las infecciones cutáneas es la proteína M. De todos los serotipos existentes, el serotipo clásico relacionado con el impétigo es el M49⁽⁵⁴⁾.

5.2.4 Síndrome del Shock Tóxico Estreptocócico (SSTE) y fascitis necrotizante tipo II

Se considera **síndrome del shock tóxico estreptocócico** a cualquier infección causada por SGA asociada a un desarrollo repentino y brusco de shock y fallo multiorgánico⁽⁵⁵⁾, acompañado de fiebre elevada y una rápida aparición de hipotensión^(7,11). Por tanto, se trata de una enfermedad invasiva sistémica⁽⁷⁾ que se encuentra dentro de las enfermedades mediadas por toxinas (Figura 2).

El SSTE se produce por una hiperactivación de linfocitos T⁽⁷⁾ por la acción de los superantígenos (SpeA, SpeC y SSA, entre otros)⁽⁵⁵⁾ y la proteína M (los serotipos 1, 2, 12 y

28)⁽⁵⁶⁾. Dicha hiperactivación lleva a la liberación masiva de citoquinas por los linfocitos T y las CPAs, dando lugar a un daño tisular generalizado, coagulación intravascular diseminada y disfunción orgánica⁽¹¹⁾.

La **fascitis necrotizante**, también conocida como *gangrena estreptocócica*⁽⁵⁵⁾, es una infección grave y poco frecuente^(7,53), que afecta a tejidos subcutáneos profundos y a la fascia, caracterizada por una rápida y extendida necrosis de la piel y tejidos subyacentes⁽⁵⁵⁾. Aunque cualquier parte del cuerpo se puede ver afectada, es más común en las extremidades inferiores. Esta infección, suele producirse tras sufrir un trauma o una intervención quirúrgica⁽⁵³⁾.

Inicialmente, se padece un dolor desproporcionado a las lesiones cutáneas visibles⁽⁵⁶⁾, a destacar: inflamación, eritema, calor y sensibilidad. Posteriormente, con el avance de la infección, se produce una isquemia cutánea por la trombosis de los capilares pequeños que lleva a los tejidos afectados a oscurecerse (desde rojo pasando por morado y azul hasta tornarse negro) debido a la necrosis. Además, se produce una anestesia causada por la destrucción de los nervios⁽⁵³⁾.

Varias moléculas están implicadas en el desarrollado de la fascitis necrotizante, entre ellas: proteasas del huésped (plasmina) y de la bacteria (SpeB), factores de diseminación (SLS, SpyCEP), enzimas secretadas por los neutrófilos activados que dañan los tejidos, así como la cascada de citoquinas proinflamatorias de los linfocitos T activados por los superantígenos del SGA⁽¹¹⁾.

5.2.5 Complicaciones o secuelas autoinmunes

Ciertas infecciones por SGA pueden desencadenar secuelas autoinmunes post-infección como: la fiebre reumática (FR) y la enfermedad reumática del corazón, la glomerulonefritis aguda post-estreptocócica (GAPE) y la enfermedad PANDAS.

5.2.5.1 Fiebre reumática (FR) y enfermedad reumática del corazón

La **fiebre reumática** surge como una respuesta autoinmune del organismo tras padecer faringitis por SGA⁽⁵⁷⁾, debutando entre 2-3 semanas después⁽⁵⁸⁾. Se estima que cada año se producen en el mundo unos 336.000 casos en niños con edades entre los 5 y 14 años y que más de 471.000 casos afectan a grupos de todas las edades. En el caso de la **enfermedad cardíaca reumática crónica**, al menos 15 millones de personas la padecen⁽⁵⁸⁾.

Las principales manifestaciones de esta enfermedad involucran al corazón, las articulaciones, el cerebro y/o la piel⁽⁵⁹⁾, y han sido definidas y clasificadas por los criterios de Jones para la FR:

Criterio	Manifestación clínica	Frecuencia
Mayor	Carditis	50-70%
	Artritis	35-66%
	Corea de Sydenham	10-30%
	Nódulos subcutáneos	0-10%
	Eritema <i>marginatum</i>	<6%
Menor	Fiebre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	
	Poliartralgia	
	Proteína C reactiva $> 3\text{mg/dl}$	
	Segmento PR prolongado (a menos que carditis sea criterio mayor)	

Tabla 2. Clasificación de manifestaciones clínicas de la FR⁽⁶⁰⁾

La **carditis** consiste en una inflamación del corazón, a menudo acompañada de valvulitis. Entre sus signos se encuentran: cardiomegalia, soplo cardíaco, roce y derrame pericárdico, así como insuficiencia cardíaca congestiva. En cuanto a la **artritis**, suele manifestarse como una poliartritis migratoria que afecta a codos, muñecas, rodillas y tobillos, llegando a generar un dolor intenso e invalidante. Por su parte, la **corea de Sydenham** (o baile de san Vito) es una afectación del SNC que produce movimientos bruscos e involuntarios, sin propósito alguno⁽⁵³⁾.

El **mimetismo molecular** es la hipótesis más aceptada para explicar el desarrollo de la enfermedad⁽⁵⁹⁾. La semejanza estructural existente entre moléculas antigénicas del SGA (la proteína M y el epítipo de N-Acetil-Glucosamina del antígeno específico A) y ciertas proteínas presentes en los tejidos del huésped (cardíaco, sinovial, nervioso y cutáneo) permite que los anticuerpos (Acs) generados durante la infección reaccionen frente a moléculas propias del organismo, en una reacción cruzada autoinmune (Figura 4).

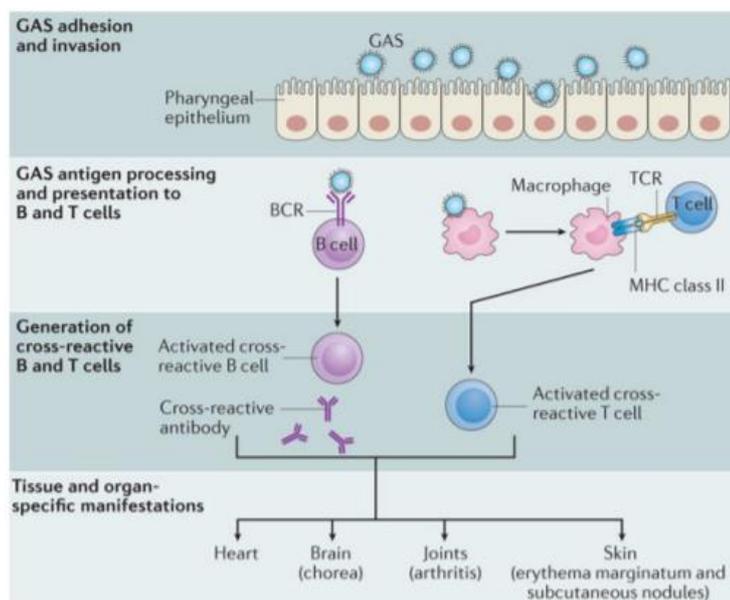


Figura 4. Generación de una respuesta autoinmune cruzada en la FR⁽⁵⁷⁾

La *poliartritis migratoria* es el resultado de la formación de inmunocomplejos; en la *corea de Sydenham*, los Acs se unen a los ganglios basales y las neuronas, en el caso del *eritema marginado* la unión se produce a la queratina, mientras que la formación de *nódulos subcutáneos* (lesiones granulomatosas en la dermis) es una respuesta tardía hipersensible contra los antígenos del SGA. Por último, la *carditis* es ocasionada por la unión de los Acs a la miosina cardíaca, principalmente, generando inflamación de las válvulas y el miocardio y, aunque ésta remita, el daño en las válvulas cardíacas puede ser permanente e irreversible, dando lugar a la enfermedad reumática del corazón⁽⁵⁹⁾.

La hipótesis del mimetismo molecular entre los antígenos del SGA, el corazón y el cerebro ha sido apoyada por los resultados de estudios realizados con anticuerpos monoclonales humanos e IgG humanas del suero de pacientes con FR y enfermedad reumática del corazón, así como por ensayos con ratones^(57,59).

- **Corea de Sydenham:** En esta manifestación neurológica se vio que las IgGs específicas frente a neuronas, obtenidas de suero o LCR⁽⁵⁹⁾, se unen a los ganglios basales en cultivo, produciendo una liberación de dopamina⁽⁵⁷⁾. En otro estudio, los Acs monoclonales humanos de pacientes con corea reaccionaban por mimetismo con el epítipo de la N-Acetil-Glucosamina del Ag específico A del SGA, así como con un

grupo de antígenos de los ganglios basales: los **receptores dopaminérgicos D1 y D2**, el **lisogangliósido**⁽⁵⁷⁾ y la **tubulina intracelular**⁽⁵⁹⁾. La unión a esos receptores y al lisogangliósido produjo una modificación en la bioquímica celular, activándose la ruta de señalización por la proteína quinasa dependiente de calcio/calmodulina tipo II (CAMK2), induciéndose a su vez un aumento de la tirosina hidroxilasa y liberándose dopamina^(57,59).

Además, se ha confirmado que la señalización descrita es dependiente de los Acs autoinmunes⁽⁵⁷⁾, ya que estos disminuyen cuando hay una mejoría de los síntomas⁽⁵⁹⁾.

- **Carditis reumática:** En este caso, las dianas identificadas en las reacciones cruzadas son la *miosina* del tejido miocárdico y la *laminina* del endotelio valvular en el huésped, y la proteína M y el epítipo del antígeno específico A de la bacteria. También se ha visto que podrían reconocer *proteínas glicosiladas* o *epítopos carbohidratados* en la válvula⁽⁵⁷⁾.

El mimetismo se produce por la estructura proteica en α -hélice que presentan las proteínas mencionadas⁽⁵⁷⁾, existiendo una alta homología entre ellas.

Las faringitis de repetición influyen en el desarrollo de dicho mimetismo, porque ayudan a quebrar la tolerancia inmunitaria e inducen la diseminación de epítopos, habiendo un mayor reconocimiento de epítopos en miosinas y otras proteínas cardíacas.

La unión de los Acs autoinmunes al miocardio y al endotelio valvular causa inflamación. En el caso del endotelio valvular, esta inflamación produce su activación mediante el aumento de la expresión de las VCAM-1 (moléculas de adhesión vascular tipo 1), lo que facilita el paso de los linfocitos T (LT) activados CD4⁺ y CD8⁺ (específicos para la proteína M del SGA, la miosina cardíaca y otros epítopos semejantes) a través del endotelio hasta la propia válvula^(57,59,61).

Los LT CD4⁺ son más numerosos y están continuamente activados por las proteínas valvulares que reconocen por reacción cruzada. Esto lleva a una liberación continuada de citoquinas inflamatorias que producen daño valvular, provocando edema, dilatación anular así como alargamiento cordal que impiden el cierre correcto de la válvula, dando lugar a una regurgitación mitral (identificada como un soplo cardíaco)^(59,61).

El *colágeno* juega también un papel en la carditis al ser una proteína estructural de las válvulas cardíacas. Durante la FR, se producen también Acs frente al colágeno I, posiblemente como respuesta a la agregación del colágeno inducida por SGA (a partir de proteínas de unión de colágeno de ciertos serotipos como el M3), aunque también podría deberse a la liberación de colágeno por el daño sufrido en las válvulas⁽⁶¹⁾. Sin embargo, aunque existen similitudes entre el colágeno y ciertas proteínas estreptocócicas, no se han observado reacciones inmunológicas cruzadas, por lo que se ha propuesto que exista la posibilidad de un mecanismo patogénico alternativo^(57,61).

5.2.5.2 Glomerulonefritis aguda post-estreptocócica (GAPE)

La **glomerulonefritis aguda post-estreptocócica (GAPE)** es una secuela autoinmune no supurativa de una infección faríngea o cutánea (como el impétigo) por SGA^(53,62). Se trata de un trastorno inflamatorio agudo del glomérulo renal⁽⁶²⁾, mediado por la formación de inmunocomplejos⁽⁶³⁾ (IC) que causan lesiones proliferativas difusas⁽⁶²⁾.

Esta enfermedad suele afectar a niños de edades preescolares y escolares tempranas⁽⁵³⁾ en países menos desarrollados, y se ha estimado que se producen, aproximadamente, 470.000

casos anuales de GAPE y 5.000 muertes⁽¹¹⁾. Suelen tratarse de brotes estacionales: en invierno-primavera si derivan de una infección faríngea y finales de verano-principios de otoño en caso de las cutáneas⁽⁶²⁾. Las cepas involucradas son cepas nefritogénicas de los serotipos M1, M4, M12, M49, M55, M57 y M60⁽¹¹⁾.

En la *Tabla 3* se recogen las principales manifestaciones y resultados clínicos característicos de la GAPE:

Manifestaciones clínicas	Resultados analíticos
Edema facial y periorbitario (más pronunciado por la mañana)	Anemia normocítica y normocrómica leve
Hipertensión arterial	Ligera hipoproteinemia
Proteinuria	Aumento niveles de nitrógeno ureico y creatinina
Hematuria (orina oscura de coloración marrón-rojiza)	Aumento velocidad de sedimentación eritrocítica
Letargia, debilidad o anorexia	Disminución total del complemento hemolítico y el factor C3 del complemento.

Tabla 3. Manifestaciones y resultados clínicos más comunes en la GAPE⁽⁵³⁾.

El mecanismo por el que tiene lugar la GAPE sigue sin estar completamente esclarecido⁽¹¹⁾ aunque se han propuesto varias teorías. Las dos más aceptadas son:

- 1) **La formación de IC en circulación** y su posterior depósito en el glomérulo.
- 2) **La formación *in situ* de IC:** Los Ags y los Acs llegan separadamente al glomérulo, donde forman el inmunocomplejo. Esto puede tener lugar dentro o fuera de la base de la membrana glomerular.

El depósito de estos IC dependerá de la carga antigénica existente, del tamaño de los IC formados y de la relación entre Ags y Acs^(63,64).

Se han estudiado varias moléculas que podrían estar implicadas en la enfermedad como **antígenos nefritogénicos**, entre ellas: la SpeB (y su zimógeno, zSpeB) y el receptor de plasmina asociado a nefritis (NAPlr o GAPDH)^(11,63). Estos supuestos Ags nefritogénicos, hallados en depósitos en biopsias renales de pacientes con GAPE⁽⁶⁵⁾, presentan como característica común su capacidad para unir plasmina⁽¹¹⁾, activada por la estreptoquinasa (Ska). Esta unión puede provocar la destrucción tisular por acción directa sobre la membrana basal glomerular o por acción indirecta, a partir de la activación de procolagenasas y otras metaloproteínas de la matriz extracelular⁽⁶⁴⁾. Aunque comparten esa característica, hay que destacar las diferencias existentes entre ambos Ags (Figura 5):

- *NAPlr*: se identificó en biopsias de etapas tempranas de la enfermedad. No está co-localizado con el complemento ni con IgGs, por lo que su papel nefritogénico se basa en esa unión a la plasmina, que facilita el depósito del complemento y la inflamación, causando un daño local.
- *SpeB*: esta molécula sí que está co-localizada con el complemento y la IgG en el glomérulo, por lo que el daño se produce por una respuesta inmunomediada. Además, se ha comprobado que SpeB es la única molécula que forma los depósitos subepiteliales electrodensos conocidos como “gibas”^(63,65).

La *Ska* parece tener un papel esencial en el desarrollo de la GAPE en modelos murinos, aunque no se ha demostrado que presente reactividad exclusiva frente a esta molécula en el suero de los pacientes, ni tampoco se han hallado depósitos de ella a partir de biopsias⁽⁶²⁾.

La presencia de esos IC en la membrana basal glomerular desencadenará una respuesta inmune que produce un daño en el glomérulo. Esta respuesta es humoral, con inicio de una cascada inflamatoria, activación del complemento y reclutamiento de neutrófilos y monocito-macrófagos, y también celular, con la sobreexpresión de moléculas de adhesión celular (ICAM-1, LFA-1) e infiltración de linfocitos (principalmente CD4⁺) y macrófagos^(63,65).

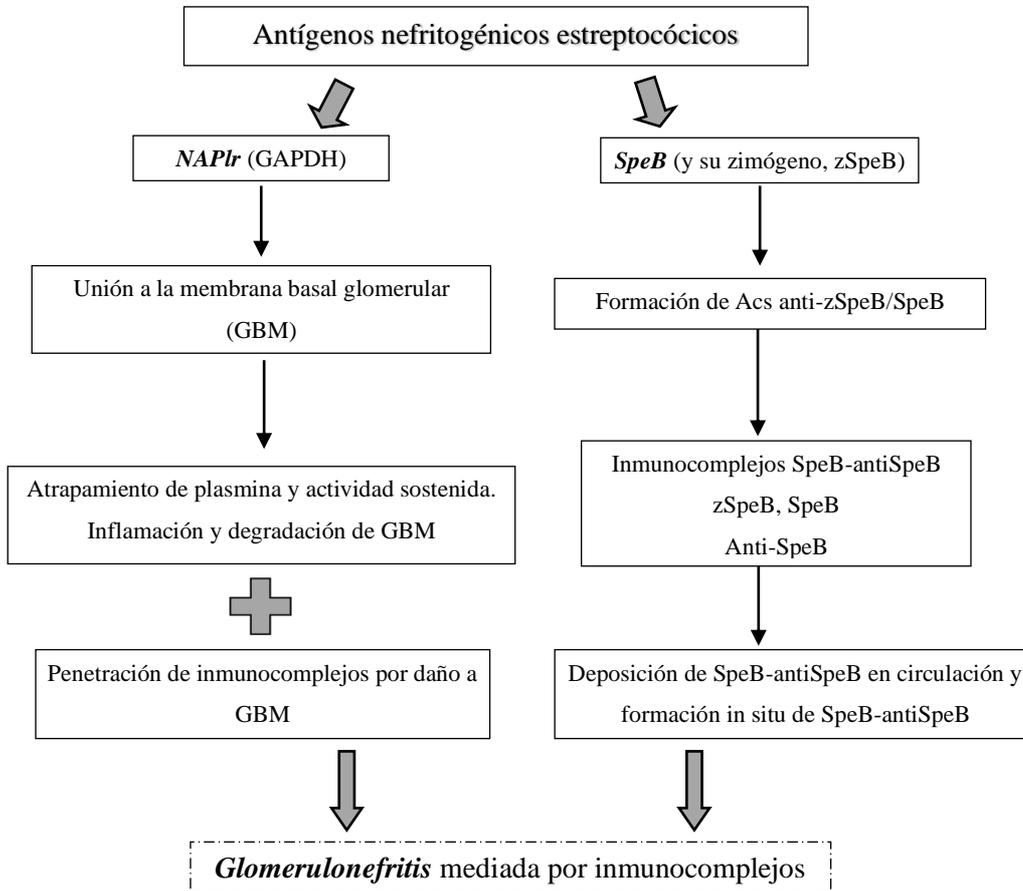


Figura 5. Posibles mecanismos etiopatogénicos de la GAPE. Imagen adaptada de: Rodríguez-Iturbe B, Batsford S. Pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis a century after Clemens von Pirquet. *Kidney International*. 2007; 71:1094-1104⁽⁶⁶⁾.

Aparte de estos mecanismos mediados por IC, se han propuesto otros eventos independientes de ellos como:

- 1) **Acción de superantígenos:** la proteína M y las exotoxinas pirogénicas producirán una expansión clonal de LT y su activación masiva, con liberación de linfoquinas (IL-1 e IL-6)⁽⁶⁴⁾.
- 2) **Reactividad autoinmune** frente a distintas moléculas:
 - *Frente a la IgG humana:* por cambios autoantigénicos inducidos por la neuraminidasa o por la unión de la fracción Fc de la IgG a receptores tipo II de la superficie de SGA, lo que provoca una intensa reacción anti-IgG.
 - *Frente a otras moléculas:* por formación de Acs anti-ADN, anti-factor C1q y anticitoplasma de neutrófilos (ANCAS)⁽⁶⁵⁾.

Además, la *proteína M* parece estar también implicada en reacciones cruzadas con ciertas proteínas glomerulares como la vimentina⁽⁶⁷⁾, habiéndose comprobado que los Acs monoclonales generados contra el glomérulo también reaccionan frente a esta proteína⁽⁶²⁾.

5.2.5.3 PANDAS

La enfermedad de PANDAS (acrónimo del inglés “Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections”) es una condición neurológica y psiquiátrica cuyos síntomas se desencadenan o empeoran por una infección por SGA⁽⁶⁸⁾. A veces, el periodo entre la infección y el desarrollo de los síntomas es de entre 4 y 6 meses, existiendo la posibilidad de que la bacteria no haya sido eliminada por completo con el tratamiento antibiótico⁽⁶⁹⁾.

En caso de que no se puedan asociar los síntomas con una infección por SGA, los NIH (National Institutes of Health) indican que hay que considerar el PANS (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndromes)⁽⁶⁹⁾.

La prevalencia e incidencia de esta enfermedad continúa siendo desconocida a nivel global. No obstante, se estima que 1 de cada 200 niños en Estados Unidos la padece⁽⁶⁸⁾.

Es un cuadro de comienzo agudo, repentino y debilitante, de intensa ansiedad y labilidad emocional acompañado de un trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) o de tics⁽⁶⁹⁾. Para su diagnóstico clínico, se siguen los criterios descritos en las guías clínicas^(68,69):

- 1) Presencia de TOC o tics (normalmente múltiples, complejos o inusuales).
- 2) Edad: aparición entre los 3 años y la pubertad.
- 3) Inicio agudo y curso episódico (recurrente-remitente).
- 4) Asociación con una infección por SGA.
- 5) Asociación con otros síntomas neuropsiquiátricos.

Su presentación y severidad varían entre individuos e, incluso, entre exacerbaciones. Los síntomas pueden ser: TOC, comer de manera restrictiva, ansiedad, tics (motores y vocales), labilidad emocional, depresión, irritabilidad y agresividad, regresión del comportamiento y del desarrollo, deterioro del desempeño escolar, cambios en la escritura, sensibilidad sensorial, signos somáticos, hiperactividad y movimientos coreiformes, alucinaciones, dilatación de pupilas, dolor reumático de articulaciones y problemas urinarios⁽⁶⁸⁾.

¿Por qué ciertos niños desarrollan pandas tras una infección y otros no? La respuesta a esta pregunta sigue siendo desconocida, sin embargo, se han propuesto varias hipótesis⁽⁶⁹⁾:

- 1) **Diferentes cepas implicadas en la infección:** Existen más de 220 serotipos diferentes y de ellos, solo entre 10 y 12 causan enfermedades como la fiebre reumática y la Corea de Sydenham. Por ello, se ha propuesto que existen también cepas específicas que desencadenan el PANDAS.
- 2) **Predisposición genética:** Podría ser que ciertos individuos presenten defectos en la eliminación de la bacteria y en la resolución de la inflamación tras una infección por SGA; también pueden existir diferencias entre los circuitos neurológicos y los receptores de citoquinas cerebrales; por último, también se ha postulado que exista una expresión anormal de moléculas y receptores de señalización neuronal durante la infección.
- 3) **Localización de la infección:** Comúnmente, la faringitis por SGA suele ser el desencadenante de esta enfermedad. Sin embargo, existe la posibilidad de que también la presencia de la bacteria en la cavidad nasal afecte al cerebro por medio del nervio olfatorio, a través del tercer ventrículo.

El mecanismo por el que se produce la enfermedad de PANDAS sigue sin estar claro a día de hoy, aunque se ha visto que existe cierta similitud con la Corea de Sydenham (CS)⁽⁷⁰⁾:

- Se ha considerado que la enfermedad PANDAS es una “forma frustrada” de la CS, ya que los síntomas se detienen en un fase prodrómica, previa a los movimientos coreiformes. Con esta hipótesis, ambas afecciones tendrían un origen común.
- Sin embargo, otra alternativa radica en que los movimientos coreiformes de la CS sean una anomalía fisiopatológica que no se presenta en PANDAS, lo que implicaría que los mecanismos etiopatogénicos son diferentes. La similitud en sus síntomas se debería a la afectación de zonas neurológicas cercanas.

A pesar de estas hipótesis, no existen estudios experimentales que clarifiquen si existe un mecanismo común o no a ambas patologías⁽⁷⁰⁾.

Aún así, debido a esta similitud, el principal modelo aceptado tanto para la CS como para PANDAS es el **mimetismo molecular**, previamente mencionado. Este modelo se basa en varios estudios realizados, en los que se aislaron los Acs reactivos al epítipo N-acetilglucosamina en pacientes con CS, comprobándose que reaccionaban frente al lisogangliósido humano GM1 expresado en el cerebro⁽⁷¹⁾. También se vio que se unían a secciones del núcleo caudado humano y daban lugar a la inducción de la CaMK-II. Estos ensayos fueron reproducidos en estudios posteriores en suero de pacientes con PANDAS, observándose una activación de la ruta de CaMK-II en un nivel intermedio entre la CS y los síntomas psiquiátricos de control⁽⁷¹⁾.

Además, dentro de los Acs autoinmunes del suero de pacientes con CS y PANDAS, los que reaccionan frente al receptor dopaminérgico D2 pueden ser patológicamente relevantes en los movimientos adventicios de ambas patologías⁽⁷²⁾.

6. CONCLUSIONES

- *S. pyogenes* o SGA es una de las bacterias patógenas humanas más relevantes a nivel mundial por el gran número de factores de virulencia, que le proporcionan una gran versatilidad para producir infección y para evadir sus mecanismos de defensa del huésped.
- La mayoría de las enfermedades clínicas por SGA se producen en la **edad pediátrica**.
- La **proteína M** es el factor de virulencia más importante, porque participa en la adhesión y colonización del patógeno, así como en la evasión de la fagocitosis, lo cual permite que la bacteria pueda establecerse y persistir en el organismo. Determinados serotipos se han asociado a las distintas enfermedades clínicas.
- La **cápsula de ácido hialurónico**, la **C5a peptidasa**, la **SpyCEP** y la **SpeB** tienen también gran importancia en su supervivencia al impedir la fagocitosis y el aclaramiento de la bacteria por el sistema inmune.
- Otros factores, como la **Ska** o la **SpeB**, permiten la liberación de ciertas moléculas de superficie, como la proteína M o la ScpA, de manera que adquieren nuevas propiedades en la infección.
- Los **superantígenos (SAGs)** tienen un papel destacado en las infecciones indirectas o mediadas por toxinas, como el SSTE y la fascitis necrotizante tipo II, al interactuar con los linfocitos T y producir una liberación masiva de citoquinas proinflamatorias.
- Las secuelas post-infección son consideradas de **origen autoinmune**, siendo el **mimetismo molecular** la principal hipótesis. Los anticuerpos originados en respuesta a una infección darán lugar a reacciones cruzadas con diferentes componentes propios del organismo.
- El **epítipo N-Acetil-Glucosamina** del antígeno específico A y la **proteína M** son las principales moléculas bacterianas responsables de ese mimetismo molecular.
- La GAPE se debe a la existencia de **antígenos nefritogénicos específicos**, como SpeB y NAP1r, que formarán inmunocomplejos y se depositan en la membrana glomerular, aunque también se consideran otros mecanismos como la acción de los superantígenos o una reactividad autoinmune a ciertas moléculas.
- Por último, el PANDAS es una condición neurológica y psiquiátrica de difícil diagnóstico cuyos síntomas se desencadenan tras una infección por SGA. Por su similitud con la corea de Sydenham, es causado por un mimetismo con moléculas presentes en el cerebro y núcleo caudado.

7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2005 Nov; 5:685–94.
- (2) Reglinski M, Sriskandan S. *Streptococcus pyogenes*. En: *Molecular Medical Microbiology: Second Edition*; 2014. 675-716.
- (3) Fischetti VA. M Protein and Other Surface Proteins on Streptococci. En: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, eds. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*. 2016.
- (4) Wessels MR. Cell Wall and Surface Molecules: Capsule. En: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, eds. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*. 2016.
- (5) Bryant AE, Stevens DL. *Streptococcus pyogenes*. En: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2014.
- (6) Ralph AP, Carapetis JR. Group A streptococcal diseases and their global burden. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013; 368:1-27.
- (7) Babbar A. *Streptococcal Superantigens*. Heidelberg: Springer; 2015.
- (8) Rohde M, Cleary PP. Adhesion and invasion of *Streptococcus pyogenes* into host cells and clinical relevance of intracellular streptococci. En: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, eds. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*. 2016.
- (9) Dale JB, Washburn RG, Marques MB, Wessels MR. Hyaluronate capsule and surface M protein in resistance to opsonization of group A streptococci. *Infect Immun*. 1996 May; 64(5):1495–501.
- (10) Laabei M, Ermert D. Catch Me if you can: *Streptococcus pyogenes* complement evasion strategies. *Journal of Innate Immunity*. 2018; 11:3-12.
- (11) Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD, Cole JN, Gillen CM, Henningham A, et al. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of group A *Streptococcus*. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27:264-301.
- (12) Fischetti VA. Streptococcal M protein: molecular design and biological behavior. *Clin Microbiol Rev*. 1989; 2:285-314.
- (13) Oehmcke S, Shannon O, Mörgelin M, Herwald H. Streptococcal M proteins and their role as virulence determinants. *Clinica Chimica Acta*. 2010; 411:1172- 1180.
- (14) Steer AC, Law I, Matatolu L, Beall BW, Carapetis JR. Global emm type distribution of group A streptococci: systematic review and implications for vaccine development. *The Lancet Infectious Diseases*. 2009; 9:611-616.
- (15) Nelson GE, Pondo T, Toews KA, Farley MM, Lindegren M Lou, Lynfield R, et al. Epidemiology of invasive group A streptococcal infections in the United States, 2005-2012. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; 63:478–486.
- (16) Ermert D, Weckel A, Agarwal V, Frick IM, Björck L, Blom AM. Binding of complement inhibitor C4b-binding protein to a highly virulent *Streptococcus pyogenes* M1 strain is mediated by protein H and enhances adhesion to and invasion of endothelial cells. *J Biol Chem*. 2013; 288:32172–83.
- (17) Whitnack E, Beachey EH. Inhibition of complement-mediated opsonization and phagocytosis of *Streptococcus pyogenes* by D fragments of fibrinogen and fibrin bound to cell surface M protein. *J Exp Med*. 1985; 162:1983-1997.
- (18) Facklam R, Beall B, Efstratiou A, Fischetti V, Johnson D, Kaplan E, et al. Emm typing and validation of provisional M types for group A streptococci. *Emerg Infect Dis* 1999; 5:247-253.
- (19) Hynes W, Sloan M. Secreted Extracellular Virulence Factors. En: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, eds. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*. 2016.
- (20) Pählman LI, Mörgelin M, Eckert J, Johansson L, Russell W, Riesbeck K, et al. Streptococcal M protein: a multipotent and powerful inducer of inflammation. *J Immunol* 2006; 177:1221-1228.

- (21) Robinson JH, Kehoe MA. Group A streptococcal M proteins: virulence factors and protective antigens. *Immunol Today* 1992; 13:362-367.
- (22) O'Connor SP, Cleary PP. Localization of the streptococcal C5a peptidase to the surface of group A streptococci. *Infect Immun*. 1986; 53:432-434.
- (23) Collin M, Olsen A. Extracellular enzymes with immunomodulating activities: Variations on a theme in *Streptococcus pyogenes*. *Infection and Immunity*. 2003; 71:2983–2992.
- (24) Lynskey NN, Reglinski M, Calay D, Siggins MK, Mason JC, Botto M, et al. Multi-functional mechanisms of immune evasion by the streptococcal complement inhibitor C5a peptidase. *PLoS Pathog*. [Internet]. 2017 [Consultado: 20 Abr 2020]; 13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5555575>.
- (25) Hidalgo-Grass C, Mishalian I, Dan-Goor M, Belotserkovsky I, Eran Y, Nizet V, et al. A streptococcal protease that degrades CXC chemokines and impairs bacterial clearance from infected tissues. *EMBO J*. 2006; 25:4628–4637.
- (26) Zinkernagel AS, Timmer AM, Pence MA, Locke JB, Buchanan JT, Turner CE, et al. The IL-8 Protease SpyCEP/ScpC of Group A *Streptococcus* Promotes Resistance to Neutrophil Killing. *Cell Host Microbe*. 2008; 4:170-178.
- (27) Carr A, Sledjeski DD, Podbielski A, Boyle MDP, Kreikemeyer B. Similarities between Complement-mediated and Streptolysin S-mediated Hemolysis. *J Biol Chem*. 2001; 276: 41790–41796.
- (28) Molloy EM, Cotter PD, Hill C, Mitchell DA, Ross RP. Streptolysin S-like virulence factors: The continuing saga. *Nature Reviews Microbiology*. 2011; 9:670-681.
- (29) Ofek I, Bergner-Rabinowitz S, Ginsburg I. Oxygen-stable hemolysins of group a streptococci vii. The relation of the leukotoxic factor to streptolysin s. *J Infect Dis*. 1970; 122:517-522.
- (30) Humar D, Datta V, Bast DJ, Beall B, De Azavedo JCS, Nizet V. Streptolysin S and necrotising infections produced by group G *Streptococcus*. *Lancet*. 2002; 359:124-129.
- (31) Barnett TC, Cole JN, Rivera-Hernandez T, Henningham A, Paton JC, Nizet V, et al. Streptococcal toxins: Role in pathogenesis and disease. *Cellular Microbiology*. 2015; 17:1721–1741.
- (32) Timmer AM, Timmer JC, Pence MA, Hsu LC, Ghochani M, Frey TG, et al. Streptolysin O promotes group A *Streptococcus* immune evasion by accelerated macrophage apoptosis. *J Biol Chem*. 2009; 284:862-871.
- (33) Keyel PA, Roth R, Yokoyama WM, Heuser JE, Salter RD. Reduction of streptolysin O (SLO) pore-forming activity enhances inflammasome activation. *Toxins (Basel)*. 2013; 5:1105–1118.
- (34) Chandrasekaran S, Caparon MG. The NADase-negative variant of the *Streptococcus pyogenes* toxin NAD⁺ glycohydrolase induces JNK1-mediated programmed cellular necrosis. *MBio* [Internet]. 2016 [Consultado 29 Abr 2020]; 7. Disponible en: <https://mbio.asm.org/content/7/1/e02215-15.long>.
- (35) Uchiyama S, Döhrmann S, Timmer AM, Dixit N, Ghochani M, Bhandari T, et al. Streptolysin O rapidly impairs neutrophil oxidative burst and antibacterial responses to Group A *Streptococcus*. *Front Immunol* [Internet]. 2015 [Consultado 29 Abr 2020]; 6:581. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4644796/>.
- (36) Chandras V, Glinton K, Liang Z, Donahue DL, Ploplis VA, Castellino FJ. Direct host plasminogen binding to bacterial surface M-protein in pattern D strains of *Streptococcus pyogenes* is required for activation by its natural coinherited SK2b protein. *J Biol Chem*. 2015; 290:18833–18842.
- (37) Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clinical Microbiology Reviews*. 2000; 13:470-511.
- (38) Elliott SD. A proteolytic enzyme produced by group a streptococci with special reference to its effect on the type-specific m antigen. *J Exp Med*. 1945; 8:573-592.
- (39) Matsuka Y V., Pillai S, Gubba S, Musser JM, Olmsted SB. Fibrinogen cleavage by the *Streptococcus pyogenes* extracellular cysteine protease and generation of antibodies that inhibit enzyme proteolytic activity. *Infect Immun*. 1999; 67: 4326–4333.
- (40) Collin M, Olsen A. Effect of SpeB and EndoS from *Streptococcus pyogenes* on human immunoglobulins. *Infect Immun*. 2001; 69:7187–7189.

- (41) Raeder R, Woischnik M, Podbielski A, Boyle MDP. A secreted streptococcal cysteine protease can cleave a surface-expressed M1 protein and alter the immunoglobulin binding properties. *Res Microbiol.* 1998; 149:539–548.
- (42) Wexler DE, Chenoweth DE, Cleary PP. Mechanism of action of the group A streptococcal C5a inactivator. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985; 82:8144–8148.
- (43) Nyberg P, Rasmussen M, von Pawel-Rammingen U, Björck L. SpeB modulates fibronectin-dependent internalization of *Streptococcus pyogenes* by efficient proteolysis of cell-wall-anchored protein F1. *Microbiology.* 2004; 150:1559–1569.
- (44) Cole JN, McArthur JD, McKay FC, Sanderson-Smith ML, Cork AJ, Ranson M, et al. Trigger for group A streptococcal MIT1 invasive disease. *FASEB J.* 2006; 20:1745–1747.
- (45) Aziz RK, Pabst MJ, Jeng A, Kansal R, Low DE, Nizet V, et al. Invasive MIT1 group A *Streptococcus* undergoes a phase-shift in vivo to prevent proteolytic degradation of multiple virulence factors by SpeB. *Molecular Microbiology.* 2004; 51:123-134.
- (46) Pinkney M, Kapur V, Smith J, Weller U, Palmer M, Glanville M, et al. Different forms of Streptolysin O produced by *Streptococcus pyogenes* and by *Escherichia coli* expressing recombinant toxin: Cleavage by streptococcal cysteine protease. *Infect Immun.* 1995; 63:2776–2779.
- (47) Davis MM, Bjorkman PJ. T-cell antigen receptor genes and T-cell recognition. *Nature.* 1988; 334:395–402.
- (48) Chatila T, Geha RS. Signal Transduction by Microbial Superantigens via MHC class II Molecules. *Immunol Rev.* 1993; 131:43–59.
- (49) Lappin E, Ferguson AJ. Gram-positive toxic shock syndromes. *The Lancet Infectious Diseases.* 2009; 9:281–290.
- (50) Spaulding AR, Salgado-Pabón W, Kohler PL, Horswill AR, Leung DYM, Schlievert PM. Staphylococcal and streptococcal superantigen exotoxins. *Clin Microbiol Rev.* 2013; 26:422–447.
- (51) Proft T, Moffatt SL, Berkahn CJ, Fraser JD. Identification and characterization of novel superantigens from *Streptococcus pyogenes*. *J Exp Med.* 1999; 189:89–102.
- (52) Wessels MR. Pharyngitis and Scarlet Fever. En: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, eds. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations.* 2016.
- (53) Group A Streptococcal (GAS) disease. Centers for Disease Control and Prevention. CDC. [Internet] [Consultado 23 May 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/groupastrep/diseases-hcp/index.html>.
- (54) Stevens DL, Bryant AE. Impetigo, Erysipelas and Cellulitis. En: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, eds. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations.* 2016.
- (55) Stevens DL, Bryant AE. Severe Group A Streptococcal Infections. En: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, eds. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations.* 2016.
- (56) Parra Caballero P, Pérez Esteban S, Patiño Ruiz ME, Castañeda Sanz S, García Vadillo JA. Actualización en fascitis necrotizante. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología.* 2012; 13:41-48.
- (57) Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, Guilherme L, Karthikeyan G, Mayosi BM, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. 2016 [Consultado 24 May 2020]; 2. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrdp201584>.
- (58) Efstratiou A, Lamagni T. Epidemiology of *Streptococcus pyogenes*. En: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, eds. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations.* 2016.
- (59) Cunningham MW. *Streptococcus* and rheumatic fever. *Curr Opin Rheumatol.* 2012; 24:408–416.
- (60) Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J, et al. Revision of the Jones Criteria for the Diagnosis of Acute Rheumatic Fever in the Era of Doppler Echocardiography. *Circulation* [Internet]. 2015 [Consultado 27 May 2020]; 131:1806-18. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.000000000000205>.
- (61) Cunningham MW. Post-Streptococcal Autoimmune Sequelae: Rheumatic Fever and Beyond. En: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, eds. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations.* 2016.

- (62) Shulman ST, Bisno AL. Nonsuppurative poststreptococcal sequelae: Rheumatic fever and glomerulonephritis. En Bennett J, Dolin R, Blaser M, eds. 8ª ed. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia (PA). Elsevier. 2015; 2:2300–9.
- (63) Rodríguez-Iturbe B, Hass M. Post-Streptococcal Glomerulonephritis. En: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, eds. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*. 2016.
- (64) Bhimma R. Acute Poststreptococcal Glomerulonephritis [Internet]. MedScape: Langman CB, Chief editor [Consultado 28 May 2020]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/980685-overview>.
- (65) Rodríguez-Iturbe B, Burdmann EA, Barsoum RS. Glomerular Diseases Associated with Infection. En: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 4ª Ed. Elsevier Inc.; 2010. p. 662-674.
- (66) Rodríguez-Iturbe B, Batsford S. Pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis a century after Clemens von Pirquet. *Kidney International*. 2007; 71:1094-1104.
- (67) Kraus W, Ohyama K, Snyder DS, Beachey EH. Autoimmune sequence of streptococcal M protein shared with the intermediate filament protein, vimentin. *J Exp Med*. 1989; 169:481-492.
- (68) What is PANDAS/PANS/AE? – PANDAS Network [Internet]. [Consultado 3 Jun 2020]. Disponible en: <http://pandasnetwork.org/medical-information/>.
- (69) PANS/PANDAS | PPN [Internet]. [Consultado 3 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.pandasppn.org/what-are-pans-pandas/>.
- (70) Williams KA, Swedo SE. Post-infectious autoimmune disorders: Sydenham's chorea, PANDAS and beyond. *Brain Res* [Internet]. 2015 [Consultado 3 Jun 2020]; 1617:144-54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2014.09.071>.
- (71) Kirvan CA, Swedo SE, Heuser JS, Cunningham MW. Mimicry and autoantibody-mediated neuronal cell signaling in Sydenham chorea. *Nat Med*. 2003; 9:914–920.
- (72) Ben-Pazi H, Stoner JA, Cunningham MW. Dopamine Receptor Autoantibodies Correlate with Symptoms in Sydenham's Chorea. *PLoS One* [Internet]. 2013 [Consultado 5 Jun 2020]; 8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3779221/>.