

Prevalence of β -hemolytic *Streptococcus* in children with special health care needs

Prevalência de Streptococcus β -hemolítico em crianças portadoras de necessidades especiais

Viviane Martha Santos de Moraes¹, Alice Ramos Orsi², Fernanda Cristina de Albuquerque Maranhão³,
Therezita Maria Peixoto Patury Galvão Castro⁴, Karina Cavalcante Beltrão de Castro²,
Denise Maria Wanderlei Silva⁵

Keywords:

disabled children,
down syndrome,
Streptococcus,
Streptococcus pyogenes.

Palavras-chave:

crianças com
deficiência,
Streptococcus,
Streptococcus pyogenes,
síndrome de down.

Abstract

Pharyngotonsillitis by β -hemolytic *Streptococcus* mostly affects children and immunocompromised, being *Streptococcus pyogenes* (Group A) the most common agent in bacterial pharyngotonsillitis. **Aim:** This work targeted the research of β -hemolytic *Streptococcus* Group-A (SBHGA) and No-A (SBHGNA) in the oropharynx of individuals with special health needs from the APAE (Maceió-AL). **Method:** A prospective study with oropharynx samples from patients with Down syndrome and other mental disorders (test) and students from a private school (control) aged 5-15 years. Cultures in blood agar (5%) were identified through Gram/catalase tests and bacitracin/trimethoprim-sulfamethoxazole disk diffusion method, applying the chi-squared statistical analysis. **Results:** A total of 222 bacterial colonies were isolated in 74 individuals from APAE and 65 in the control group. In the test group, previous episodes of pharyngotonsillitis were reported by 36.49% (27/74) and 9.46% (7/74) were diagnosed with symptoms and/or signs suggestive of oropharynx infection. No positive sample of *S. pyogenes* was confirmed at APAE, being all samples classified as SBHGNA, with 5 SBHGA in the control group. **Conclusion:** The early identification of β -hemolytic *Streptococcus* is important for the fast treatment of pharyngotonsillitis and the absence of *S. pyogenes* avoid future suppurative or not-suppurative sequels in the group from APAE.

Resumo

Faringotonsilite causada por *Streptococcus* β -hemolítico afeta principalmente crianças e imunocomprometidos, sendo *Streptococcus pyogenes* (Grupo A) o agente mais comum em faringotonsilites bacterianas. **Objetivo:** Este trabalho objetivou a busca por *Streptococcus* β -hemolítico do Grupo A (SBHGA) e Não A (SBHGNA) na orofaringe de indivíduos com necessidades especiais da APAE (Maceió-AL). **Método:** Estudo prospectivo com amostras da orofaringe de pacientes com síndrome de Down e outras desordens mentais (teste) e estudantes de escola privada (controle) de 5-15 anos. Culturas em ágar sangue (5%) foram identificadas através dos testes de Gram/catalase e o método de disco difusão com bacitracina/sulfametoxazol-trimetoprim, aplicando-se o teste Chi-quadrado em análises estatísticas. **Resultados:** Um total de 222 colônias bacterianas foram isoladas em 74 indivíduos da APAE e 65 no grupo controle. No grupo teste, episódios prévios de faringotonsilites foram relatados por 36,49% (27/74) e 9,46% (7/74) foram diagnosticados com sintomas e/ou sinais sugestivos de infecção orofaríngea. Nenhuma amostra de *S. pyogenes* foi confirmada na APAE, sendo todas identificadas como SBHGNA, com cinco SBHGA no grupo controle. **Conclusão:** A identificação precoce de *Streptococcus* β -hemolítico é importante para o tratamento rápido de faringotonsilites e a ausência de *S. pyogenes* evita futuras sequelas supurativas ou não supurativas no grupo da APAE.

¹ Graduação, Bióloga pela Universidade Federal de Alagoas (Aluna regular de Mestrado no Departamento de Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco).

² Graduanda (Aluna regular de Graduação em Ciências Biológicas na Universidade Federal de Alagoas).

³ Doutora em Genética pela Universidade de São Paulo (Professora Adjunta no Setor de Microbiologia do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de Alagoas).

⁴ Doutora em Medicina pela Santa Casa de São Paulo (Professora Adjunta no Setor de Clínica Cirúrgica da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Alagoas).

⁵ Doutora em Biologia Molecular pela University of Georgia, EUA (Professora Associada no Setor de Microbiologia do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de Alagoas).

Universidade Federal de Alagoas.

Endereço para correspondência: Fernanda Cristina de Albuquerque Maranhão. Praça Afrânio Jorge, ICBS, S/nº. Prado. Maceió - AL. Brasil. CEP: 57010-020.

E-mail: fcamaranhao@gmail.com

PROEXT/UFAL.

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da BJORL em 18 de abril de 2012. cod. 9162.

Artigo aceito em 1 de julho de 2012.

INTRODUÇÃO

Faringotonsilite estreptocócica afeta mais frequentemente indivíduos na faixa etária pediátrica, entre 3 a 16 anos¹. Entre as crianças que frequentam creche, a incidência de infecções do trato respiratório pode ser até 18 vezes maior do que em crianças na mesma idade que não frequentam ambientes populosos e fechados, requerendo o uso de antimicrobianos para o tratamento após o diagnóstico complementar². Entretanto, indivíduos de todas as idades são suscetíveis à propagação deste microrganismo em condições de superlotação, pois sua disseminação interpessoal ocorre através de microgotas aerossolizadas ou por contato direto, principalmente em ambientes onde há aglomerados de pessoas, como escolas e creches³. Embora apenas 10% das faringotonsilites sejam de origem bacteriana, estas permanecem como um problema de saúde pública, pois podem afetar um grande número de crianças e as possibilidades de disseminação são maiores entre pacientes e escolares em ambientes fechados, especialmente os imunocomprometidos^{4,5}.

O principal agente etiológico das faringotonsilites bacterianas é o SBHGA/GAS (*Streptococcus* β -hemolítico do Grupo A/Group A *Streptococci*) *Streptococcus pyogenes*, relacionado com uma ampla gama de doenças, incluindo impetigo, infecções do trato urinário, artrite séptica, peritonite e síndrome de choque tóxico. Particularmente, esta bactéria é, em geral, associada a infecções do trato respiratório superior, tais como tonsilite e faringite, causando também bronquite. Além disso, os episódios não diagnosticados e não tratados podem levar a sequelas supurativas ou não supurativas, como glomerulonefrite aguda e febre reumática, respectivamente^{6,7}.

A constatação epidemiológica deste patógeno torna-se relevante devido à existência dessas complicações e a facilidade de transmissão, demonstrando a necessidade de um manuseio mais adequado dessas infecções, bem como a prevenção das sequelas com o tratamento correto de uma infecção suspeita clinicamente e diagnosticada laboratorialmente⁸. Métodos de detecção rápida são essenciais para o isolamento de *Streptococcus* β -hemolítico, tanto SBHGA como SBHGNA (Grupo

Não A) em casos suspeitos, evitando, assim, o uso indiscriminado de antimicrobianos e sequelas futuras, principalmente em indivíduos imunocomprometidos, como portadores de síndromes genéticas e que apresentam comorbidades associadas.

A presente pesquisa teve como objetivo investigar a prevalência de *Streptococcus* β -hemolítico e a confirmação de *S. pyogenes* na orofaringe de crianças e adolescentes com necessidades especiais atendidas na APAE (Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais) de Maceió, AL, Brasil, no período de outubro de 2008 a junho de 2009, tendo como grupo controle crianças e adolescentes sem tais características, de uma escola particular da cidade de Maceió-AL.

MÉTODO

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição, sob os processos nº 018326/2008-08 e nº 010947/2008-35, e a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi obtida do responsável por cada indivíduo dos grupos teste e controle. Realizou-se um estudo clínico prospectivo de coorte histórica com corte transversal (caso-controle), no qual foram incluídos, como grupo teste, crianças e adolescentes com síndrome de Down e outros transtornos mentais (paralisia cerebral congênita e retardo mental de gravidade moderada a profunda com danos físicos associados) assistidos pela APAE de Maceió-AL, com idade entre 5-15 anos, enquanto o grupo controle continha escolares de uma instituição particular da mesma região e enquadrados na mesma faixa etária. Salientamos que os indivíduos de ambos os grupos apresentavam rotinas similares de confinamento nas Instituições participantes, com período do dia reclusos em salas com outras crianças e adolescentes. Não foram incluídos na amostragem indivíduos menores de 5 anos ou maiores de 15 anos, além daqueles que não se encontravam em jejum, que realizaram higiene oral no dia da coleta e utilizaram antibiótico recentemente (critérios de exclusão). A obtenção de dados clínicos e gerais foi possível por meio de questionários padronizados e antes da coleta na cavidade oral foram realizadas observações

clínicas neste sítio, com o objetivo de identificar sintomas de infecção, como inflamação na garganta, amígdalas hipertrofiadas e placas purulentas, além de outros, exemplificando-se dor local, febre, obstrução nasal, tosse, atestando, ainda, relatos de sintomas anteriores.

A secreção da orofaringe foi coletada em 74 crianças da APAE e em 65 do grupo controle, entre o período de outubro de 2008 a junho de 2009. Visando a padronização do exame de rotina laboratorial para identificação do *S. pyogenes* do Grupo A, foi adotado um fluxograma indicado por Winn et al.⁹. Cada *swab* foi transportado em solução salina (NaCl a 0,9%) e cada amostra inoculada em uma placa de ágar sangue de carneiro (5%). Após 24h-48h de incubação em jarra de vela a 35°C, colônias sugestivas de *Streptococcus* com β-hemólise foram coletadas e transferidas para caldo infuso de cérebro e coração (Brain and Heart Infusion - BHI, Difco). Em seguida, foram realizados testes, como a coloração de Gram e teste bioquímico, para constatar se havia atividade da catalase. O teste de susceptibilidade à bacitracina usando o método de difusão em disco é presuntivo para identificação, com base na sensibilidade do SBHGA (*S. pyogenes*) para 0,04 U de bacitracina. Esta aplicação foi utilizada em conjunto com o teste de susceptibilidade a sulfametoxazol-trimetoprim em ágar sangue de carneiro (5%) com discos contendo, respectivamente, 1,25 µg e 23,75 µg. Uma vez que outros grupos de estreptococos são sensíveis e SBHGA resistente, essa metodologia distingue os grupos. Amostras obtidas do grupo controle foram submetidas aos mesmos procedimentos descritos anteriormente e uma cepa padrão de *S. pyogenes* (ATCC 19615) foi utilizada em todos os experimentos. Os resultados foram avaliados por estatística descritiva e comparativa, sendo o teste do Chi-quadrado (χ^2) utilizado para analisar possíveis associações entre sintomáticos e assintomáticos, bem como entre crianças de diferentes faixas etárias com relato ou não de faringotonsilite prévia. Em todos os casos, $p < 0,05$ (5%) foi referencial para rejeição da hipótese nula (H0).

RESULTADOS

Durante as coletas do grupo teste composto por 74 indivíduos, sendo 36 diagnosticados como

portadores de Síndrome de Down (48,64%) e os demais com transtornos mentais variados, episódios anteriores de faringotonsilites foram relatados por 36,49% (27/74) dos pacientes, sendo mais prevalente na faixa etária de 6 anos. Além disso, 9,46% (7/74) das crianças foram diagnosticadas com sintomas e/ou sinais sugestivos de infecção da orofaringe, como amígdalas hipertrofiadas, vermelhidão, dor de garganta e dor durante a deglutição, entretanto, nenhum indivíduo apresentava pneumonia aspirativa.

No total, 222 diferentes amostras foram analisadas a partir de 74 pacientes da APAE (teste), já que as colônias foram isoladas em triplicata para cada amostra clínica coletada e cultivada. Uma vez que todas as amostras do grupo teste apresentaram colônias β-hemolíticas após cultivo em ágar de sangue de carneiro (5%), sendo também Gram positivas e catalase negativas, foram, então, classificados como sendo do gênero *Streptococcus*. Embora a sensibilidade à bacitracina tenha sido confirmada nos β-hemolíticos isolados, foram encontrados resultados diferentes do esperado, sendo, então, observada a sensibilidade ao sulfametoxazol-trimetoprim em todas as 222 colônias testadas.

Apesar do diagnóstico clínico de faringotonsilite em 9,46% (7/74), a presença de *S. pyogenes* do grupo A (SBHGA/GAS) não foi confirmada em amostras de secreções da orofaringe de crianças da APAE com sintomas ativos. Dessa forma, detectamos apenas *Streptococcus* β-hemolítico no material teste obtido. Espécies de *Streptococcus* sensíveis à bacitracina e sulfametoxazol-trimetoprim (BA-SXT) são classificadas como sendo β-hemolítico dos grupos C, F ou G, e, mesmo compartilhando muitas semelhanças com *S. pyogenes*, tais espécies são categorizadas como *Streptococcus* β-hemolítico do grupo não A (SBHGNA). Entretanto, no grupo controle a prevalência de SBHGA e SBHGNA foi de 7,7% (5/65) e 6,15% (4/65), respectivamente, havendo relatos entre estes portadores assintomáticos de 60% de episódios anteriores de faringotonsilite. Na Tabela 1, é possível observar as características subjetivas e prevalência estatística de crianças e adolescentes com necessidades especiais, focando pacientes sintomáticos e com faringotonsilite prévia.

Ademais, a comparação estatística (χ^2) entre as crianças e adolescentes da APAE com idade entre

DISCUSSÃO

Tabela 1. Características de indivíduos sintomáticos com necessidades especiais e faringotonsilites prévias reportadas.

Idade	Pacientes (n/%)	Sintomas (n/%)	Faringotonsilite prévia (n/%)
5	9/12,16	0/0	2/2,7
6	8/10,81	1/1,35	6/8,11
7	6/8,12	0/0	2/2,70
8	7/9,46	0/0	1/1,35
9	6/8,12	1/1,35	2/2,70
10	10/13,51	2/2,70	5/6,76
11	9/12,16	2/2,70	3/4,05
12	6/8,12	0/0	3/4,05
13	4/5,41	0/0	1/1,35
14	2/2,70	0/0	1/1,35
15	7/9,46	1/1,35	1/1,35

5-10 anos e de 11-15 anos foi aplicada, visando primeiramente demonstrar diferenças quanto à proporção de assintomáticos e sintomáticos. A hipótese nula (H_0) referia que a proporção de crianças assintomáticas e sintomáticas independe da faixa etária, enquanto que a hipótese alternativa (H_1) indicava que a proporção de crianças assintomáticas e sintomáticas depende da faixa etária. Sendo assim, o valor de χ^2 foi igual à 0,0828, menor que $p < 0,05$, indicando que a H_0 é verdadeira com o resultado de assintomáticos e sintomáticos entre 42/4 (5-10 anos) e 25/3 (11-15 anos). Em nova comparação entre os indivíduos, utilizou-se 18/28 (entre 5-10 anos) e 9/19 (entre 11-15 anos) com/sem faringotonsilite prévia respectivamente, indicando-se como H_0 a proporção independente da faixa etária e a hipótese H_1 dependente da idade, confirmando a hipótese H_0 , uma vez que o valor do χ^2 foi igual à 0,3667 ($p < 0,05$).

A busca por *Streptococcus* e *S. pyogenes* na orofaringe de crianças com necessidades especiais foi importante, inclusive por atestar apenas a prevalência de SBHGNA, pois a identificação precoce permite o tratamento rápido e futura prevenção de faringotonsilite estreptocócica em geral, principalmente causada por *S. pyogenes*, o que evita sequelas supurativas e não supurativas que podem ser causadas por este patógeno.

O padrão-ouro para o diagnóstico de faringite/faringotonsilite é a cultura de secreção da orofaringe em ágar sangue de carneiro a 5%, com sensibilidade superior a 90%^{3,9,10}. Os investigadores confirmaram que a susceptibilidade à bacitracina fornece uma identificação presuntiva, superior a 95% de precisão para estreptococos do grupo A, enquanto que 83%-97% do grupo não A demonstram este resultado^{5,11,12}. Estreptococos β -hemolítico do Grupo A (*S. pyogenes*) são a causa mais comum de faringite bacteriana, mas outros *Streptococcus* podem também causar faringite aguda, incluindo estreptococos β -hemolíticos do grupo C e G⁵. A sensibilidade à bacitracina é de 10% entre os *Streptococcus* dos grupos C, F e G; por isso, o teste com sulfametoxazol-trimetoprim é sugerido para a diferenciação do SBHGA e SBHGNA, sendo este último grupo sensível⁴. Portanto, quando uma cultura de orofaringe é positiva para SBHGNA, a indicação clínica usual é a terapia antimicrobiana para *S. pyogenes*.

A identificação presuntiva de *S. pyogenes* em cultura de orofaringe pode ser confiável com base na sensibilidade à bacitracina ou um teste positivo para pirrolidonilarilamida (PYA)³. Embora existam outros testes bioquímicos e microbiológicos para o SBHGA, a sensibilidade à bacitracina é a técnica mais utilizada, uma vez que é altamente sensível e de baixo custo, mas geralmente com baixa especificidade^{13,14}. Testes utilizando placa de ágar sangue, coloração de Gram e bacitracina foram usadas em uma triagem inicial para *S. pyogenes*, para em seguida aplicar detecção de antígenos¹⁰.

Sitkiewicz & Hryniewicz¹⁵ afirmam que, similarmente ao SBHGA/GAS, *Streptococcus* dos grupos B (GBS), C (GCS) e G (GGs) podem ser carregados por humanos e são capazes de causar doenças de sintomatologia idêntica à faringite clássica, mas raramente envolvidos em infecções piogênicas invasivas. Durante 5 anos em Buenos Aires (Argentina), Villar et al.¹⁶ avaliaram amostras da faringe de várias crianças (6 meses a 18 anos) e adultos, atestando *Streptococcus* não A (SBHGNA) na proporção de 5,8% e 18,9% em cada grupo, respectivamente, finalizando com a indicação de atenção especial não apenas ao *S. pyogenes*, mas

também aos estreptococos de outros grupos, uma vez que já foram identificadas infecções invasivas em imunocomprometidos por SBHGNA.

Análises moleculares têm sido cada vez mais usadas para efetivar subtipagem entre os diferentes grupos de estreptococos, avaliando, também, os aspectos da virulência destes patógenos. Em amplo estudo feito recentemente (2012) na Índia¹⁷, pesquisadores obtiveram 1.040 amostras de pacientes com faringite aguda para tipagem molecular baseando-se em genótipos *emm* e superantígenos. Ao final, identificaram 124 indivíduos com cepas β -hemolíticas, sendo 59,7% do tipo GCS, 25% GGS e 15,3% GAS, mais uma vez mostrando a relevância epidemiológica de SBHGNA em infecções ativas, nesse caso atestadas através de *Multiplex-PCR*. Em 2011, outro estudo molecular visando *Streptococcus* β -hemolíticos do tipo GAS, GCS e GGS isolou 63% de cepas não invasivas, tipadas molecularmente como SBHGNA¹⁸.

No caso da síndrome de Down, que afeta a maioria das crianças analisadas neste trabalho, foi observado em pesquisa o aumento na frequência de infecção em indivíduos sindrômicos, relacionando a síndrome com anormalidades do sistema imune e, possivelmente, a complicações clínicas¹⁹. Os indivíduos do grupo com necessidades especiais analisados neste trabalho mostraram-se mais suscetíveis à infecção ou colonização por estreptococos β -hemolíticos não A em comparação ao grupo controle, sendo importante identificar os indivíduos assintomáticos e sintomáticos em qualquer infecção bacteriana numa avaliação clínica adequada e complementada com exames laboratoriais. A geração de dados epidemiológicos sobre a prevalência de patógenos importantes em crianças com necessidades especiais é necessária, uma vez que existem poucos estudos relacionados a esse grupo em instituições especializadas e pesquisas podem trazer melhorias para a assistência clínica nestes indivíduos.

CONCLUSÃO

Os resultados apresentados mostraram maior frequência de estreptococos β -hemolíticos não A (SBHGNA) em crianças com necessidades especiais em idade escolar de uma mesma instituição, em

comparação ao grupo controle, sendo, então, atestado que são mais suscetíveis e que todos carregavam *Streptococcus* β -hemolíticos independentemente do diagnóstico de faringotonsilite prévia ou anterior. Dessa forma, confirma-se que indivíduos com síndrome de Down e outros imunocomprometidos merecem atenção especial, uma vez que são mais suscetíveis a doenças infecciosas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Mirella Medeiros Monteiro e Vanessa Leão de Medeiros, pelo suporte técnico, e ao Dr. Zenaldo Porfírio (ICBS/UFAL) e à Dra. Regianne U. Kamiya (ICBS/UFAL) pelas sugestões na elaboração deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Maciel A, Aca IS, Lopes ACS, Malagueño E, Sekiguchi T, Andrade GP. Asymptomatic carriers of *Streptococcus pyogenes* infections in two public schools in Recife, Pernambuco. *Rev Bras Saúde Matern Infant.* 2003;3(2):175-80.
2. Vieira FMJ, Figueiredo CR, Soares MC, Weckx LY, Santos O, Magalhães G, et al. Prevalence of *Streptococcus pyogenes* as an oropharynx colonizer in children attending daycare: a comparative study of different regions in Brazil. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72(5):587-91.
3. Cunningham MW. Pathogenesis of Group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(3):470-511.
4. Hayes CS, Williamson H Jr. Management of Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. *Am Fam Physician.* 2001;63(8):1557-64.
5. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, Kaplan EL, Schwartz RH; Infectious Diseases Society of America. practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis.* 2002;35:113-25.
6. Tart AH, Walker MJ, Musser JM. New understanding of the group A *Streptococcus* pathogenesis cycle. *Trends Microbiol.* 2007;15(7):318-25.
7. Okabe T, Takeda S, Hida M, Narisada T. Study of T serotypes and Emm genotypes of *Streptococcus pyogenes* in children with pharyngitis and tonsillitis. *J Nihon Med Sch.* 2011;78(3):174-7.
8. Mansano ESB, Ramos ERP. Prevalência de *Streptococcus pyogenes* em secreção de orofaringe de acadêmicos da área da saúde. *Rev Saud Pesq.* 2010;3(2):161-6.
9. Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, et al. Diagnóstico Microbiológico: texto e atlas colorido. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p.1565.
10. Choby BA. Diagnosis and treatment of streptococcal pharyngitis. *Am Fam Physician.* 2009;79(5):383-90.
11. Balbani APS, Montovani JC, Carvalho LR. Pharyngotonsillitis in children: view from a sample of pediatricians and otorhinolaryngologists. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75(1):139-46.

-
12. Kim S, Lee NY. Epidemiology and antibiotic resistance of group A streptococci isolated from healthy schoolchildren in Korea. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54(2):447-50.
 13. Gerber MA, Shulman ST. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(3):571-80.
 14. Altindis M, Aktepe OC, Kocagoz T. Comparison of diobacit, bacitracin-trimethoprim/sulphamethoxazole and latex agglutination in the diagnosis of Group A beta-hemolytic streptococci. *Yonsei Med J.* 2004;45(1):56-60.
 15. Sitkiewicz I, Hryniewicz W. Pyogenic streptococci--danger of re-emerging pathogens. *Pol J Microbiol.* 2010;59(4):219-26.
 16. Villar HE, Jugo MB, Santana G, Baserni M, Reil JM. High prevalence of beta hemolytic streptococci isolated from throat swabs in Buenos Aires. *Medicina (B Aires).* 2005;65(4):311-4.
 17. Anand TD, Rajesh T, Rajendhran J, Gunasekaran P. Superantigen profiles of emm and emm-like typeable and nontypeable pharyngeal streptococcal isolates of South India. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2012;2:11-3.
 18. Kittang BR, Skrede S, Langeland N, Haanshuus CG, Mylvaganam H. emm gene diversity, superantigen gene profiles and presence of SlaA among clinical isolates of group A, C and G streptococci from western Norway. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30(3):423-33.
 19. Kusters MA, Verstegen RH, Gemen EF, de Vries E. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review. *Clin Exp Immunol.* 2009;156(2):189-93.