

LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 4, N°3

Septiembre 2018

Editor Committee: STREP group of SADEBAC (Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínicas), Asociación Argentina de Microbiología.

Comité Editor: Grupo STREP de SADEBAC (Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínicas), Asociación Argentina de Microbiología.

Bonofiglio, Laura

Mollerach, Marta

Gagetti, Paula

Toresani, Inés

García Gabarrot, Gabriela

Vigliarolo, Laura

Kaufman, Sara

Von Specht, Martha

Lopardo, Horacio

LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 4, N°3

Septiembre 2018

The *Streptococcus pyogenes* fibronectin/tenascin-binding protein PrtF.2 contributes to virulence in an influenza superinfection.

Herrera AL, Faal H, Moss D, Addengast L, Fanta L, Eyster K, Huber VC, Chaussee MS.

1. Division of Basic Biomedical Sciences, The Sanford School of Medicine of the University of South Dakota, Vermillion, South Dakota, USA.

Sci Rep. 2018;8:12126.

Influenza A virus (IAV) is a highly contagious seasonal virus, which causes significant morbidity and mortality. While most IAV infections result in mild to moderate respiratory disease, secondary bacterial infections, or superinfections, substantially exacerbate the illness and increase mortality. Superinfections associated with IAV are primarily caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus pyogenes* (the Group A streptococcus; GAS). During the 2009 H1N1 IAV pandemic, *S. pneumoniae* and *S. aureus* were the most frequent causes of bacterial superinfection; however, 27% of all deaths due to IAV-bacterial superinfections during this pandemic were associated with GAS, even though GAS is a relatively uncommon cause of pneumonia. Thus IAV-GAS superinfections are relatively uncommon, however the mortality is significant. GAS binding to fibronectin (Fn) is among the many ways GAS can adhere to host cells and tissues. IAV infections increase the abundance and accessibility of Fn in several ways. First, IAV infections are thrombotic resulting in increased production in the lungs of Fn and fibrinogen (Fg), both of which are well characterized GAS ligands. Second, IAV neuraminidase removes sialic acid from the surfaces of host cells thereby increasing the accessibility of potential receptors for adherence, including Fn. Third, IAV neuraminidase activates TGF- β through the cleavage of sialic acids on the secreted TGF- β protein. This results in a signaling cascade, which induces Fn expression and enhances bacterial adherence (including the adherence of GAS). Moreover, treating IAV-infected A549 cells with inhibitors of TGF- β signaling decreased Fn expression and the adherence of GAS. The *prtF.2* gene is present in the chromosomes of 36–80% of clinical isolates and the protein contributes to GAS attachment to, and entry into, epithelial cells.

Authors tested the idea that increased expression of tenascin C (TNC) may affect the outcome of an IAV-GAS superinfection. In this study, they found that the abundance of transcripts encoding proteins with Fn III-domains, including TNC, was greater in IAV-infected A549 cells compared to controls. They created a mutant strain that lacked the Fn-binding protein PrtF.2, and found that the parental strain, but not the mutant, bound to purified TNC.

In addition, adherence of the wild-type strain to IAV-infected A549 cells was greater compared to the *prtF.2* mutant. The wild-type strain was also more abundant in the lungs of mice 24 hours after superinfection compared to the mutant strain. Finally, all mice infected with IAV and the *prtF.2* mutant strain survived superinfection compared to only 42% infected with IAV and the parental GAS strain, indicating that PrtF.2 contributes to virulence in a murine model of IAV-GAS superinfection.

LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 4, N°3

Septiembre 2018

La proteína PrtF.2 de unión a fibronectina/tenascina de *Streptococcus pyogenes* contribuye a la virulencia en una sobreinfección por influenza.

El virus de la influenza A (IAV, por sus siglas en inglés) es un virus estacional altamente contagioso que causa morbilidad y mortalidad significativas. Si bien la mayoría de las infecciones por IAV producen enfermedades respiratorias leves o moderadas, las infecciones bacterianas secundarias o las sobreinfecciones exacerban la enfermedad y aumentan la mortalidad. Las sobreinfecciones asociadas con IAV son causadas principalmente por *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pyogenes* (estreptococos del grupo A; GAS). Durante la pandemia de influenza A H1N1 de 2009, *S. pneumoniae* y *S. aureus* fueron las causas más frecuentes de sobreinfección bacteriana; sin embargo, el 27% de todas las muertes debidas a sobreinfecciones bacterianas de IAV durante esta pandemia se asociaron a neumonías por GAS, a pesar de que el GAS es una causa relativamente poco frecuente de neumonía. Es decir, las sobreinfecciones de IAV-GAS son relativamente poco comunes, sin embargo, la mortalidad es significativa. La unión de GAS a la fibronectina (Fn) se encuentra entre las muchas maneras en que el GAS puede adherirse a las células y tejidos del huésped. Las infecciones de IAV aumentan la abundancia y accesibilidad de Fn de varias maneras. En primer lugar, las infecciones por IAV son tromboticas y dan como resultado un aumento de la producción en los pulmones de Fn y fibrinógeno (Fg), que son ligandos de GAS bien caracterizados. En segundo lugar, la neuraminidasa de IAV elimina el ácido siálico de las superficies de las células del huésped, aumentando así la accesibilidad a los receptores potenciales para la adherencia, incluida la Fn. En tercer lugar, la neuraminidasa de IAV activa el TGF- β (factor de crecimiento transformante- β), a través de la escisión de ácidos siálicos en la proteína secretada. Esto da como resultado una cascada de señalización, que induce la expresión de Fn y mejora la adherencia bacteriana (incluida la adherencia de GAS). Además, el tratamiento de células A549 infectadas con IAV con inhibidores de señalización de TGF- β disminuye la expresión de Fn y la adherencia de GAS. El gen *prtF.2* está presente en los cromosomas del 36-80% de los aislados clínicos y la proteína contribuye a la unión del GAS a las células epiteliales y su entrada en ellas.

Los autores probaron la idea de que el aumento de la expresión de tenascina C (TNC) puede afectar el resultado de una sobreinfección con IAV-GAS. En este estudio, encontraron que la abundancia de transcripciones que codifican proteínas con dominios Fn III, incluyendo TNC, era mayor en las células A549 infectadas con IAV en comparación con los controles. Crearon una cepa mutante que carecía de la proteína PrtF.2, de unión a Fn, y descubrieron que la cepa parental, pero no la mutante, se unía a la TNC purificada.

Además, la adherencia de la cepa salvaje a las células A549 infectadas con IAV fue mayor en comparación con la mutante *prtF.2*. La cepa de tipo salvaje también fue más abundante en los pulmones de los ratones 24 horas después de la sobreinfección en comparación con la cepa mutante. Finalmente, todos los ratones infectados con IAV y la cepa mutante *prtF.2* sobrevivieron a la sobreinfección en comparación con solo el 42% de los infectados con IAV y la cepa parental GAS, lo que indica que PrtF.2 contribuye a la virulencia en un modelo murino de sobreinfección con IAV-GAS.

Unexpected Ventriculitis Complication of Neonatal Meningitis Caused by *Streptococcus gallolyticus* Subsp. *pasteurianus*: a Case Report.

Yamamura Y¹, Mihara Y¹, Nakatani K¹, Nishiguchi T¹, Ikebe T².

1. Department of Pediatrics, Miyazaki Prefectural Miyazaki Hospital, Miyazaki 880-0017

2. Department of Bacteriology I, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo 162-8640, Japan.

Streptococcus gallolyticus subsp. *pasteurianus* (*S. bovis* biotype II/2), is an uncommon cause of invasive infection in pediatric patients. Authors report the first case of ventriculitis that was diagnosed in the course of neonatal meningitis due to *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus*. A 28-day-old male infant from Japan presented with fever, lethargy, and irritability. *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* was isolated from blood and the cerebrospinal fluid culture. Intravenous antibiotic therapy was initiated, which helped improve the clinical course of the disease; however, the patient presented ventriculitis-related complications diagnosed using follow-up magnetic resonance imaging (MRI) on day 12 of hospitalization. Therefore, treatment with ampicillin was continued until day 22, when the ventriculitis was successfully treated with complete resolution confirmed by MRI. The patient was discharged without sequelae.

Ventriculitis is a rare complication of childhood meningitis due to *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus*. However, it may have been underdiagnosed if MRI is not performed in the course of meningitis, to avoid failure in treatment.

Ventriculitis is usually considered when bacterial meningitis shows poor response to appropriate antibiotics, or when hydrocephalus is diagnosed using brain imaging. Nevertheless, it is difficult to predict the presence of ventriculitis if there is no specific manifestation as seen in the present case. MRI is more specific and more sensitive than CT for diagnosis.

The majority of *S. bovis* meningitis cases in children are caused by *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus*. A review of the English literature revealed that only 13 previously reported cases of childhood meningitis were due to *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* and no prior case of ventriculitis has been reported. Clinical presentation and examination findings were similar to those caused by *Streptococcus agalactiae*. Seven out of 14 cases were early onset (< 6 days of life) and the oldest patient among late onset cases was 6 weeks old. Eleven out of 14 cases had meningitis with concurrent bacteremia. Most of the isolates in the literature were susceptible to β -lactams and most cases were treated with a 14–16-day course of penicillin.

LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 4, N°3

Septiembre 2018

Ventriculitis, complicación inesperada de la meningitis neonatal causada por *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus*: informe de un caso.

Streptococcus gallolyticus subsp. *pasteurianus* (*S. bovis* biotipo II/2), es una causa poco frecuente de infección invasiva en pacientes pediátricos. Los autores informaron el primer caso de ventriculitis que se diagnosticó en el curso de una meningitis neonatal por *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus*. Un niño de Japón de 28 días de edad presentó fiebre, letargo e irritabilidad. *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* se aisló de hemocultivos y de líquido cefalorraquídeo. Se inició la terapia antibiótica intravenosa con ampicilina y cefotaxima, la que ayudó a mejorar el curso clínico de la enfermedad; sin embargo, el paciente presentó complicaciones relacionadas con la ventriculitis, diagnosticadas mediante una resonancia magnética (RM) de seguimiento el día 12 de internación. Por lo tanto, el tratamiento con ampicilina se continuó hasta el día 22, momento en que se verificó que la ventriculitis se había tratado con éxito con una resolución completa confirmada por RM. El paciente fue dado de alta sin secuelas.

La ventriculitis por *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* es una complicación rara de la meningitis infantil. Sin embargo, es posible que se subdiagnostique si no se realiza una resonancia magnética para detectarla y que permita evitar así fallas en el tratamiento.

La ventriculitis generalmente se considera cuando la meningitis bacteriana muestra una respuesta deficiente a los antibióticos apropiados o cuando mediante imágenes cerebrales se diagnostica hidrocefalia. Sin embargo, si no hay una manifestación específica como en el presente caso, es difícil predecir su presencia. La resonancia magnética es más específica y más sensible que la TC para el diagnóstico.

La mayoría de los casos de meningitis por *S. bovis* en niños son causados por *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus*. Una revisión de la literatura en inglés reveló que solo 13 casos de meningitis infantil informados anteriormente se debieron a *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* y ningún caso se complicó con ventriculitis. La presentación clínica y los hallazgos de los exámenes fueron similares a los causados por *Streptococcus agalactiae*. Siete de los 14 casos fueron de inicio precoz (<6 días de vida) y el paciente de mayor edad entre los casos de inicio tardío tenía 6 semanas de edad. Once de 14 casos tenían meningitis con bacteriemia concurrente. La mayoría de los aislamientos en la literatura eran sensibles a β -lactámicos y la mayoría de los casos fueron tratados con penicilina durante 14-16 días.

LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 4, N°3

Septiembre 2018

Epidemiology of an upsurge of invasive group A streptococcal infections in Ireland, 2012-2015

Meehan M^{1*}, Murchan S², Gavin P³, Drew RJ^{4,5,6}, Cunney R^{1,2,4}

1. Irish Meningitis and Sepsis Reference Laboratory, Temple Street Children's University Hospital, Dublin, Ireland.
2. Health Protection Surveillance Centre, Dublin, Ireland.
3. Department of Infectious Diseases, Temple Street Children's University Hospital and Our Lady's Children's Hospital, Dublin, Ireland.
4. Department of Clinical Microbiology, Temple Street Children's University Hospital, Dublin, Ireland.
5. Clinical Innovation Unit, Rotunda Hospital, Dublin, Ireland.
6. Department of Clinical Microbiology, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Ireland.

Streptococcus pyogenes (group A streptococcus; GAS) is a major human-restricted pathogen associated with 500,000 deaths annually worldwide. The epidemiology of an upsurge in invasive GAS (iGAS) infections in Ireland, 2012-2015 was investigated. Invasive isolates were compared to non-invasive isolates collected in the same period using the *emm* typing, disease manifestation, antimicrobial resistance and superantigen gene profiling. Clinical data of notified iGAS was obtained from the national infectious disease information system. Bacteremia was the most common clinical presentation (75%) followed by focus without bacteremia (19%) and necrotizing fasciitis (7%). Streptococcal toxic shock syndrome occurred in 19% of presentations.

The main invasive *emm* types in rank order were *emm1*, *emm3*, *emm28*, *emm12* and *emm89* whereas *emm4*, *emm28*, *emm3*, *emm12*, *emm89* and *emm1* predominated in non-invasive infections. Invasive *emm1* and *emm3* showed annual fluctuations (15–48% and 4–37%, respectively) and predominated in most clinical presentations of iGAS.

The chromosomally-encoded superantigen genes *speG* (88%) and *smeZ* (95%) were the most widespread whereas *speM* and *speL* genes were the least frequent (4.4%). The *speJ* gene though chromosomally encoded was variable in distribution. The *speA*, *speG* and *speJ* genes were associated with invasive isolates ($p < 0.0001$) and *speC*, *speI* and *ssa* were common in non-invasive isolates ($p < 0.0001$).

All isolates were susceptible to penicillin and vancomycin. There was 4.3% erythromycin and 5.6% tetracycline resistance. The main resistant types were *emm11*, *emm28* and *emm77*. Cyclic increases in *emm1* and *emm3* occurred during the iGAS upsurge. Continued surveillance of GAS is therefore essential given the epidemiological changes that occur in a short time period.

LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 4, N°3

Septiembre 2018

Epidemiología de un aumento de infecciones invasivas por estreptococos Grupo A en Irlanda, 2012-2015.

Streptococcus pyogenes (estreptococo del grupo A; GAS) es un importante patógeno restringido a humanos, asociado con 500.000 muertes anuales en todo el mundo. Se investigó la epidemiología de un aumento en las infecciones invasivas por GAS (iGAS) en Irlanda, entre 2012 y 2015. Los aislamientos invasivos se compararon con los no invasivos recuperados en el mismo período, en base a la tipificación del gen *emm*, manifestación clínica, resistencia a los antimicrobianos y perfil de superantígenos. Los datos clínicos de iGAS notificados se obtuvieron del sistema nacional de información de enfermedades infecciosas. La bacteriemia fue la presentación clínica más frecuente (75%) seguida de bacteriemia sin foco (19%) y fascitis necrotizante (7%). El síndrome de *shock* tóxico estreptocócico ocurrió en el 19% de las presentaciones.

Los principales tipos de *emm* en enfermedad invasiva fueron *emm1*, *emm3*, *emm28*, *emm12* y *emm89* mientras que *emm4*, *emm28*, *emm3*, *emm12*, *emm89* y *emm1* predominaron en las infecciones no invasivas. *emm1* y *emm3* mostraron fluctuaciones anuales (15-48% y 4-37%, respectivamente) y predominaron en la mayoría de las presentaciones clínicas de iGAS.

Los genes de superantígenos codificados por cromosomas *speG* (88%) y *smeZ* (95%) fueron los más frecuentes, mientras que los genes *speM* y *speL* fueron los menos frecuentes (4,4%). El gen *speJ*, codificado cromosómicamente, mostró una distribución variable. Los genes *speA*, *speG* y *speJ* se asociaron con aislamientos invasivos ($p < 0,0001$), mientras que *speC*, *speI* y *ssa* fueron comunes en aislamientos no invasivos ($p < 0,0001$).

Todos los aislamientos fueron sensibles a penicilina y vancomicina. Hubo 4,3% de resistencia a eritromicina y 5,6% a tetraciclina. En los aislamientos resistentes los principales tipos *emm* fueron *emm11*, *emm28* y *emm77*. Durante el aumento de iGAS ocurrieron incrementos cíclicos de *emm1* y *emm3*. La vigilancia continua de GAS es esencial dados los cambios epidemiológicos que ocurren en cortos períodos de tiempo.

LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 4, N°3

Septiembre 2018

4th International Workshop on *Streptococcus suis*

June 3rd and 4th, 2019, Montréal, Canada.

You will find the information in the following website: <https://www.strepsuisworkshop.com/> including the registration forms.

In an effort to attract participants from different countries there will be no registration fees. Coffee breaks and lunches will be included with your registration.

The meeting will take place in the heart of downtown Montréal, one of the most exciting cities in North America, with an exquisite French accent.

Please note that the Formula 1 Grand Prix du Canada will take place at the Notre-Dame Island, Montreal, at the end of the same week (<https://www.gpcanada.ca/en/>), so you can already book your tickets!!! You will have access to the Gilles Villeneuve circuit from downtown Montreal simply by metro.

Marcelo Gottschalk and Mariela Segura