

LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 6, N°4

December 2020

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

VonSpecht, Martha

Lopardo, Horacio

LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 6, N°4

December 2020

Outcomes of β -hemolytic streptococcal necrotizing skin and soft-tissue infections and the impact of clindamycin resistance.

Horn DL¹, Roberts EA², Shen J², Chan JD³, Bulger EM⁴, Weiss NS⁵, Lynch JB³, Bryson-Cahn C^{3,a}, Robinson BRH^{4,a}

1. Department of Surgery, University of Washington, Seattle, Washington, USA.
2. University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington, USA
3. Department of Medicine, Divisions of Allergy & Infectious Diseases, University of Washington, Seattle, Washington, USA.
4. Division of Trauma and Critical Care, Department of Surgery, University of Washington, Harborview Medical Center, Seattle, Washington, USA.
5. Department of Epidemiology, University of Washington, Seattle, Washington, USA

Correspondence: D. L. Horn, University of Washington Medical Center, 1959 NE Pacific St, Box 356410, Seattle, WA 98195 (darahorn@uw.edu).

Clinical Infectious Diseases, 2020; DOI: 10.1093/cid/ciaa976

β -hemolytic streptococci [not only *Streptococcus pyogenes*(GAS)] are among the main causal agents of necrotizing soft-tissue infections (NSTI). During the 90's it was found that clindamycin (CLI) administration may improve outcomes in patients with severe soft-tissue infections, especially those complicated with a toxic shock syndrome. CLI resistance is growing worldwide (not in GAS, at least in Argentina) and it will be useful to know how this resistance modifies the outcome of severe NSTI.

Between 2015 and 2018, 445 adult patients with NSTI assisted in only one referral center were studied and 85% had surgical wound cultures within 48 hours of admission. There were 120 β -hemolytic streptococcal isolates identified among 118 patients. Twenty-five patients (21%) had β -hemolytic streptococci. Among those with available susceptibility data (n=93), 31% (n=29) were found to have a CLI-resistant β -hemolytic streptococci. CLI resistance was recorded in 26% of GAS (19 of 73), 50% of *Streptococcus agalactiae* (GBS) isolates (9 of 18), and 67% of *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* isolates (SDSE) (2 of 3). Resistance was constitutive in 33% of resistant isolates (10 of 30; 2 of 19 GAS, 8 of 9 GBS, and 0 of 2 SDSE). The presence of β -hemolytic streptococci was associated with greater risk of amputation. This association did not differ depending on whether the β -hemolytic streptococci were part of a monomicrobial or polymicrobial infection. In a multivariate analysis, CLI resistance was associated with 86% greater risk of amputation than in patients with CLI-susceptible β -hemolytic streptococci, but no appreciably altered risk of early STSS or death was observed. The overall mortality rate was 15% in that study cohort. No differences in mortality rate were observed based on the presence or absence of β hemolytic streptococci.

Concluding, β -hemolytic streptococci are highly prevalent in NSTIs and, in the studied population, CLI resistance was more common than previously described. Greater risk of limb loss among patients with β -hemolytic streptococci—particularly CLI-resistant strains—was observed. Antimicrobial susceptibility testing and choosing the adequate antibiotic therapy may collaborate with the surgical management to maximize the potential for the involved limbs salvage.

Evolución de las infecciones necrotizantes de piel y tejidos blandos debidas a estreptococos β -hemolíticos y el impacto de la resistencia a clindamicina

Los estreptococos β -hemolíticos [no sólo *Streptococcus pyogenes* (GAS)] se encuentran entre los principales agentes causales de las infecciones necrotizantes de tejidos blandos (INTB). Durante la década de los noventa se descubrió que la administración de clindamicina (CLI) podía mejorar los resultados en pacientes con infecciones graves de tejidos blandos, especialmente aquellos complicados con un síndrome de *shock* tóxico. La resistencia a la CLI está creciendo en todo el mundo (no en los GAS, al menos en la Argentina) y sería útil conocer cómo esta resistencia podría modificar la evolución de los pacientes con INTB graves.

Entre 2015 y 2018, se estudiaron 445 pacientes adultos con INTB asistidos en un solo centro de referencia y al 85% se les había practicado cultivos de sus heridas por cirugía dentro de las 48 horas posteriores al ingreso. Se identificaron 120 aislados de estreptococos β -hemolíticos entre 118 pacientes. Veinticinco pacientes (21%) tenían estreptococos β -hemolíticos. Entre aquellos con datos de sensibilidad (n=93), se encontró que el 31% (n=29) tenían estreptococos β -hemolíticos resistentes a la CLI. Se registró resistencia a este antibiótico en el 26% de los GAS (19 de 73), en el 50% de los aislados de *Streptococcus agalactiae* (GBS) (9 de 18) y en el 67% de los de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) (2 de 3). La resistencia fue constitutiva en el 33% de los aislamientos resistentes (10 de 30; 2 de 19 GAS, 8 de 9 GBS y 0 de 2 SDSE). La presencia de estreptococos β -hemolíticos se asoció con un mayor riesgo de amputación. Esta asociación no dependió de si los estreptococos β -hemolíticos eran parte de una infección monomicrobiana o polimicrobiana. En el análisis multivariado, la resistencia a la CLI se asoció con un 86% más de riesgo de amputación que en pacientes con estreptococos β -hemolíticos sensibles, pero sin un riesgo apreciablemente alterado de síndrome de shock tóxico (STSS) precoz o muerte. La tasa de mortalidad global fue del 15% en esa cohorte y no se observaron diferencias en función de la presencia o ausencia de estreptococos β hemolíticos.

En conclusión, los estreptococos β -hemolíticos son altamente prevalentes en las NSTI y, en la población estudiada, la resistencia a la CLI fue más común de lo que se describió previamente. Se observó un mayor riesgo de pérdida de extremidades entre los pacientes con estreptococos β -hemolíticos, en particular cuando los aislados eran resistentes a la CLI. Las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos y la elección de la terapia antibiótica adecuada pueden colaborar con el tratamiento quirúrgico para maximizar el potencial de recuperación de las extremidades involucradas.

LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 6, N°4

December 2020

***Streptococcus pneumoniae* Serotype 12F-CC4846 and Invasive Pneumococcal Disease after Introduction of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, Japan, 2015–2017.**

Nakano S¹, Fujisawa T², Ito Y³, Chang B⁴, Matsumura Y¹, Yamamoto M¹, Suga S², Ohnishi M⁴, Nagao M¹.

1. Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan
2. National Hospital Organization Mie National Hospital, Tsu, Japan
3. Nagoya City University Graduate School of Medical Science, Nagoya, Japan
4. National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan

Emerging Infectious Diseases. 2020; 26 (11): 2660-8.

An increase in serotype 12F was detected by a nationwide surveillance study of pneumococcal disease in children conducted in Japan during 2012–2017 to monitor the prevalence of different serotypes, sequence types (STs), and antimicrobial susceptibilities. The number of invasive pneumococcal disease cases attributable to serotype 12F increased from 4.4% in 2015 to 24.6% in 2017 after 13-valent PCV was introduced. Serotype 12F became the most prevalent serotype isolated from patients with invasive pneumococcal disease in 2017 in Japan. The authors performed a whole-genome sequencing–based molecular analysis to clarify the associated genomic characteristics and their dynamics.

Among the serotype 12F isolates recovered 2 STs were identified: ST4846 (n = 59), which was the major ST, and ST6945 (n = 16), which was a double-locus variant of ST4846.

To investigate whether these 2 STs had the same ancestor, authors compared their genetic characteristics by whole-genome sequencing. According to the STs and the finding that both ST4846 and ST6945 isolates belonged to GPSC334, these isolates appear to be closely related.

Penicillin MICs for all serotype 12F isolates were <0.25 µg/mL. Penicillin MICs were ≤0.06 µg/mL in 16/59 ST4846 isolates and in 15/16 ST6945 isolates. Of the 74 serotype 12F isolates, 69 were susceptible to cefotaxime, 71 were erythromycin resistant and all the isolates were susceptible to meropenem and levofloxacin.

Tn6002, one of the most common Tn916-like ICE (*Integrative conjugative element*) with *tetM* gene was detected in all serotype 12F isolates tested.

The rapid spread and high prevalence of serotype 12F-CC4846 in Japan after the introduction of PCV13 vaccine appeared to be mainly caused by this strain. In addition, the phylogeographic analysis suggested the route of transmission of this strain, which mainly involved spread from the Kanto region to other local regions. The Kanto region has 7 prefectures, including Tokyo, the capital of Japan, which contains ≈35% of the population of the country and is thus the most populated of all regions in Japan.

***Streptococcus pneumoniae* serotipo 12F-CC4846 y enfermedad neumocócica invasiva después de la introducción de la vacuna conjugada antineumocócica 13-valente en Japón, 2015–2017.**

Mediante la vigilancia nacional de la enfermedad neumocócica en niños realizada en el Japón durante 2012-2017 para monitorear la prevalencia de diferentes serotipos, tipos de secuencia (ST) y sensibilidad a los antimicrobianos, se detectó un aumento del serotipo 12F. El número de casos de enfermedad neumocócica invasiva atribuibles al serotipo 12F aumentó de 4,4% en 2015 a 24,6% en 2017 después de la introducción de la vacuna PCV 13-valente. El serotipo 12F se convirtió en el serotipo más prevalente aislado de pacientes con enfermedad neumocócica invasiva en el Japón durante 2017. Los autores realizaron un estudio molecular basado en la secuenciación del genoma completo para conocer las características genómicas asociadas y su dinámica.

Entre los aislados del serotipo 12F recuperados se identificaron 2 ST: ST4846 (n=59), que es el ST principal, y ST6945 (n=16), una variante de doble *locus* de ST4846.

Para investigar si estos 2 ST tenían el mismo ancestro, compararon sus características genéticas mediante la secuenciación del genoma completo. Según los ST y el hallazgo de que tanto los aislados ST4846 como ST6945 pertenecían al GPSC334, éstos parecen estar estrechamente relacionados.

La CIM de penicilina para todos los neumococos del serotipo 12F fue <0,25 µg/ml. La CIM de penicilina fue ≤0,06 µg/mL en 16/59 aislados de ST4846 y en 15/16 aislados de ST6945. De los 74 aislados del serotipo 12F, 69 fueron sensibles a cefotaxima, 71 resistentes a eritromicina y todos fueron sensibles a meropenem y levofloxacina.

En todos los neumococos del serotipo 12F analizados se detectó el Tn6002, uno de los ICE (*Integrative conjugative element*) similares a Tn916 más comunes, con el gen *tetM*.

La rápida propagación y la alta prevalencia del serotipo 12F-CC4846 en el Japón después de la introducción de la vacuna PCV13 parece deberse principalmente a dicha cepa. Además, el análisis filogeográfico sugirió que la ruta de transmisión de dicha cepa involucró principalmente la propagación desde la región de Kanto a otras regiones locales. La región de Kanto tiene 7 prefecturas, incluida Tokio, la capital de Japón, que contiene aproximadamente el 35% de la población del país y, por lo tanto, es la más poblada de todas las regiones del Japón.

***Granulicatella adiacens* and *Abiotrophia defectiva* native vertebral osteomyelitis: three cases and literature review of clinical characteristics and treatment approach.**

Puzzolante C¹, Cuomo G¹, Meschiari M¹, Bedini A¹, Bonazza A¹, Venturelli C², Sarti M³, Mussini C^{1,4}

1. Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Infectious Disease Clinic, Modena, Italy

2. Clinical Microbiology, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Modena, Italy

LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 6, N°4

December 2020

3. Clinical Microbiology, Ospedale Civile di Baggiovara, Modena, Italy

4. University of Modena and Reggio Emilia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Infectious Disease Clinic, Modena, Italy

Correspondence: cinzia.puzzolante@gmail.com

Case Rep Infect Dis. 2019 May 6; 2019: 5038563.

Granulicatella adiacens, *Abiotrophia defectiva*, and *Granulicatella elegans* are part of the normal oropharyngeal, gastrointestinal, and urogenital microflora but might also act as opportunistic pathogens. They are a rare cause of infective endocarditis (IE), account for 5–16% of all streptococcal IE cases. They are also an even less common, but increasingly recognized cause of osteoarticular infections. In this work, two cases of *G. adiacens* and one case of *A. defectiva* native vertebral osteomyelitis (NVO) occurring in the institution between January 2008 and December 2018 are described. A review of all cases of NVO due to these organisms described in the medical literature was also conducted for the same period of time.

The most relevant characteristics presented were: patients predominantly males (78.5%) with a median age of 50.5 years, 57.1% of the patients presented identifiable risk factors for NVO such as injecting drug use, IE, degenerative spinal disease, and diabetes mellitus.

All patients reported back pain and 64.3% of the cases had fever. 78.6% of the cases were associated with bacteremia, meanwhile, concurrent IE occurred only in a subgroup of these patients (36.4%). Only 14.3% of the cases required surgery and, in general, clinical cure was achieved.

In four studies focused to antimicrobial resistance, it was observed that 34 to 39% of the *G. adiacens* strains were susceptible to penicillin, 22 to 47% for ceftriaxone, and 3 to 83% for cefepime. *A. defectiva* strains resulted less susceptible to penicillin (range 10.8-24%) but more susceptible to ceftriaxone (range 92-100%). Both species, *G. adiacens* and *A. defectiva*, were fully susceptible to vancomycin, clindamycin, meropenem, and levofloxacin.

In conclusion, *Granulicatella* and *Abiotrophia* species are a rare but increasingly more recognized cause of native vertebral osteomyelitis and can occur in the absence of IE and isolation of blood from the causative organism is frequent in this context. Considering their reduced susceptibility to penicillins and cephalosporins, a glycopeptide may represent a valid empirical therapeutic option. Levofloxacin and clindamycin may represent a good option for the oral switch. On average a six week treatment seems to be appropriate.

Osteomielitis vertebral nativa por *Granulicatella adiacens* y *Abiotrophia defectiva*: informe de tres casos y revisión de la literatura de las características clínicas y enfoque del tratamiento.

Granulicatella adiacens, *Abiotrophia defectiva* y *Granulicatella elegans* son parte de la microbiota habitual orofaríngea, gastrointestinal y urogenital pero también pueden actuar como patógenos oportunistas. Son una causa poco común de endocarditis infecciosa (EI),

LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 6, N°4

December 2020

dentro de las cuales, son responsables del 5 al 16% de todos los casos de EI estreptocócica. Asimismo, son una causa aún menos común, pero cada vez más reconocida de infecciones osteoarticulares.

En este trabajo se describen dos casos de *G. adiacens* y un caso de *A. defectiva* asociados a osteomielitis vertebral nativa (OVN) que se produjeron en la institución entre enero de 2008 y diciembre de 2018. También se realizó una revisión de todos los casos de OVN debidos a estos microorganismos para el mismo período.

Entre las características más relevantes se pueden citar: los pacientes fueron predominantemente varones (78,5%) con una mediana de edad de 50,5 años. El 57,1% presentó factores de riesgo identificables para la OVN, como el uso de drogas inyectables, EI, enfermedad degenerativa espinal y diabetes mellitus. Todos los pacientes informaron dolor en la columna y el 64,3% presentó fiebre. El 78,6% de los casos se asoció con bacteriemia, mientras tanto, la EI concurrente solo se manifestó en un subgrupo de estos pacientes (36,4%). Sólo el 14,3% de los casos requirió cirugía y, en general, se logró la curación clínica.

En cuatro trabajos focalizados en la resistencia a los antibióticos, se observó que entre el 34 y el 39% de los aislados de *G. adiacens* presentaban sensibilidad a la penicilina, entre el 22 y el 47% a ceftriaxona y entre el 3 y el 83% a cefepima. Las cepas de *A. defectiva* eran menos sensibles a la penicilina (rango 10,8-24%) pero más sensibles a ceftriaxona (rango 92-100%). Ambas especies, *G. adiacens* y *A. defectiva*, fueron totalmente sensibles a vancomicina, clindamicina, meropenem, y levofloxacina.

En conclusión, OVN por *Granulicatella* spp y *Abiotrophia* spp es rara pero se describen cada vez más casos y pueden ocurrir en ausencia de EI. El aislamiento de sangre del microorganismo causal es frecuente en este contexto. Considerando que presentan sensibilidad reducida a penicilinas y cefalosporinas, los glucopéptidos pueden representar una opción terapéutica empírica válida. Levofloxacina y clindamicina pueden ser alternativas para pasaje a la vía oral. En promedio, parece ser apropiado un tratamiento de seis semanas.