

LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 6, N°3

September 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°3

September 2020

Emergence of ceftriaxone resistance during a case of pneumococcal meningitis with fatal evolution.

Mizrahi A^{1,2}, Marvaud JC², Pilmis B^{2,3}, Nguyen Van JC¹, Couzigou C³, Bruel C⁴, Engrand N⁵, Le Monnier A^{1,2}, Lambert T^{1,2}

1. Laboratoire de Microbiologie Clinique, Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph, Paris, France.
2. EA 4043 Unité Bactéries Pathogènes et Santé, Université Paris-Saclay, Université Paris-Sud, Paris, France.
3. Equipe Mobile de Microbiologie Clinique, Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph, Paris, France.
4. Réanimation Polyvalente, Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph, Paris, France
5. Réanimation NeuroChirurgicale, Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Paris, France.

Antimicrob Agents Chemother 64:e01958-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.01958-19>.

In this article, the authors describe and discuss a case of *S. pneumoniae* meningitis. In a second part, an expert clinician provides a commentary on the case.

It is a case of *S. pneumoniae* meningitis in a 62-year-old man who developed resistance to ceftriaxone during treatment, leading to delayed brain injury from vasculitis and resulting in death. The patient was admitted to the hospital emergency room for meningoencephalitis. Days before his hospitalization he had been diagnosed with diabetes mellitus and acute otitis media, for which was treated with eardrops containing ciprofloxacin and corticosteroids. After two days he developed pneumococcal meningitis.

After lumbar puncture and blood culture collection he received ceftriaxone (3g) and dexamethasone and was admitted to the Intensive Care Unit. *S. pneumoniae* was isolated in both samples and was resistant to penicillin G (MIC, 2 mg /L), amoxicillin (MIC, 2 mg/L), and cefixime (MIC, 16 mg/L) and had reduced susceptibility to cefotaxime and ceftriaxone (MIC 0.75 mg/L). The authors decided to keep the ceftriaxone dose at 3 g intravenously due to the favorable clinical response and because the baseline serum ceftriaxone level was markedly high (154 mg/L, which normalized on day 6, with a serum level of 47.2 mg/L).

LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 6, N°3

September 2020

Hasburn comments that despite this high level, it is important to mention that the initial inhibitory ratio (the relationship between the level of ceftriaxone in the CSF and the MIC of the isolate) was low and it recommends having a level between 10 and 20 to achieve maximum bactericidal activity in the CSF (Hasburn). CSF levels of ceftriaxone were 2.2 mg/liter, 6 mg/liter, and 7.6 mg/liter at days 1, 4, and 9, respectively.

After an initial improvement, neurological deterioration occurred due to vasculitis. Ten days after the isolation of the first strain, *S. pneumoniae* was recovered in ventricular puncture fluid showing a MIC to third generation cephalosporins (3GC) of 2 mg/L. In this strain it was detected a mutation in the penicillin binding protein 2X (PBP2X) which was also associated with a simultaneous decrease in the penicillin MIC from 2 mg/L to 0.2 mg/L. On day 10, antibiotic therapy was modified to intravenous cefotaxime at 16 g/day plus rifampicin 1.2 g/day with intrathecal vancomycin (50 mg). The patient died on day 17. Authors ruled out coinfection by two different strains since the isolates (day 1 and day 10) were serotype 14 and multilocus sequencing type (MLST) 557.

Hasburn points out that treatment guidelines advocate the use of high-dose oral amoxicillin to treat acute otitis media, perhaps this would have prevented the progression to meningitis. Furthermore, he comments that it is possible that the low inhibitory index allowed the strain to persist for 10 days in the CSF and acquire the mutation in PBP2x; the ultimate cause of death in this patient was generalized vasculitis in the setting of late brain injury that has recently been associated with the use of a short course of dexamethasone. On the other hand, although some of the recommendations of the meningitis guidelines are based on animal models and the opinion of experts, compliance with them in this patient could have prevented the appearance of pneumococcal resistance and adverse clinical evolution. It would be important to know if the patient received the pneumococcal vaccine, considering that serotype 14 is included in the formulations.

Emergencia de resistencia a ceftriaxona durante un caso de meningitis neumocócica con evolución fatal.

En este artículo, los autores describen y discuten un caso de meningitis por *S. pneumoniae*. En una segunda parte, un médico experto discute y comenta el caso.

Se trata de un caso de meningitis por *S. pneumoniae* en un paciente masculino de 62 años que desarrolló resistencia a la ceftriaxona durante el tratamiento, lo que provocó una lesión cerebral tardía por vasculitis y resultó en la muerte. El paciente ingresó en urgencias del

LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 6, N°3

September 2020

hospital por un cuadro de meningoencefalitis. Días antes de su internación se le había diagnosticado diabetes mellitus y otitis media aguda por lo que fue tratado con gotas óticas con ciprofloxacina y corticoides. Después de dos días evolucionó a meningitis neumocócica.

Al ingreso, recibió ceftriaxona (3g) y dexametasona luego de la punción lumbar y recolección de hemocultivos e ingresó en la UCI. En ambas muestras se aisló *S. pneumoniae* resistente a penicilina G (CIM, 2 mg/L), amoxicilina (CIM, 2 mg/L) y cefixima (CIM, 16 mg/L), con sensibilidad reducida a cefotaxima y ceftriaxona (CIM 0,75 mg/L). Los autores decidieron mantener la dosis de ceftriaxona en 3 g por vía intravenosa por la respuesta clínica favorable y porque el nivel inicial de ceftriaxona en suero era marcadamente alto (154 mg/L, que se normalizó el día 6, con un nivel sérico de 47,2 mg/L).

Hasburn comentó que a pesar del alto nivel sérico del antibiótico, es importante mencionar que el cociente inhibitorio inicial (relación entre el nivel de ceftriaxona en el LCR y la CIM del neumococo) era bajo y se recomienda lograr un nivel entre 10 y 20 para obtener la máxima actividad bactericida en el LCR. Las concentraciones de ceftriaxona en LCR en los días 1, 4 y 9 respectivamente fueron de 2,2 mg/L, 6 mg/L y 7,6 mg/L.

Después de una mejoría inicial, se produjo un deterioro neurológico debido a la vasculitis. Diez días después del aislamiento de la primera cepa, en una muestra de líquido de punción ventricular, se recuperó un aislado de *S. pneumoniae* que presentaba una CIM de cefalosporinas de tercera generación (3GC) de 2 mg/L. En este aislamiento se detectó una mutación en la proteína de unión a penicilina 2X (PBP2X) la que también se asoció a una disminución simultánea de la CIM de penicilina de 2 mg/L a 0,2 mg/L. El día 10, se modificó la terapia con antibióticos a cefotaxima intravenosa a 16 g/día más rifampicina a 1,2 g/día con vancomicina intratecal (50 mg). El paciente falleció el día 17. Se descartó una coinfección por dos cepas diferentes ya que los aislamientos (día 1 y día 10) fueron serotipo 14 y por secuenciación multilocus (MLST), del tipo 557.

Hasburn destacó que las guías de tratamiento recomiendan el uso de amoxicilina oral en dosis altas para tratar la otitis media aguda; quizás esto hubiera prevenido la evolución a meningitis. Además, comentó que es posible que el bajo cociente inhibitorio pudiera haber permitido que la cepa persistiera durante 10 días en el LCR y adquiriera la mutación en PBP2x; la causa última de muerte en este paciente fue la vasculitis generalizada en el contexto de una lesión cerebral tardía que recientemente se ha asociado con el uso de un ciclo corto de dexametasona. Por otra parte, si bien algunas de las recomendaciones de las guías de meningitis se basan en

LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 6, N°3

September 2020

modelos animales y la opinión de expertos, su cumplimiento en este paciente podría haber evitado la aparición de la resistencia y evolución clínica adversa.

Sería importante conocer si el paciente recibió la vacuna antineumocócica, considerando que el serotipo 14 está incluido en las formulaciones.

Hasbun R. Case commentary: delayed cerebral vasculitis associated with the development of ceftriaxone-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64:e02251-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.02251-19>.

Complications of otitis media and sinusitis caused by *Streptococcus anginosus* group organisms in children

McNeil JC¹, Dunn JJ², Kaplan SL¹, Vallejo JG¹

1. Department of Pediatrics, Section of Infectious Diseases.
2. Department of Pathology, Baylor College of Medicine and Texas Children's Hospital, Houston, Texas.

Pediatr Infect Dis J. 2020 Feb; 39(2):108-13.

Otitis media and sinusitis combined account for up to 60% of outpatient pediatric visits for which antibiotics are prescribed. While the vast majority of such infections are minor, a small subset may be associated with severe infectious complications, including intracranial infections, osteomyelitis, intraorbital infections or mastoiditis.

The *Streptococcus anginosus* group (SAG), which includes *S. anginosus*, *S. intermedius* and *S. constellatus*, has been frequently isolated as part of the common microbiota of the oral cavity or the gastrointestinal tract. They are seldom implicated in complicated sinusitis or otitis media. From 2011 to 2018, 95 cases of pediatric patients with SAG-positive (1) either otitis media or sinusitis and (2) Pott's puffy tumor (n: 15.8%), orbital abscesses (n: 20%), mastoiditis (n: 13.6%), epidural abscesses (n: 32%), subdural empyema (n: 17.9%), brain parenchymal abscesses (n: 5.6%) or dural enhancement by imaging, were included. The median age of patients was 11.4 years, and 75.8% were previously healthy. *S. intermedius* was most commonly isolated (80%) followed by *S. constellatus* (12.6%) and *S. anginosus* (7.4%). Half of

LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 6, N°3

September 2020

cases were polymicrobial. Among polymicrobial cases, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, *Prevotella* spp. and *Peptostreptococcus* spp. were most frequently isolated. All patients underwent surgical intervention and 8.4% of patients experienced persistent neurologic deficits. A significant increase in disease incidence during the study period was observed. Complications of otitis media and sinusitis caused by SAG are associated with substantial morbidity and the overall proportion of them also increased at this center. The precise reason for this temporal trend is unclear.

Complicaciones de otitis media y sinusitis causadas por microorganismos del grupo *Streptococcus anginosus* en niños

La otitis media y la sinusitis combinadas representan hasta el 60% de las visitas pediátricas ambulatorias para las que se recetan antibióticos. Si bien la gran mayoría de estas infecciones son leves, un pequeño grupo de ellas pueden estar asociadas con complicaciones infecciosas graves, como infecciones intracraneales, osteomielitis, infecciones intraorbitales o mastoiditis. Los estreptococos del grupo *Streptococcus anginosus* (EGA), que incluyen a las especies *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*, se han aislado con frecuencia como parte de la microbiota común de la cavidad oral o del tracto gastrointestinal. Raramente están implicados en complicaciones de sinusitis o de otitis media. De 2011 a 2018, se incluyeron 95 casos de pacientes pediátricos con cultivos positivos para EGA de (1) otitis media o sinusitis y (2) tumor edematoso de Pott (n: 15,8%), abscesos orbitarios (n: 20%), mastoiditis (n: 13,6%), abscesos epidurales (n: 32%), empiema subdural (n: 17,9%), abscesos del parénquima cerebral (n: 5,6%) o compromiso dural por imágenes. La mediana de edad de los pacientes fue de 11,4 años, y el 75,8% eran niños previamente sanos. *S. intermedius* se aisló con mayor frecuencia (80%) seguido de *S. constellatus* (12,6%) y *S. anginosus* (7,4%). La mitad de los casos fueron polimicrobianos. Entre los casos polimicrobianos, *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, *Prevotella* spp. y *Peptostreptococcus* spp. fueron los microorganismos aislados con mayor frecuencia. Todos los pacientes fueron sometidos a intervención quirúrgica y el 8,4% de los pacientes experimentaron déficits neurológicos persistentes. Se observó un aumento significativo en la incidencia de estas infecciones durante el período de estudio. Las complicaciones de la otitis media y la sinusitis causadas por EGA están asociadas con una morbilidad sustancial y la proporción general de ellas también aumentó en este centro. La razón precisa de esta tendencia temporal aún no está clara.

LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 6, N°3

September 2020

Genetic relatedness among *Streptococcus agalactiae* isolated from cattle, fish, and humans

Boonyayatra S¹, Wongsathein D¹, Tharavichitkul P²

1. Department of Food Animal Clinic, Faculty of Veterinary Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand.

2. Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand.

Foodborne Pathog Dis. 2020 Feb;17(2):137-143.

Streptococcus agalactiae or group B streptococci (GBS) is a well-recognized pathogen for many animal species and humans. In this study, an attempt was made to establish the genetic relatedness of GBS strains isolated from humans and animals (cattle and fish). Twenty seven GBS from Chiang Mai, Thailand were included in the study, being 17 isolated from milk of bovine with mastitis (all type Ia), 5 from internal organs of infected tilapia (freshwater fish)(all type III) and 5 from septicemia human patients [type III (n=2), type Ia (n=1), type II (n=1), and type V (n=1)]. Capsular gene typing, pulsed-field gel electrophoresis (PFGE), and multilocus sequence typing (MLST) techniques have been performed. Results revealed that GBS with capsular type Ia and ST103 were observed from all bovine isolates (17/17) and one human isolate of the same serotype (1/5). GBS with capsular type III and ST283 were detected among isolates from fish (5/5) and from humans (2/5). Two PFGE clusters containing isolates from mixed origins were demonstrated: one cluster of five fish and one human isolate, and another cluster of one bovine and one human isolate. ST283 is a zoonotic pathogen that was related to the consumption of freshwater fish causing foodborne outbreaks in Thailand, in the past. Even though human and animal GBS are distinct populations, as suggested in previous studies, others demonstrated genetic relationships among them, as in the present study. In conclusion, the genetic relationship among GAS isolated from humans and animal origins in Thailand was evident.

This study has some limitations that should be remarked: (1) only a few isolates from a limited geographic area were included, and (2) Human cases have not sufficiently described to let us know if they were foodborne infections.

LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 6, N°3

September 2020

Relación genética entre *Streptococcus agalactiae* aislados de ganado, peces y humanos

Streptococcus agalactiae o estreptococos del grupo B (GBS) es un patógeno bien reconocido para el hombre y muchas especies de animales. En este estudio se intentó establecer la relación genética de GBS aislados de humanos y animales (ganado y peces). Se incluyeron en el estudio 27 GBS de Chiang Mai, Tailandia. Diecisiete fueron aislados de leche de bovinos con mastitis (todos del tipo Ia), 5 de órganos internos de tilapias infectadas (peces de agua dulce) (todos del tipo III) y 5 de seres humanos con septicemia [tipo III (n = 2), tipo Ia (n = 1), tipo II (n = 1) y tipo V (n = 1)]. Se realizaron técnicas de tipificación de genes capsulares, electroforesis en campos pulsados (PFGE) y *multilocus sequence typing* (MLST). Los resultados revelaron que se observaron GBS con tipo capsular Ia y ST103 en todos los aislados bovinos (17/17) y en uno humano (1/5). Se detectaron GBS con tipo capsular III y ST283 en aislados de peces (5/5) y de humanos (2/5). Se demostraron dos grupos de PFGE que contenían aislamientos de orígenes mixtos: un grupo de cinco peces y un aislado humano, y otro grupo de un aislado bovino y uno humano. ST283 es un patógeno zoonótico que se relacionó con el consumo de pescados de agua dulce causando brotes transmitidos por alimentos en Tailandia en el pasado. Aunque los GBS humanos y animales son poblaciones distintas, como se sugirió en estudios anteriores, otros demostraron relaciones genéticas entre ellos, como en el presente estudio. En conclusión, fue evidente la relación genética entre los GAS aislados de humanos y de origen animal. Este estudio presenta algunas limitaciones que deben destacarse: (1) Solo se estudiaron algunos aislados de un área geográfica limitada (2) Los casos humanos no se han descrito suficientemente para permitir conocer si se trataba de infecciones transmitidas por alimentos.