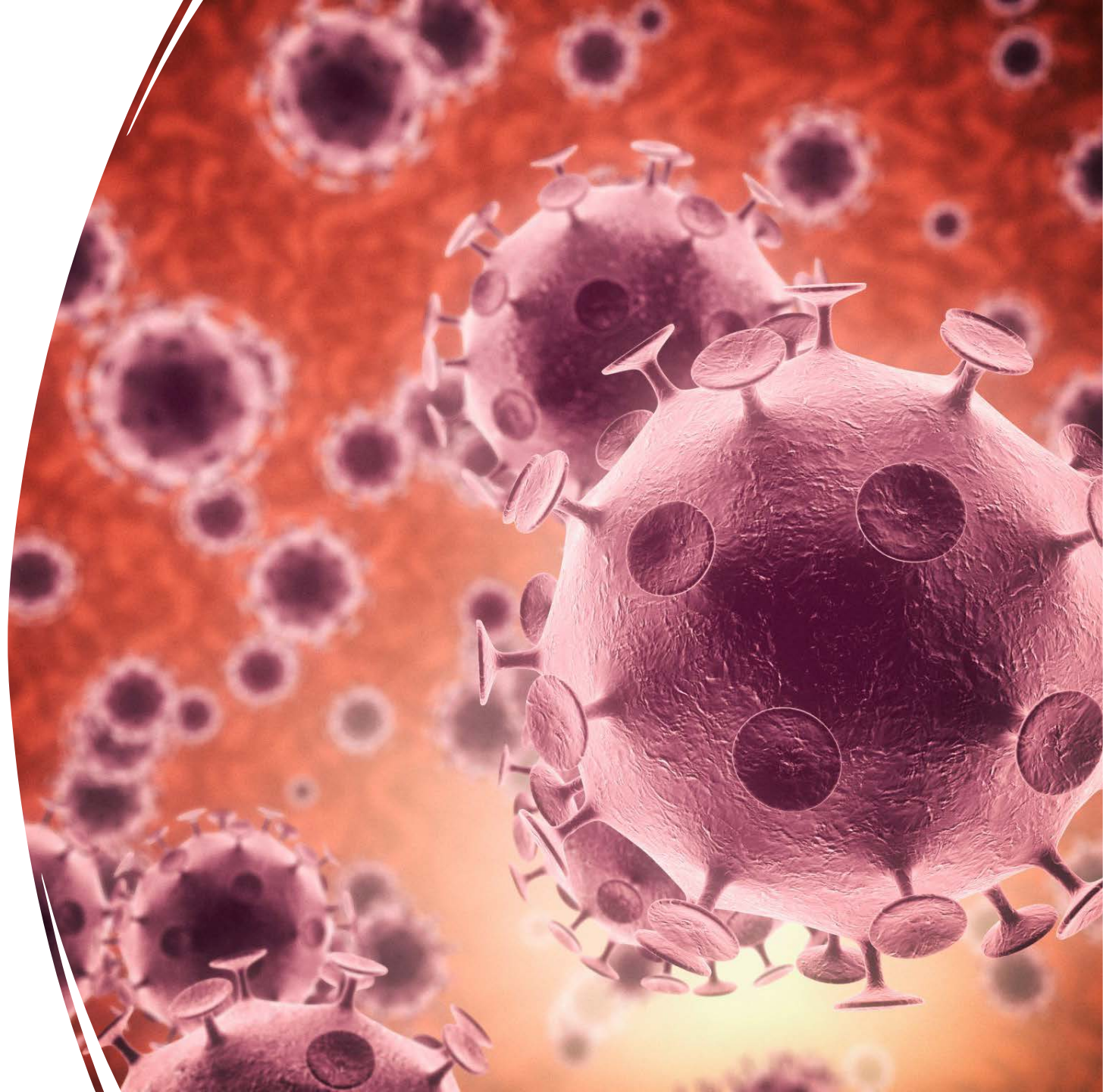


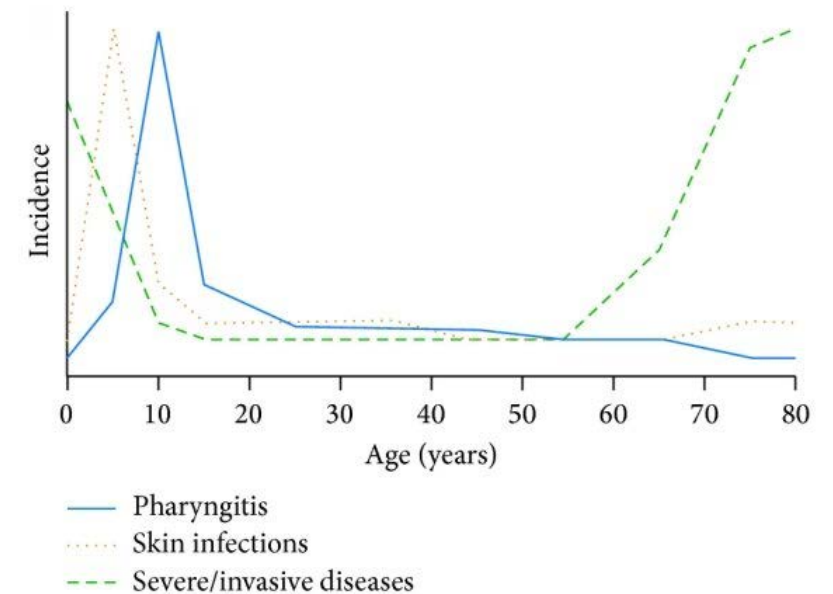
Infecțiile invazive cu Streptococ de grup A în perioada post-pandemică

Irina Magdalena Dumitru

Universitatea Ovidius din Constanța, Spitalul Clinic
de Boli Infecțioase Constanța, Academia Oamenilor
de Știință din România



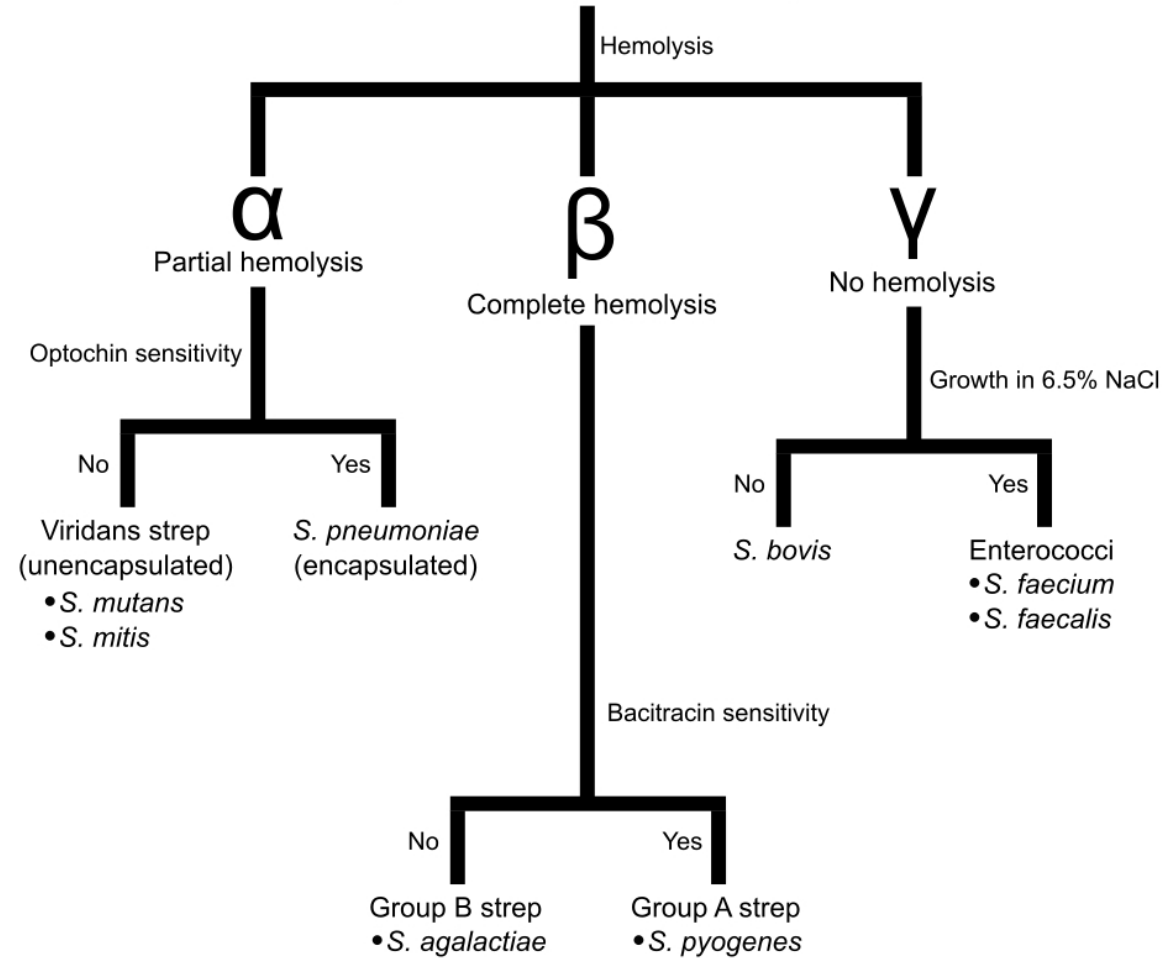
- Datele preliminare din 2023
 - indică un număr mare de infecții severe cauzate de streptococul de grup A
 - a atins un nivel maxim în ultimii 20 de ani.
 - au fost mai notabile la adulți, în special la cei cu **vârsta de 65 de ani sau mai mult**.
- Infecțiile mai puțin severe sunt, de asemenea, la niveluri ridicate, așa cum se observă de obicei din decembrie 2022 până în aprilie 2023.



Streptococcus



Gram positive cocci in chains, catalase negative



© Lineage

Moises Dominguez

<https://www.cdc.gov/groupastrep/current-activity.html>

Infecții severe:

- **Scarlatina**: Se prezintă cu erupție cutanată, durere în gât și febră
- **Bacteremia**: Infecții ale fluxului sanguin
- **Sindromul șocului toxic**: afectează mai multe organe.
- Inflamația articulațiilor și a inimii (febră reumatică)
- Fasciita necrozantă: o afecțiune rară, dar gravă.



Infecția sistemică cu Streptococcus grup A (GAS) se poate manifesta în diferite moduri, de la ușoară la severă.



Infecții ușoare:

- Celulita: afectează țesuturile adânci sub piele.
- Erizipel: afectează straturile superioare ale pielii.
- Impetigo: Se caracterizează prin răni și vezicule în apropierea gurii, nasului, brațelor sau picioarelor.
- Faringita: Streptococul gât: o infecție specifică în gât și amigdale.

Înainte de pandemia COVID-19, infecțiile cu streptococ de grup A mai puțin severe (de exemplu, faringita streptococică, scarlatina) erau frecvente.

- Numărul a atins de obicei vârful în fiecare an în lunile de iarnă și primăvară.

În timpul, pandemiei COVID-19 au existat un număr scăzut de aceste infecții în toate grupele de vârstă în timpul pandemiei.

- s-a datorat probabil măsurilor de prevenire a răspandirii bolii (masca)

Post Pandemia COVID-19 infecțiile cu streptococ de grup A au revenit la niveluri similare sau mai mari decât cele observate în anii pre-pandemiei.

- Factori de RISC
 - **Infecțiile virale**, cum ar fi gripa, COVID-9 sau varicela, pot crește riscul de a obține o infecție invazivă cu streptococ de grup A.
 - **Condițiile medicale** care pot crește riscul de a obține o infecție invazivă cu streptococ de grup A includ:
 - Cancer
 - Boală cronică de inimă, rinichi sau plămâni
 - Diabet
 - Imunodepresia (HIV)
 - Persoane cu vârsta de 65 de ani sau mai mult
 - Utilizatori de droguri IV

RESEARCH

Open Access



Invasive group A streptococcal infections requiring admission to ICU: a nationwide, multicenter, retrospective study (ISTRE study)

Arthur Orieux^{1*}, Renaud Prevel^{1,2}, Margot Dumery¹, Jean-Baptiste Lascarrou³, Noémie Zucman⁴, Florian Reizine⁵, Pierre Fillatre⁶, Charles Detollenaere⁷, Cédric Darreau⁸, Nadiejda Antier⁹, Mélanie Saint-Léger¹⁰, Guillaume Schnell¹¹, Béatrice La Combe¹², Charlotte Guesdon¹³, Franklin Bruna¹⁴, Antoine Guillon¹⁵, Caroline Varillon¹⁶, Olivier Lesieur¹⁷, Hubert Grand¹⁸, Benjamin Bertrand¹⁹, Shidasp Siami²⁰, Pierre Oudeville²¹, Céline Besnard²², Romain Persichini²³, Pierrick Bauduin²⁴, Martial Thyrault²⁵, ...

- ≥ 18 ani
- internat UTI
- infecție confirmată cu iGAS pentru 3 perioade de 6 luni (1 oct-31 mar):
 - 2 perioade înainte (2018–2019 și 2019–2020)
 - 1 perioadă după (2022–2023) pandemia de COVID-19.

- Studiu retrospectiv multicentric în 37 UTI din Franța.

- iGAS confirmate
- izolarea GAS din sânge, LCR, lichid articular, lichid pleural, peritoneal lichid, țesut, urină, intraoperator.

222 pacienti

- rata infecției cu iGAS a fost de **205** și **949**/100.000 ICU internari, respectiv ($p < 0,001$)

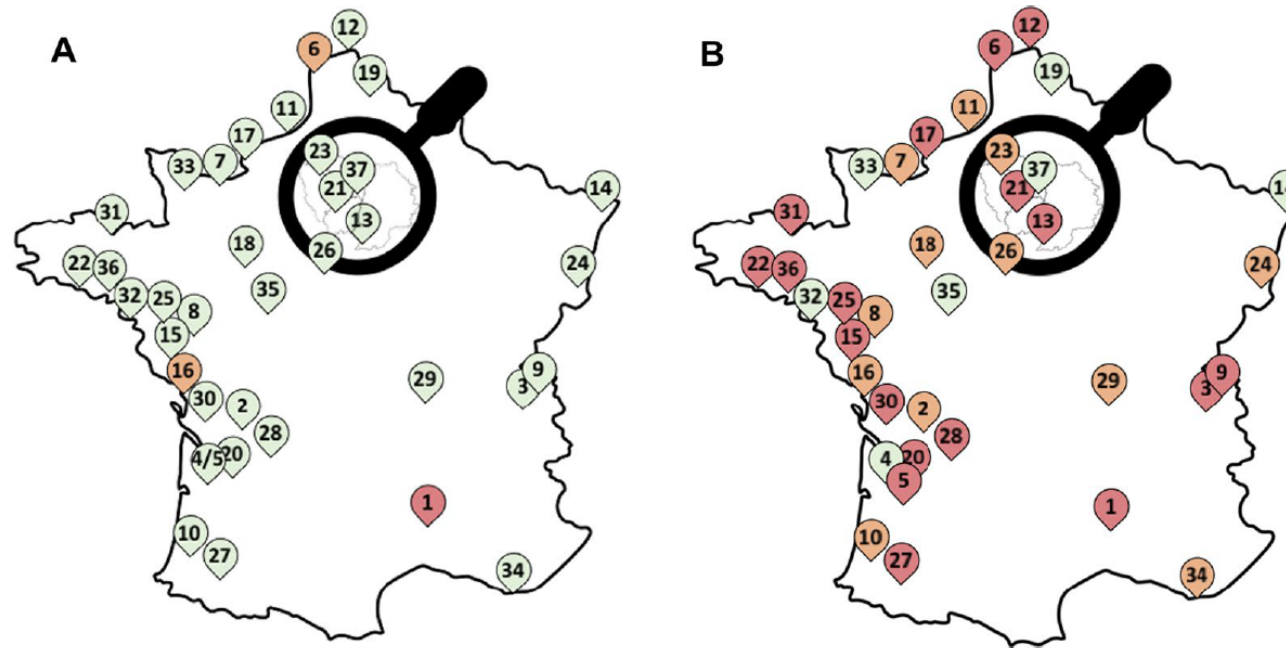


Fig. 1 iGAS infections case rate in metropolitan's ICUs before and after COVID-19. Case rate > 1000: red, Case rate 500–1000: orange, Case rate < 500: green. **A** Before COVID-19 (October 2018 to March 2019 and October 2019 to March 2020). **B** After COVID-19 (October 2022 to March 2023)

Baseline characteristics	All patients (n = 222)	Before COVID-19 (n = 73)	After COVID-19 (n = 149)	p value
Male, n (%)	128 (58%)	41 (59%)	87 (58%)	0.753
Age (years), median (IQR)	61 (43–70)	62 (49–70)	60 (42–69)	0.265
BMI (kg/m ²), median (IQR)	26 (22.9–30.9)	26 (23.3–32.3)	25.9 (22.9–30.5)	0.643
Hypertension, n (%)	80 (36%)	35 (48%)	45 (30%)	0.010
Diabetes, n (%)	40 (18%)	16 (22%)	24 (13%)	0.290
Coronary disease, n (%)	23 (10%)	13 (18%)	10 (7%)	0.011
Immunosuppression, n (%)	16 (7%)	7 (10%)	9 (6%)	0.337
Asthma, n (%)	18 (8%)	5 (7%)	13 (8%)	0.631
COPD, n (%)	13 (6%)	11 (15%)	2 (1%)	<0.001
Chronic kidney disease, n (%)	14 (6%)	9 (12%)	5 (3%)	0.003
Stroke, n (%)	10 (5%)	3 (4%)	7 (5%)	0.843
Active tobacco use, n (%)	51 (23%)	22 (30%)	29 (19%)	0.076
Alcohol use disorders, n (%)	33 (15%)	17 (23%)	16 (11%)	0.014
STSS with renal manifestations, n (%)	119 (54%)	33 (45%)	86 (58%)	
STSS with liver manifestations, n (%)	88 (40%)	20 (27%)	68 (46%)	
STSS with ARDS, n (%)	79 (36%)	15 (21%)	64 (43%)	
STSS with soft tissue necrosis, n (%)	75 (34%)	22 (30%)	53 (36%)	
STSS with coagulopathy manifestations, n (%)	75 (34%)	11 (15%)	64 (43%)	
Acute kidney injury, n (%)	155 (70%)	47 (64%)	108 (76%)	

<i>Monotherapy, n (%)</i>	64 (29%)	30 (41%)	34 (23%)	0.005
<i>Double therapy, n (%)</i>	131 (59%)	38 (52%)	93 (62%)	0.140
<i>Triple therapy, n (%)</i>	26 (12%)	5 (7%)	21 (14%)	0.115
Clindamycin use, <i>n (%)</i>	124 (56%)	30 (44%)	94 (63%)	0.001
Linezolid use, <i>n (%)</i>	34 (15%)	6 (6%)	28 (19%)	0.040
Intravenous immunoglobulin use, <i>n (%)</i>	17 (8%)	2 (3%)	15 (10%)	0.054

Outcome of iGAS infections

ICU length of stay (days), <i>median (IQR)</i>	7 (4–16)	6 (4–16)	8 (4–16)	0.278
Hospitalization length of stay (days), <i>median (IQR)</i>	22 (11–35)	23 (9–37)	22(13–34)	0.711
ICU death, <i>n (%)</i>	43 (19%)	10 (14%)	33 (22%)	0.135
Deaths at day 90, <i>n (%)</i>	46 (21%)	13 (18%)	33 (22%)	0.820
<i>Time from ICU admission to death (days), median (IQR)</i>	2 (0–7)	1 (1–3)	2 (1–13)	0.540

Statistical significance ($p < 0.05$)

ECMO extracorporeal membrane oxygenation, ICU intensive care unit, iGAS invasive group A streptococcal, IQR interquartile range

Table 3 Factors associated with ICU mortality for iGAS infections

Variables	Multivariate analysis		
	OR	CI95%	<i>p</i> value
Diabetes	3.92	1.42–10.79	0.008
Immunosuppression	4.02	1.03–15.59	0.044
STSS	5.75	1.71–19.22	0.005
Invasive mechanical ventilation	6.08	1.71–21.60	0.005
Acute kidney injury	4.85	1.05–22.42	0.043

Pathogenesis, epidemiology and control of Group A *Streptococcus* infection

[Stephan Brouwer](#),^{1,2,3} [Tania Rivera-Hernandez](#),⁴ [Bodie F. Curren](#),^{1,2} [Nichaela Harbison-Price](#),^{1,2,3}

[David M. P. De Oliveira](#),^{1,2,3} [Magnus G. Jespersen](#),⁵ [Mark R. Davies](#),⁵ and [Mark J. Walker](#)^{✉1,2,3}

► [Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#) [PMC Disclaimer](#)

- Identificarea unor noi Factori de virulenta
- Raspunsul gazdei la SST (MAIT cells)
- Rezistenta la antibiotice

Factori de virulenta

- 1. **Factorii de virulență legați de suprafață**
 - Proteinele M (220 de genotipuri emm)**
 - efecte imuno-modulatoare
 - confera rezistență împotriva răspunsurilor imune innăscute și adaptive
- 2. **Factorii de virulență secretați**
 - Proteazele sunt folosite pentru a tăia și neutraliza moleculele semnalizatoare cheie ale sistemului imunitar
 - două proteaze**
 - proteinază** a peretelui celular *Streptococcus pyogenes* (SpyCEP) și
 - peptidaza** C5a (ScpA) care taie chemokin

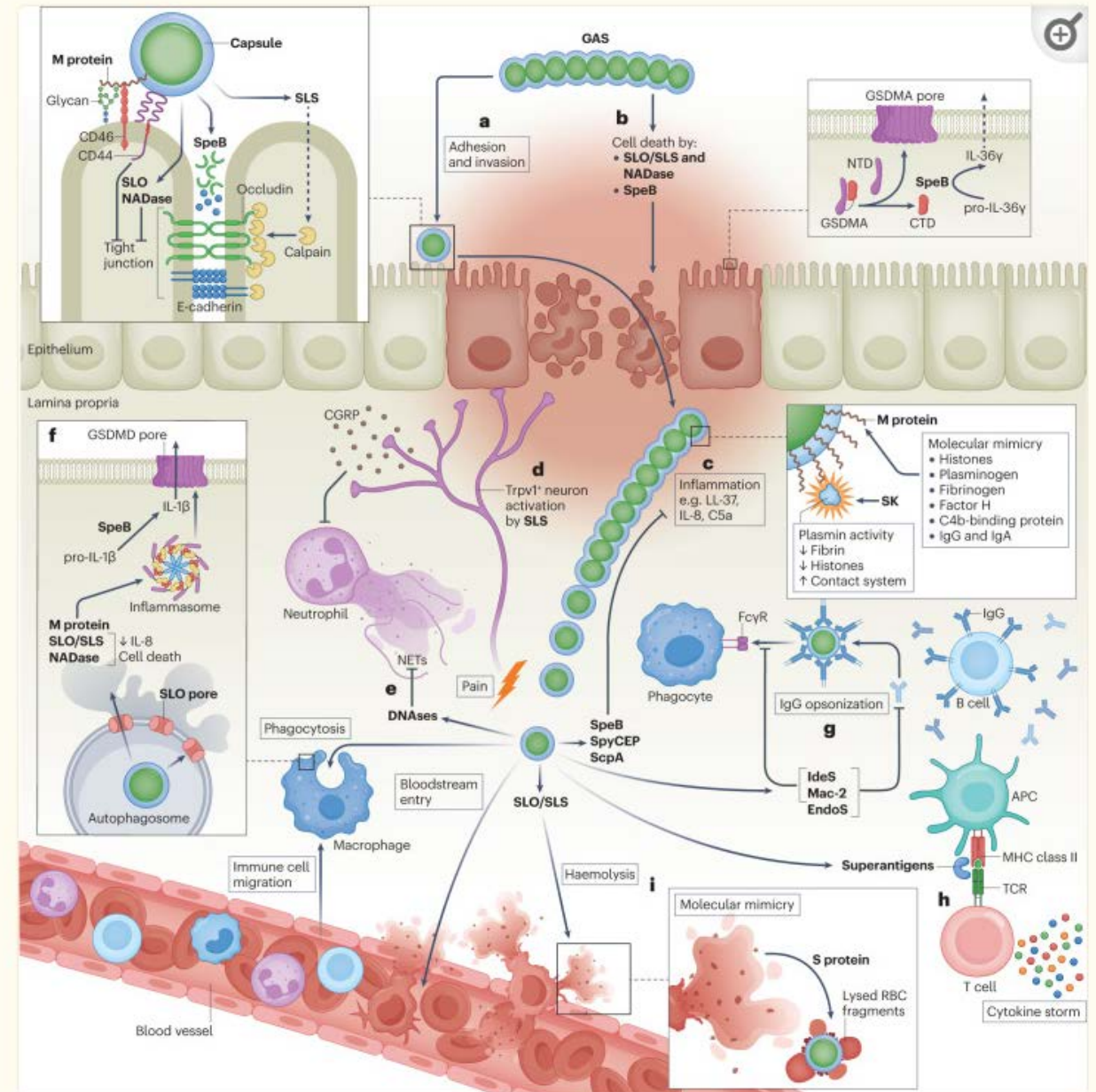


Fig. 1

GAS virulence factors and their roles in cell adhesion, invasion and immune evasion.

Raspunsul gazdei la SST

- creșterea nivelului de IFN γ , IL-6, CXCL10 și IL-1Ra peste nivelul de bază (furtuna de citokine)
- **celulele MAIT (mucosal-associated invariant T cell)**
 - sunt activate la pacienții cu SST,
 - au fost identificate ca si contributory principali la furtuna de citokine
- MAIT ocupă un rol patologic central în alte boli autoimune (spondilita anchilozantă, bolile inflamatorii intestinale).
- terapiile care afectează selectiv activitatea celulelor MAIT ar putea avea o aplicabilitate largă ca tratamente pentru SST

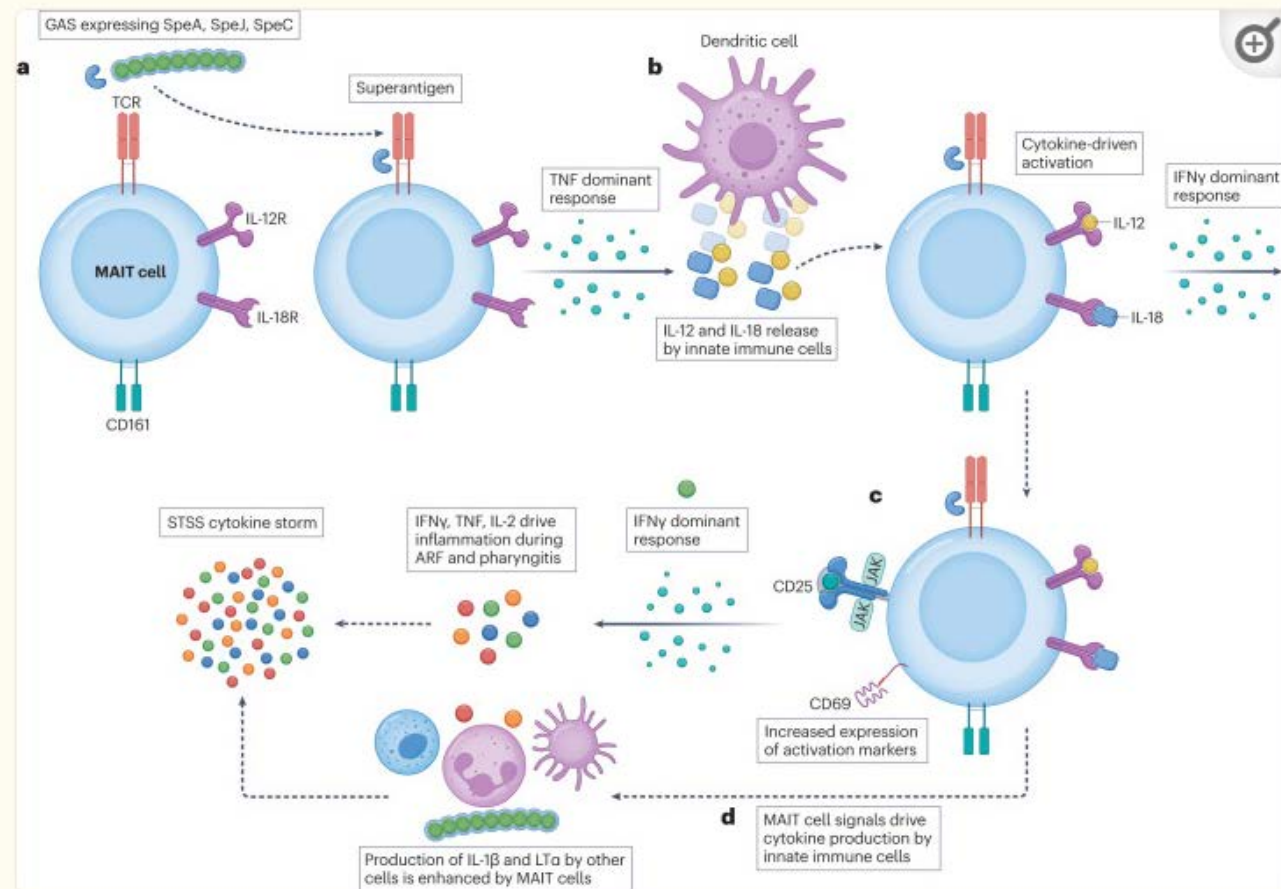
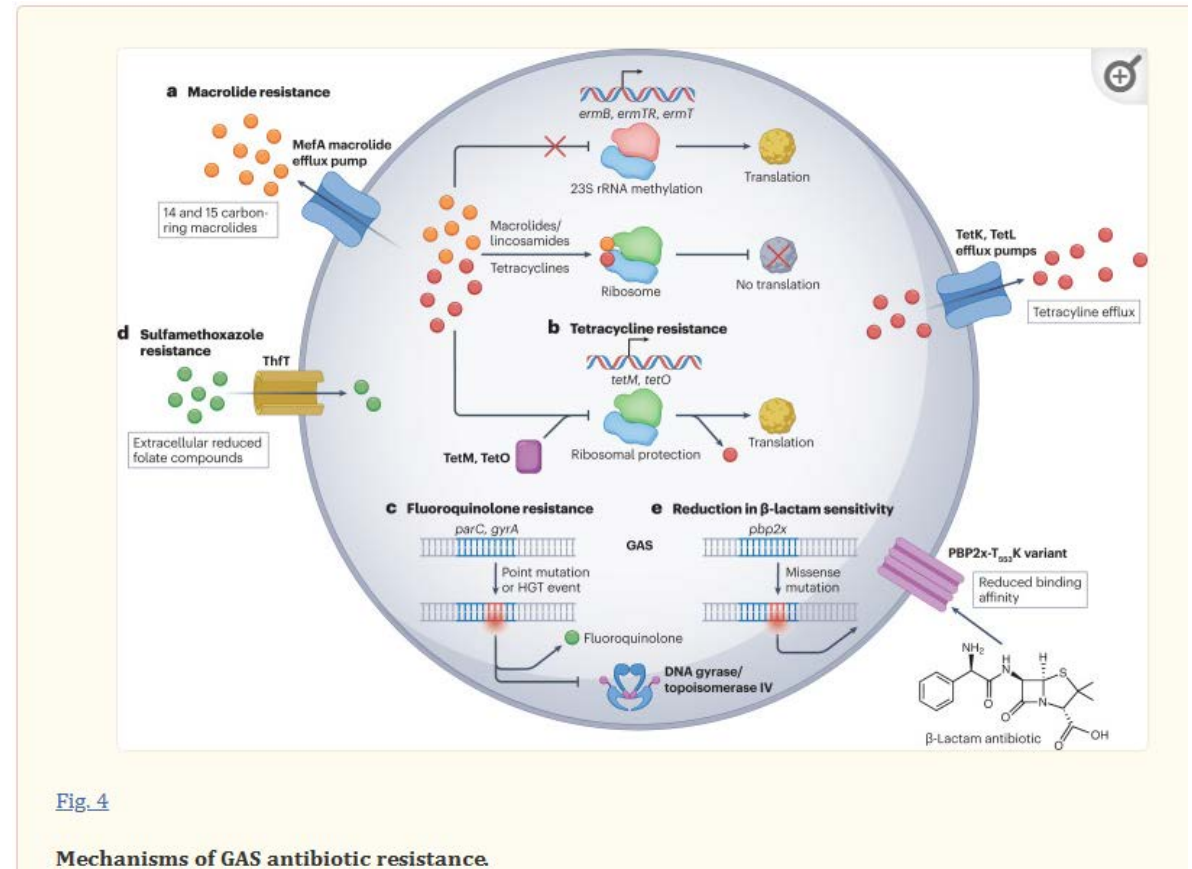


Fig. 2

Overview of pathogenic mechanisms of MAIT cell activation during GAS infection.

Cresterea rezistentei la antibiotice

- Rezistenta la macrolide
 - pompa de eflux
- Rezistenta la tetraciline
 - genele de protecție ribozomală tetM și tetO
- Rezistenta la fluorochinolone
 - mutațiile topoisomazei IV ParC-S79A
- Rezistenta la sulfametoxazol
 - mutația enzimelor țintă FolP și Dyr,
- Reducerea sensibilitatii la Beta-lactamine

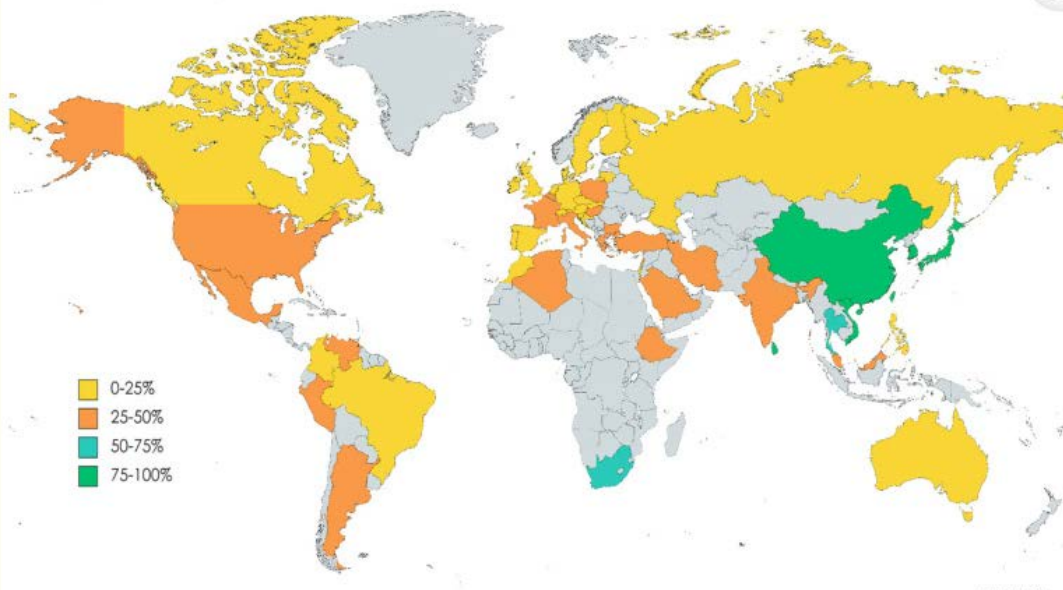




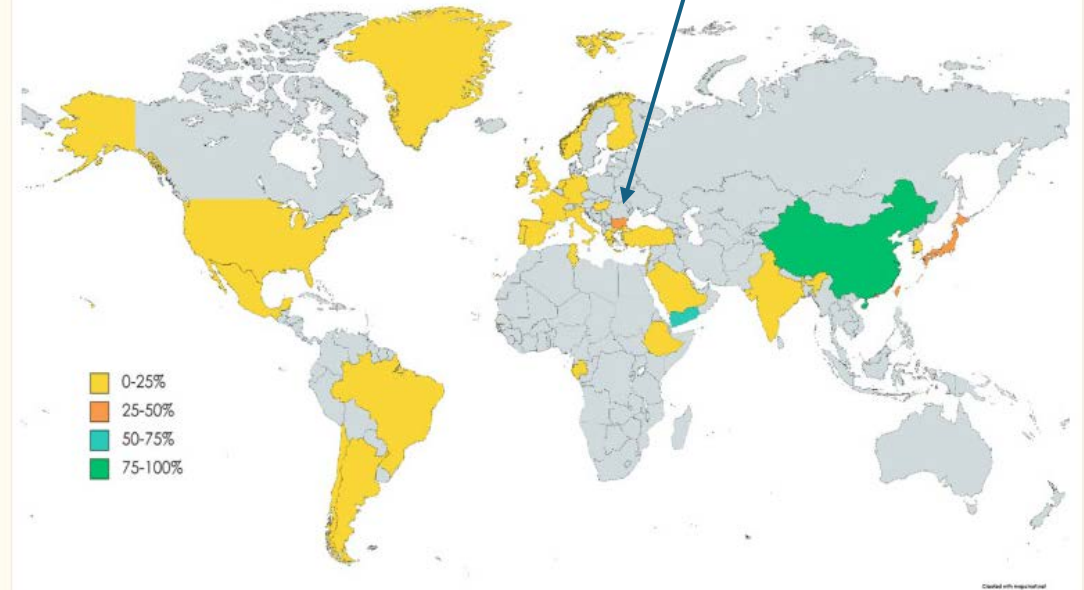
An Overview of Macrolide Resistance in Streptococci: Prevalence, Mobile Elements and Dynamics

Dàmaris Berbel,^{1,2} Aida González-Díaz,^{1,2} Guillem López de Egea,^{1,2} Jordi Càmarà,^{1,2} and Carmen Ardanuy^{1,2,3,*}

[A] *Streptococcus pneumoniae*



[B] *Streptococcus pyogenes*



Reducerea sensibilitatii la Beta-lactamine

În speciile de streptococi, rezistența la penicilină este mediată în primul rând de **mutații în proteinele de legare a penicilinei** (PBPs), site-ul țintă pentru antibioticele β -lactamice.

Deși rezistența la penicilină pentru Streptococul beta-hemolitic de grup A (GAS) **încă nu a fost documentată**, o epidemie comunitară de GAS în Seattle (Washington, SUA) a condus la identificarea a două mutații emm43.4 GAS asociate cu o **susceptibilitate de opt ori mai redusă la ampicilină și amoxicilină**.

- Trei studii independente ulterioare, autorii au examinat secvențele genomice ale a 7.025, 9.667 și respectiv 13.727 de izolări GAS.
- **În primul studiu**, 137 din 7.025 de tulpini GAS au fost identificate ca având mutații non-sinonime în 36 de codoni ai pbp2x.
- **În al doilea studiu**, 84 din 9.667 de tulpini purtau variații de aminoacizi ale PBP2x asociate cu toleranța la valori subclinice ale MIC pentru penicilină.
- **În al treilea studiu**, care a examinat izolările invazive de GAS în Statele Unite între 2015 și 2021, 388 de variante PBP2x au prezentat valori crescute ale MIC pentru β -lactamice,
 - varianta emm43.3/PBP2x-T553K descrisă anterior a fost prezentă în două izolate și a prezentat cel mai ridicat MIC pentru ampicilină.
 - a identificat prezența substituției T553K în PBP2x în GAS emm43.4, sugerând producerea unui eveniment recent de selecție antimicrobiană.

- Mai mult, izolate mutante izogenice de GAS cu mutații în PBP2x (P601L) care conferă o susceptibilitate redusă la β -lactamice **nu prezintă modificări ale virulenței in vivo**, dar **demonstrează o creștere a virulenței in vitro**.
- Aceste rapoarte îngrijorătoare subliniază vigilența necesară în monitorizarea fenotipurilor de rezistență la β -lactamine în GAS.

Ce putem face?

- **Prophylaxis**

- Most people who are exposed to someone with a group A strep infection **should not receive prophylaxis**. However, **in some situations**, healthcare professionals may recommend prophylaxis for someone exposed to an invasive group A strep infection.
 - Invasive group A strep infections include pneumonia, necrotizing fasciitis, and streptococcal toxic shock syndrome.

- **Vaccination**

- There is currently no vaccine to prevent group A strep infections, although **several vaccines are in development**.

Concluzii

- Identificarea
 - **mecanismele de virulență GAS,**
 - noi **interacțiuni gazdă-patogen** (scindarea mecanismului proinflamator GSDMA de către proteaza GAS cisteină SpeB
 - noi perspective - rolul celulelor MAIT la pacienții cu STSS.
- Identificarea mutațiilor PBP2x de primă etapă în GAS care au condus la **non-susceptibilitatea la penicilină** la alte specii de streptococi este o îngrijorare considerabilă.
- **Dezvoltarea unui vaccin GAS sigur și eficient** pentru a reduce povara bolii GAS este o prioritate OMS
- Adoptarea pe scară largă a unui astfel de vaccin ar contribui mult la **reducerea poverii bolii GAS**, a cărei sumă este o cauză majoră a deceselor prin boli infecțioase la nivel mondial.

Va multumesc pentru atentie!

