

Un vecchio nuovo nemico: *Streptococcus pyogenes*

 **SITA**
Società Italiana di Terapia Antinfettiva
Antibatterica Antivirale Antifungina

14° CONGRESSO NAZIONALE
GENOVA | 21-22 novembre 2024



Dott.ssa Federica Portunato



Università degli Studi di Genova
Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL)
Genoa, Italy

Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy



Conflitti di interesse

Nessuno



Università degli Studi di Genova
Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL)
Genoa, Italy

Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy

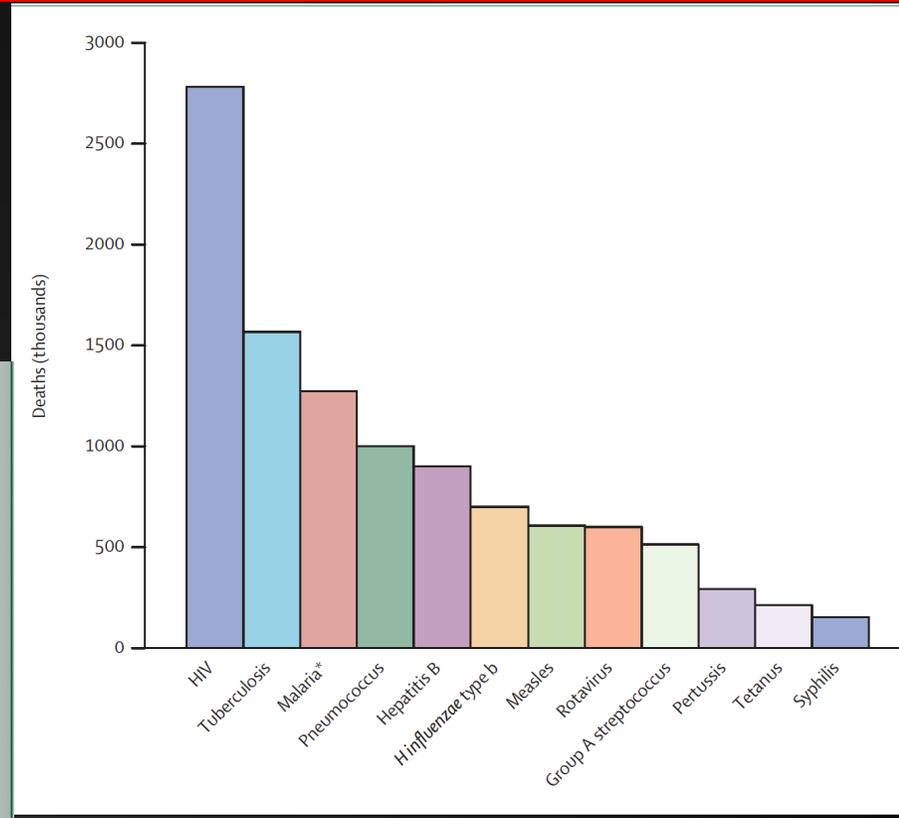


Epidemiologia

S. pyogenes: >700 mln di infezioni nel mondo, di cui 1.8 milioni di casi invasivi con più di 500.000 morti all'anno a livello mondiale.

Dati altamente sottostimati visto che la prevalenza di malattia è maggiore nei paesi a basso reddito dove la qualità dei dati è minore.

Disease	Number of existing cases	Number of new cases each year	Number of deaths each year
Severe GAS diseases			
Rheumatic heart disease	15.6 million	282 000*	233 000†
History of acute rheumatic fever without carditis, requiring secondary prophylaxis	1.88 million	188 000*	..
RHD-related infective endocarditis	..	34 000	8 000
RHD-related stroke	642 000	144 000	108 000
Acute post-streptococcal glomerulonephritis	‡	472 000	5 000
Invasive group A streptococcal diseases	..	663 000	163 000
Total severe cases	18.1 million	1.78 million	517 000
Superficial GAS diseases			
Pyoderma	111 million
Pharyngitis	..	616 million	..



Mortalità patogeno associata 2002



Epidemiologia

Increase in invasive group A streptococcal infection notifications, England, 2022

Increase in invasive group A streptococcal (*Streptococcus pyogenes*) infections (iGAS) in young children in the Netherlands, 2022

Dalla fine del 2022, UK, Irlanda, Svizzera, Olanda e Francia hanno riportato alla WHO un aumento dei casi di Streptococco invasivo gruppo A (iGAS) con un aumento significativo delle morti correlate

Dati UK hanno riportato che tra la settimana 37 e 46 del 2022 il numero di notifiche di scarlattina è stato di 4622 (vs 1294 in quel periodo nei 5 anni precedenti) e 509 notifiche di iGAS (vs 248 per quel periodo negli ultimi 5 anni)

- Aumento della circolazione più precoce dei virus respiratori con sovra-infezione da *S. pyogenes* successivo all'epidemia da SARS-CoV-2 (circolazione minore di GAS).
- «Debito immune» e aumento di ceppi GAS più virulenti, dovuto agli interventi non farmacologici usati durante la pandemia.



Epidemiologia

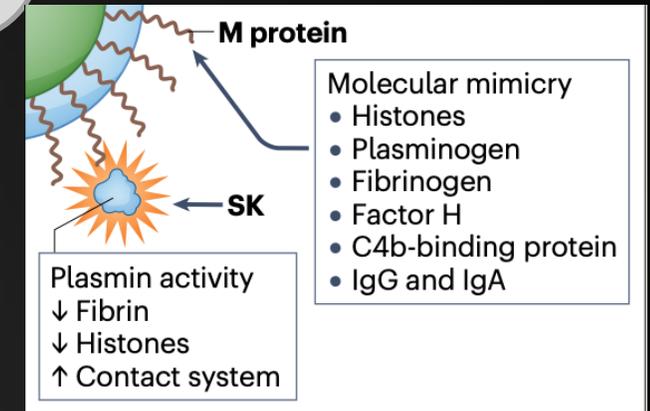
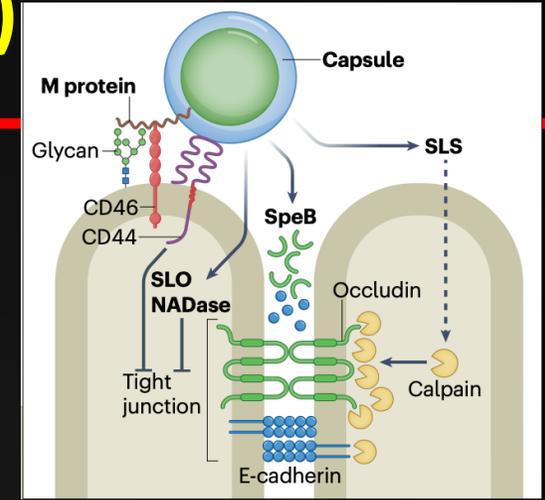
A differenza dei paesi ad alto reddito dove è stata dimostrato un netto aumento dell'incidenza dei casi con una prevalenza del clone ipervirulento M1 uk (*emm1*), tale aumento non è stato segnalato in Medio Oriente, Asia o Africa.

Il clone M1 avrebbe un tropismo preferenziale per pleura e polmoni e presenta un'augmentata espressione dell'esotossina *speA* rendendolo più virulento

Country	Patient age	Time period of surge cases	iGAS surge annualized incidence (per 100 000)	iGAS annualized incidence prepandemic (per 100 000)	% M1 in invasive isolates in 2022–2023
Sweden	≤18 y.o	January-December 2023	7.8	3.0 (2018)	39% (≤19 y.o)
United Kingdom	≤18 y.o	September 2022-May 2023	7.7	1.4 (2017–2018)	68% (<15 y.o) 60% (≥15 y.o)
Portugal	<18 y.o	September 2022-May 2023	7.1	1.6 (2018–2019)	55% (<18 y.o)
Denmark	<17 y.o	May 2022- May 2023	6.6	2.3 (mean incidence 2016–2019)	57% (all ages)
Spain ^a	≤16 y.o	December 2022	6.4	1.0 (2019)	53.9% (≤16 y.o)
Australia	<18 y.o	July-September 2022	5.2	3.7 (2018)	37% (<18 y.o)
Ireland	<18 y.o	May 2023	3.4	0.5 (2018)	52% (2023) 42% (2022) (all ages)
Netherlands ^b	≤18 y.o	January-December 2022	1.9	0.4 (2019)	58% (all ages)
Iceland	All ages	January-June 2023	11.9	4.4 (mean incidence 2000–2019)	64% (all ages)
Canada	All ages	January-December 2023 January-December 2022	11.5 (2023) 6.8 (2022)	8.6 (2018)	4.8% (all ages)
Belgium	All ages	January-August 2023	10.2	6.3 (2018)	73% (all ages)
Norway	All ages	March 2023-February 2024 March 2022-February 2023	10.0 (2023–2024) 4.5 (2022–2023)	4.3 (2018)	33% (all ages)
United States	All ages	January-December 2023 January-December 2022	Likely record high rates (2023) 8.2 (2022)	7.6 (2019) 4.8 (2015)	5.5% (2019–2021) (all ages)
New Zealand	All ages	January-December 2022	4.8	9.4 (2018)	1% (all ages)

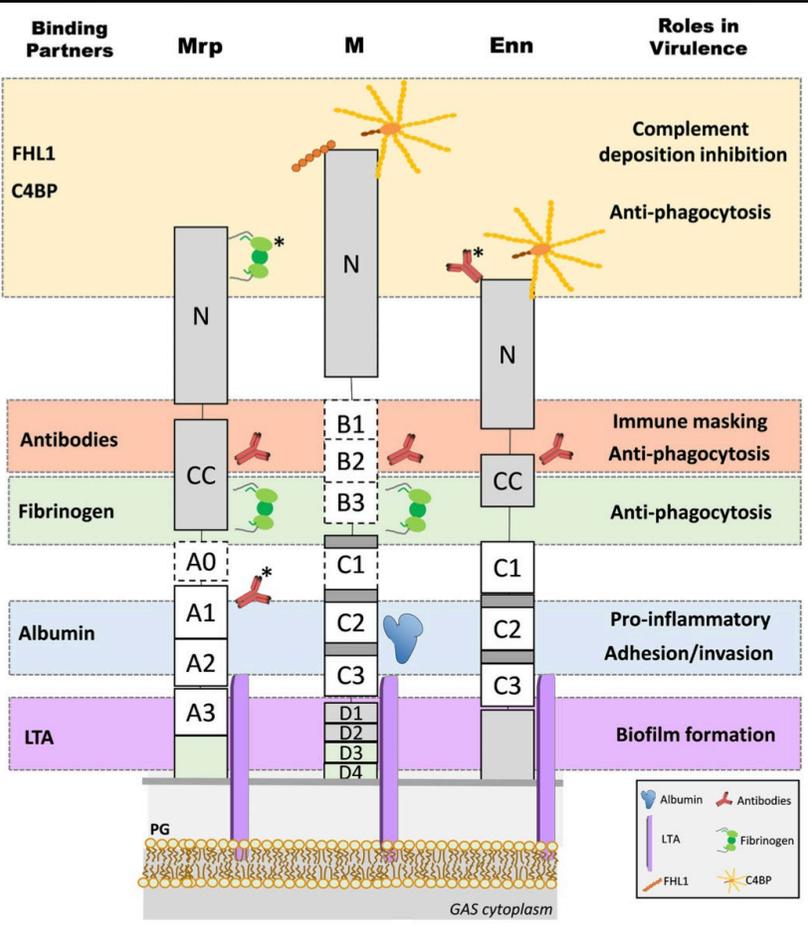


Tipizzazione Gene proteina M (emm)

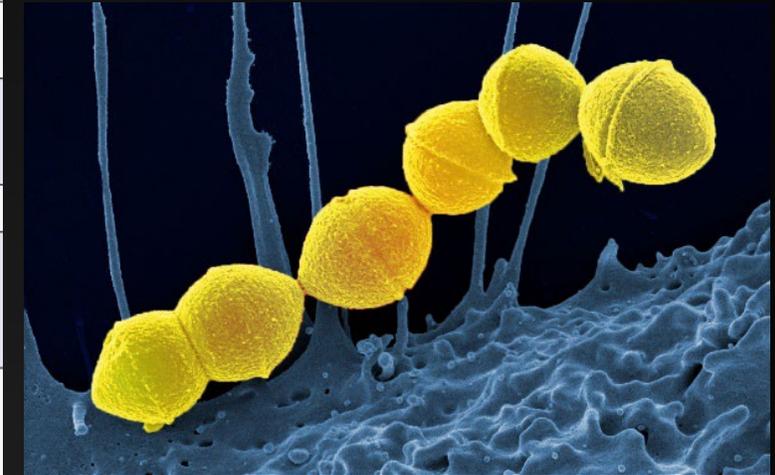


- Più di 220 ceppi (tipi di proteina M)
- Macromolecola filamentosa con struttura ad alfa elica ancorata alla membrana cellulare.
- Fattore immunomodulante con regione N terminale iper-variabile di circa 50aa che determina variabilità antigenica e impedisce fagocitosi
- Porzione prossimale contiene epitopi altamente conservati tra GAS, la porzione distale è ceppo specifica
- Contribuisce all'immuno-evasione inibendo il complemento
- Envelope di acido ialuronico (fattore di virulenza contro PMN)

- Gli anticorpi sviluppati contro la proteina M possono indurre autoimmunità e cross-reazione con il connettivo umano per similitudini strutturali



Disease	Signature clinical symptoms	Associated M types	Treatment	Estimated burden of disease
Superficial				
Pharyngitis	Sore throat, fever, tonsillopharyngeal inflammation, patchy tonsillopharyngeal exudates, palatal petechiae, anterior cervical adenitis	1, 2, 3, 4 ^a , 5, 6, 12, 28 ^a , 75, 89 ^a	Oral antibiotics	288.6 million cases per year (children aged 4–15 years) and 0.1 million disability-adjusted life-years \$224–539 million (in the United States only)
Scarlet fever	Maculopapular rash, exudative pharyngitis, 'strawberry tongue'	1, 3, 4 ^a , 12	Oral antibiotics	Unknown
Impetigo	Honey-coloured crusts most commonly on the face and extremities	33, 41, 42, 52, 53, 70	Topical, oral or systemic antibiotics depending on disease severity	111 million prevalent cases
Sequelae				
Acute rheumatic fever (ARF)	Fever, arthritis, carditis, chorea	1, 5, 6, 14, 18, 24	Oral or systemic antibiotics to prevent recurrent infections and supportive treatment for joint manifestations, carditis and chorea	5–51 per 100,000 population
Rheumatic heart disease (RHD)	Shortness of breath, mitral and/or aortic regurgitation, subsequent mitral stenosis	Unknown	Antibiotic secondary prophylaxis, medical heart failure treatment and interventional treatment	>40 million prevalent cases >300 deaths per year >10 million disability-adjusted life-years
Acute post-streptococcal glomerulonephritis	Facial oedema, hypertension, haematuria, complement deficiency	1, 4 ^a , 12, 49, 55, 57, 60	Treatment of clinical symptoms	>470,000 cases 5,000 deaths per year
Invasive				
Bacteraemia	High fever, nausea, vomiting	1, 3, 6, 12, 28 ^a , 53, 68, 81, 89 ^a	Intravenous antibiotics, IVIG	>600,000 cases 160,000 deaths per year (all invasive disease)
Cellulitis	Erythema, oedema, warmth and tenderness	Unknown	Oral or systemic antibiotics depending on disease severity	Unknown
Puerperal sepsis	Fever, chills, pain, purulent vaginal discharge in pregnant or recent postpartum women	1, 4 ^a , 11, 12, 13, 28 ^a	Intravenous antibiotics, surgical intervention if required	Unknown
Necrotizing fasciitis	Fever, malaise, local erythema, swelling, myalgias, abdominal pain	1, 3, 28 ^a	Intravenous antibiotics and surgical debridement and/or amputations	Unknown
Streptococcal toxic shock syndrome (STSS)	Fever, rash, hypotension, end organ failure	1, 3	Intravenous fluids and antibiotics, IVIG	Unknown

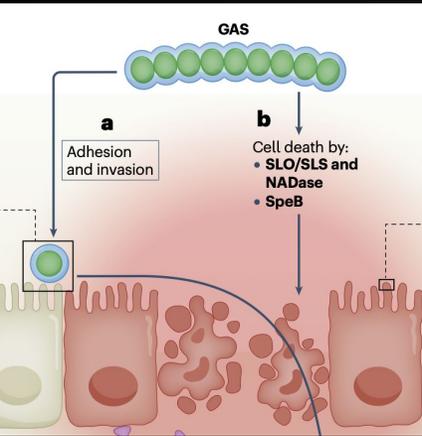


Brouwer S, Rivera-Hernandez T, Curren B.F, et al. Pathogenesis, epidemiology and control of Group A Streptococcus infection. Nature Reviews Microbiology 2023

Clinica Malattie Infettive
Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy



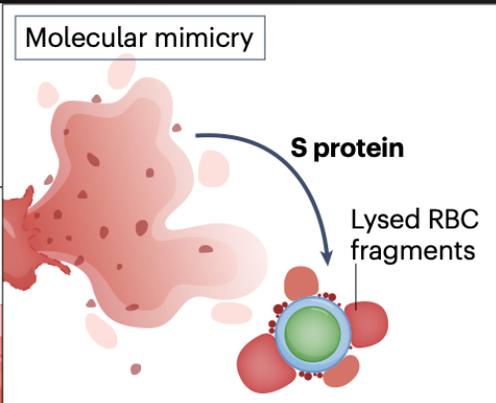
Fattori di virulenza



Proteina S: si lega alla membrana cellulare dei RBC proteggendo dalla fagocitosi e aumenta diffusione ematogena

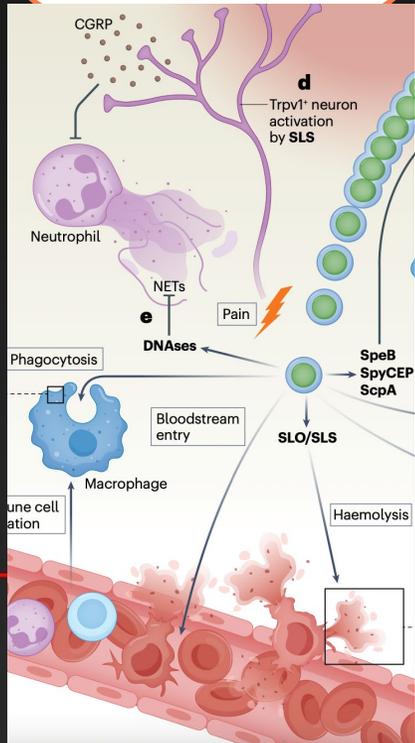
Molecole adesione: Colonizzazione mucosa e tessuti tramite adesione cellule epiteliali CD46 e glicani di superficie

Capsula acido ialuronico: simile a quello umano (camouflage) media aderenza alle cellule umane tramite CD44 sulla superficie cellulare ed evade il sistema immunitario



Secrezione fattori di virulenza:

- Proteasi clivanti le molecole di segnale del sistema immunitario
- SpyCEP: chemochine IL8 e CXCL8
- C5a peptidasi (ScpA): complemento C5a
- Impediscono attivazione neutrofili



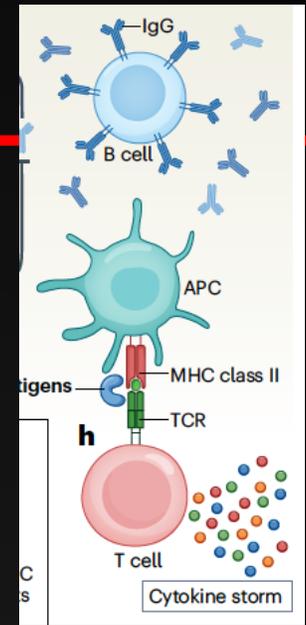
Desossiribonucleasi: DNasi – trappola extracellulare neutrofili che provoca degradazione

Streptochinasi: Proteine attivanti plasminogeno, assiste la disseminazione batterica tramite proteolisi

Enzimi degradanti Ig (IdeS/Mac1-2/EndoS): endopeptidasi che interferiscono con i meccanismi di difesa dei fagociti.

SpeB (esotossina pirogenica B): clivaggio ampia gamma di proteine batteriche e dell'ospite e aumenta secrezione fattori pro-infiammatori (IL e pore-forming GSDMA)

SLO/SLS streptolisine e NAD glicoidrolasi: tossine citolitiche formanti pori nelle cellule e aumentando invasività tissutale



Superantigeni (SpeS): esotossine, cross-link tra regione variabile delle catene beta cell T (TCR V β) con MHC classe II delle APC in maniera non antigene specifica provocando un'attivazione incontrollata delle cell T con secrezione citochinica massiva (STSS).



Streptococchi

Patogeni gram positivi non formanti spore, catalasi negativi, organizzati in coppie o catene

Classificazione sui pattern di emolisi su agar

3 pattern: alpha emolisi parziale, beta emolisi completa (BHS), gamma non emolisi.



Lancefield classificazione in base alla presenza superficie di antigeni polisaccaridici C

BHS esprimono antigeni A,B,C,G,F



Infezioni benigne

GAS gruppo A: *Streptococcus pyogenes*

iGAS: sindromi cliniche invasive

- SSTI batteriemiche
- NSTI
- STSS
- Batteriemia
- Polmonite/empiema
- Artrite settica/osteomielite
- Meningite
- Infezioni post partum/puerpera
- Ascessi profondi
- Peritonite

Case fatality rate tra le varie sindromi variabile da 11.7% fino a 70%



Manifestazioni cliniche



Diagnosi:

- Clinica
- Colturale faringe (non differenzia tra infezione e portatore)
- Test antigenici rapidi
- Criteri Centor: Essudati tonsillari, linfadenite cervicale, febbre, assenza di tosse

Terapia

- Prevenzione sequele
- Miglioramento sintomi
- Riduzione contagiosità



Diagnosi:

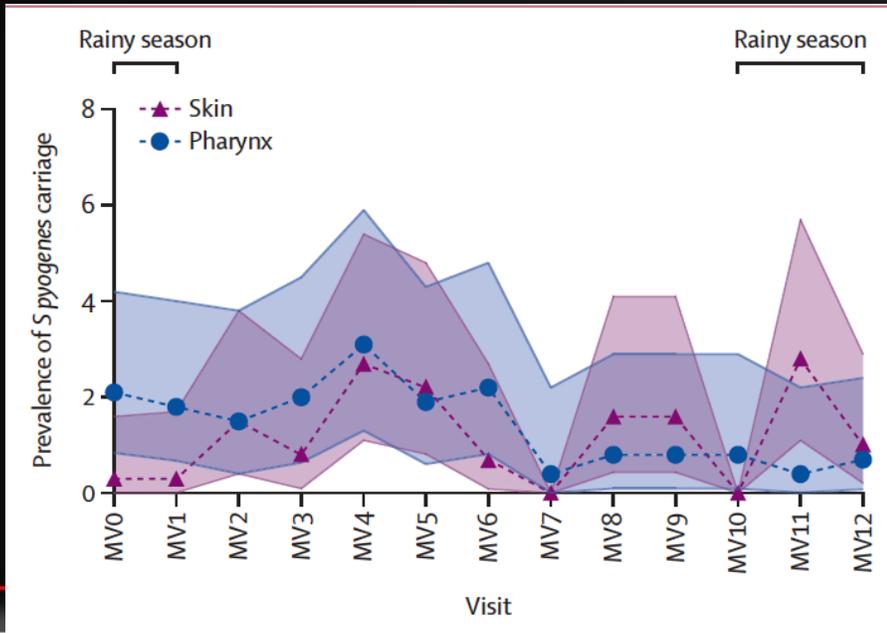
- Colturale su agar
- Sierologia tasso antistreptolisinico O e antiDNasi B (specifico) > 4x titolo (complicanze post streptococciche)
- MALDI TOF
- Filmarray
- DNA sequencing per tipizzazione



Colonizzazione

In paesi basso reddito (LMIC) il costo di tale patologia è maggiore vista l'incidenza maggiore delle sequele post streptococciche.

La colonizzazione asintomatica è molto comune anche a livello cutaneo, con un potenziale ruolo nella trasmissione.



STUDIO GAMBIA 2021-2022

- L'incidenza della patologia è altamente sottostimata e i tipi *emm* isolati hanno una diversità maggiore rispetto ai paesi ad alto reddito.
- L'elevato tasso di colonizzazione potrebbe contribuire alla trasmissione, diversità ceppi e immunità in questo setting.
- Studio prospettico, longitudinale, tra coorti domestiche in una zona urbana. con visita baseline e a 12 mesi investigando 4 tipi eventi (faringite, pioderma, carriage faringeo e cutaneo).
- 442 partecipanti: 58% <18aa, età media 15aa.
- **116 infezioni *S. pyogenes*** (17 faringiti 99 piodermi)
- **88 casi diventati carrier** (49 faringei, 39 cutanei)
- Non casi invasivi ne sequele immunologiche
- Identificati 57 sottotipi *emm*
- Identificati 128 eventi con link epidemiologico 3-42 giorni dopo un caso indice, di cui 14% con lo stesso *emm*



Università degli Studi di Genova
Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL)

Armitage E.P., de Crombrughe G, Keeley A. J, et al. Streptococcus pyogenes carriage and infection within households in The Gambia: a longitudinal cohort study. Lancet Microbe

Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico San Martino IRCCS



Infezioni non invasive (nGAS)

Federazione Italiana Medici
Pediatri Lazio

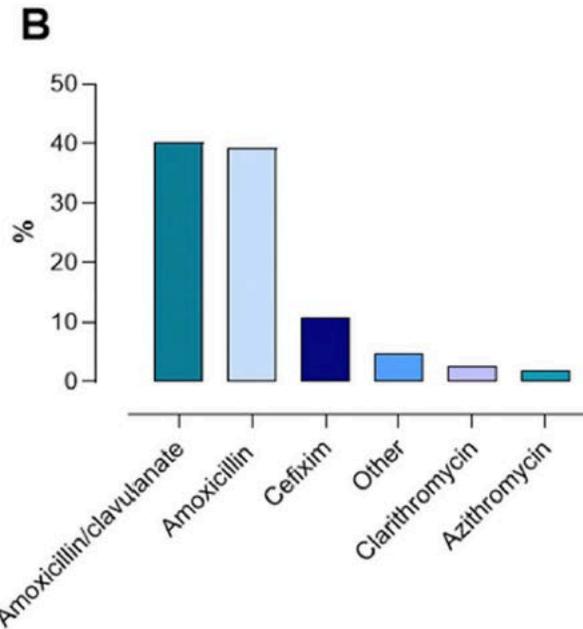
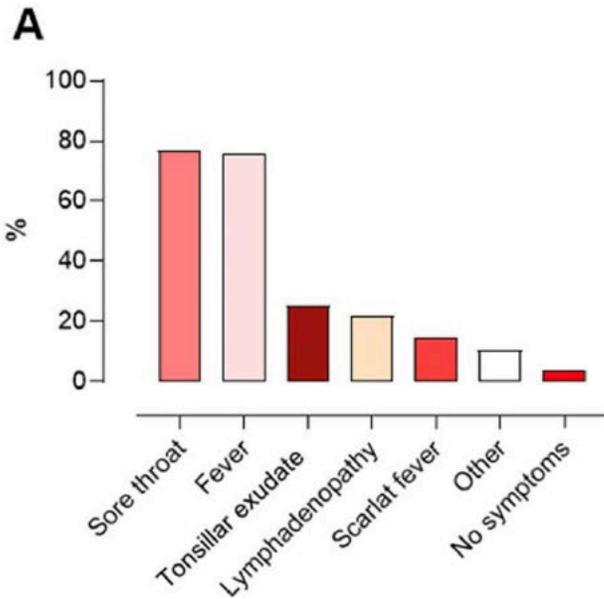
Sondaggio assistiti 0-16 anni
con infezione GAS tra 01-
06/2023

3580 bambini
(9% <1aa, 20% 1-3aa, 15% 3-
6aa, 20% 6-9aa, 15% 9-12aa,
9% 12-16aa)
20% (725) bambini hanno
contratto l'infezione (test
antigenico 81%, colturale
tamponi faringeo 7.8%,
sintomi 11%)

4% diagnosticati senza sintomi
1 solo caso ha sviluppato
meningite
89% terapia antibiotica con
amoxicillina clavulanato 40%,
amoxicillina 39%, cefixima 10%,
macrolidi 4.7%.

Essudato tonsillare e
linfoadenopatia erano presenti
soltanto nel 25 e 21% dei casi
rispettivamente (maggior parte
con sintomi attenuati).
Scarlattina nel 14.7%

Distinguere carrier asintomatici
(8.4-12.9% paesi alto reddito)
da pazienti con sintomi lievi o
reinfezione (24% dei pz dello
studio).



Penicilline	Dosaggio	Via	Durata
Penicillina V	<27 kg: 250 mg q8h >27 kg 500 mg q8h	Os	10
Amoxicillina	50 mg/kg/die	Os	10
PenG benzatina	<27 kg 600000 mUI >27 kg 1.2 mln UI	IM	SD
Se allergia			
Clindamicina	20 mg/kg/die in 3 dosi	Os	10
Azitromicina	12 mg/kg/die	Os	5



Università degli Studi di Genova

Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL)
Genoa, Italy

Chicola B, L, Sanic, Pulvirenti F, et al. Group A Streptococcus infections in children and adolescents in the post-COVID-19 era: a regional Italian survey. Italian Journal of Pediatrics 2024

Bryant A. E and Stevens D. L. Streptococcus pyogenes Mandell, Douglas and Bennett's Infectious Diseases

Clinica Malattie Infettive

Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy

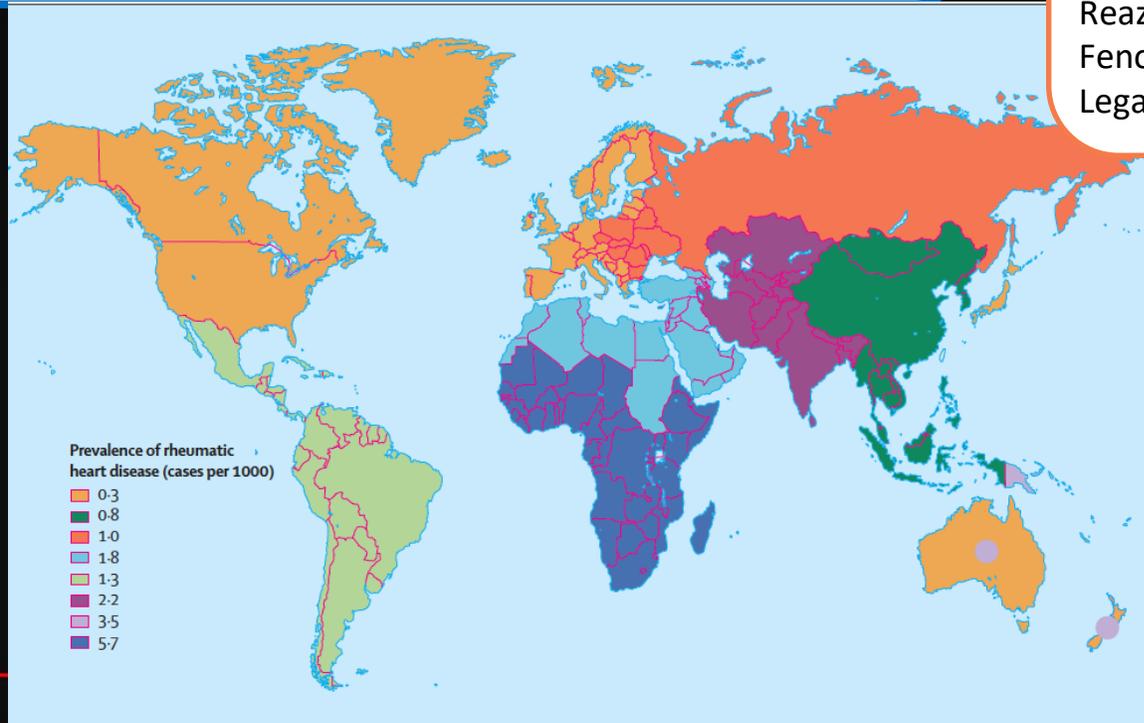


Sequela: Febbre reumatica

La febbre reumatica rimane una delle più importanti cause di morbilità e mortalità cardiovascolare nei paesi a basso reddito, avendo una distribuzione globale altamente sproporzionata essendo virtualmente scomparsa in vari paesi sviluppati (pop basso rischio=incidenza ARF<2/100.000)

Latenza media 19 giorni (10gg – 5 sett)
Lesioni infiammatorie coinvolgenti cuore (miocarditi, pericarditi, endocarditi), articolazioni, tessuti sottocutanei e SNC (Corea di Sydenham)
Solo dopo faringite streptococcica (R 8x se ricorrenti)

Reazione da immuno-complessi circolanti
Fenomeni autoimmuni per similitudini antigeniche (Mimetismo molecolare)
Legame proteina M e proteina CB3 del collagene tipo 4



Febbre reumatica: Diagnosi

Criteria Jones modificati 2015	Popolazione basso rischio (preval <1/1000)	Popolazione medio rischio (preval >1/1000)			
Diagnosi iniziale ARF ricorrente	2 criteri maggiori o 1 > e 2 < 1 maggiore e prova infezione streptococcica recente				
<u>Maggiori</u> Artrite (autolimitante, responsiva FANS) Cardite o subclinica (dg ecocardio) Eritema marginatum-Noduli Corea di Sydenham / PANDAS	poliarticolare	monoarticolare	Arthritis	Carditis	Chorea
<u>Minori</u> Artralgia Febbre Marker infiammazione Aumento PR ECG	Poliartralgia >38.5 VES>60 PCR>30	Monoartralgia >38 VES>30 PCR>30	Septic arthritis (including gonococcal)	Physiological mitral regurgitation	Drug intoxication
			Connective tissue and other autoimmune diseases such as juvenile idiopathic arthritis	Mitral valve prolapse	Wilson disease
			Viral arthropathy	Myxomatous mitral valve	Tic disorder
			Reactive arthropathy	Fibroelastoma	Choreoathetoid cerebral palsy
			Lyme disease	Congenital mitral valve disease	Encephalitis
			Sickle cell anemia	Congenital aortic valve disease	Familial chorea (including Huntington disease)
			Infective endocarditis	Infective endocarditis	Intracranial tumor
			Leukemia or lymphoma	Cardiomyopathy	Lyme disease
			Gout and pseudo gout	Myocarditis, viral or idiopathic	Hormonal
			Poststreptococcal reactive arthritis	Kawasaki disease	Metabolic (eg, Lesch-Nyhan, hyperalaninemia, ataxia telangiectasia)
			Henoch-Schonlein purpura		Antiphospholipid antibody syndrome
					Autoimmune: Systemic lupus erythematosus, systemic vasculitis
					Sarcoidosis
					Hyperthyroidism



Università degli Studi di Genova

Bryant A. E and Stevens D. L. Streptococcus pyogenes Mandell, Douglas and Bennett's Infectious Diseases

Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL) Genoa, Italy
Gewitz M.H, Baltimore R.S, Tani L. Y, et al. Revision of the Jones Criteria for the Diagnosis of Acute Rheumatic Fever in the Era of Doppler Echocardiography. Circulation 2015

Clinica Malattie Infettive

Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy



Febbre reumatica: Terapia e profilassi

- Analgesica per artralgie
- Artrite severa con o senza cardite ma senza cardiomegalia: Aspirina 50-70 mg/kg/die 3 settimane poi 25-35 mg/kg/die per 6 settimane
- Cardite con HF Prednisone 2 mg/kg de-escalation in 2-3 settimane poi 1 mese aspirina

Profilassi secondaria	Dose	Modalità	Durata
PenG benzatina	600000 mUI <27 kg 1.2 mUI >27 kg	Ogni 4 settimane IM	Cardite con HF: 10 anni dalla diagnosi o fino a 40 anni a volte a vita
Penicillina V	250 mg die	os	Cardite no HF: 10 anni o fino a 21 anni
Allergici Macrolide	Azitromicina 12 mg/kg/die	Claritromicina 15 mg/kg/die	Febbre reumatica senza cardite: 5 anni o fino a 21 anni



Categorie a maggior rischio iGAS

FDR malattia invasiva:

- Età
- DM
- CVD
- Tumori
- Immunodepressione
- Traumi minori cute
- Ustioni
- Procedure chirurgiche
- Malattia vascolare periferica
- IDU
- Alcool
- Senza fissa dimora
- Nota colonizzazione
- Contatti familiari
- Outbreak health care setting

POST-PARTUM, PUERPERE, GRAVIDE

- Maggior rischio di esposizione a GAS tipicamente trasmesso tramite contatto cutaneo o droplet.
- Il rischio iGAS secondarie a contatti stretti è particolarmente elevato per puerpere e neonati (tasso attacco 25/100 persone/anno a rischio)
- Le infezioni coinvolgono tipicamente il tratto genitale, urinario o la ferita del taglio cesareo o BSI con shock settico.
- In gravidanza: aborto, nascita prematura, mortalità neonatale.
- Puerperio: peritonite, endometrite, infezioni necrotizzanti
- In unità neonatali: infezioni e morti premature nei nuovi nati

- Inghilterra 2010-2016: 134 casi, 116 entro 7 giorni dal parto, 40 il giorno del parto
- Incidenza 109/100.000 persone anno rispetto a 1.3/100.000 persone anno nella fascia di età 15-44anni.
- 10 bambini/ 134 casi hanno sviluppato infezione GAS

LG UK PEP:

- Donne gravide dalla 37esima settimana fino a 1 mese dopo il parto
- Neonati di madri con iGAS
- Contatto prolungato: 7 giorni prima dell'inizio dei sintomi del caso indice e fino a 24 ore dopo l'inizio di terapia antibiotica



iGAS: NSTI fascite necrotizzante

Infezione grave, tempo dipendente, rapidamente progressiva e potenzialmente letale (mortalità 10-20%).
Incidenza 3.8-10.3 casi ogni 100000 USA

Soluzione continuità cutanea per ustioni, punture, incisioni chirurgiche, tagli che provocano una BSI transitoria con spread ematogeno.

La severità della patologia dipende dalle tossine prodotte dal patogeno e dalla risposta immune dell'ospite

Sintomi e segni: Edema, eritema, dissociazione clinica, necrosi, ecchimosi, enfisema, anestesia, tossicità sistemica



La continua produzione di tossine aumenta il processo trombotico e diminuisce la penetrazione dell'antibiotico nei tessuti



Consequente rapida progressione di malattia a necrosi, shock settico, trasferimento in TI, VM, supporto aminico.

tipo 2: monomicrobica
più spesso causata da *Streptococcus pyogenes* e *Stafilococco aureus*



Inquadramento



Biochimica e score (LRINEC)

PCR (mg/dl)	< 15	0
	≥ 15	4
Globuli bianchi (per mm³)	< 15	0
	15-25	1
	> 25	2
Emoglobina (g/dl)	> 13,5	0
	11-13,5	1
	< 11	2
Sodio (mEq/l)	≥ 135	0
	< 135	2
Creatinina (m/dl)	≤ 1,6	0
	> 1,6	2
Glucosio (mg/dl)	≤ 180	0
	> 180	1
Somma punteggio	Score < 6	Basso rischio
	Score 6-7	Rischio intermedio
	Score ≥ 8	Alto rischio

Cut-off 6: sens 49-75% spec 83-85%

Cut-off 8: sens 41% spec 95%

NECROSIS clinical risk index score

3 fattori predittivi indipendenti di NSTI:

- SBP < 120 mmHg
- Lesioni cutanee violacee
- WBC > 15000

Possibili biomarker futuri:

IL1 beta, TNF alfa, CXCL8, MMP8, IL6, pentraxina3, IL22, CCL4, S100A8

Pelletier J, Gottlieb M, Long B, et al. Necrotizing Soft Tissue Infections (NSTI): Pearls and Pitfalls for the Emergency Clinicians. The Journal of Emergency Medicine 2022

Wu P, Wu K, Hsiao C, et al. Utility of modified Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis (MLRINEC) score in distinguishing necrotizing from non-necrotizing soft tissue infections. World Journal of Emergency Surgery 2021

Università degli Studi di Genova
Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL)
Genoa, Italy

Amreen S, Brar S.K, Perveen S. et al. Clinical Efficacy of Intravenous Immunoglobulins in Management of Toxic Shock Syndrome: An Updated Literature Review. Cureus 2021

Shumba P, Shambat S. M, Siemens N. The role of Streptococcal and Staphylococcal Exotoxins and Proteases in Human Necrotizing Soft Tissue Infections. Toxins 2019



Management

Imaging

RX: identificazione gas tessuti molli - sens 49% spec 94%

TC con MDC: sens 89% spec 93% quando non è richiesta un esplorazione chirurgica immediata. Dimostra interessamento della fascia

RM con MDC: sarebbe esame di elezione ma costoso, time consuming. Non raccomandata di routine

CHIRURGIA:

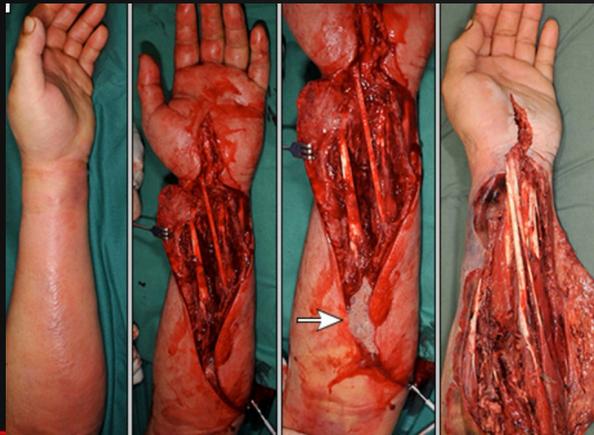
SOURCE CONTROL e DEBRIDMENT è il maggior determinante per l'outcome del paziente

fondamentale per la diagnosi con riscontro di necrosi colliquativa della fascia al momento dell'incisione
Mortalità quasi dimezzata se intervento entro 6-12 ore dall'ingresso (19 vs 32%), riduzione tempi degenza

Rivalutazione ed eventuale ampliamento dei margini a 24-48 ore

Invio colturali intraoperatori

Durata prevista di terapia antibiotica fino a 48 ore dopo source control



Sindrome da Shock Tossico Streptococcico (STSS)

Complicanza di iGAS spesso in circa il 50% dei casi, emocolture positive nel 60-86%
Lo shock tossico causa profonde modificazioni circolatorie, cellulari e metaboliche associate ad una maggiore mortalità (supera il 25% nelle prime 24h).

I **Sags**, elemento chiave che provoca l'eccessiva risposta infiammatoria sistemica dell'ospite (esotossine pirogene SpeA, C, G-M, SSA superantigene streptococcico SSA e esotossina mitogenica Z SmeZ)

Si legano alla catena alfa o beta del MHC classe II o alle APCs e alla catena beta variabile del TCR ma anche alla molecola di stimolazione CD 28 e al suo ligando CD86 con attivazione massiva dei linfociti T.

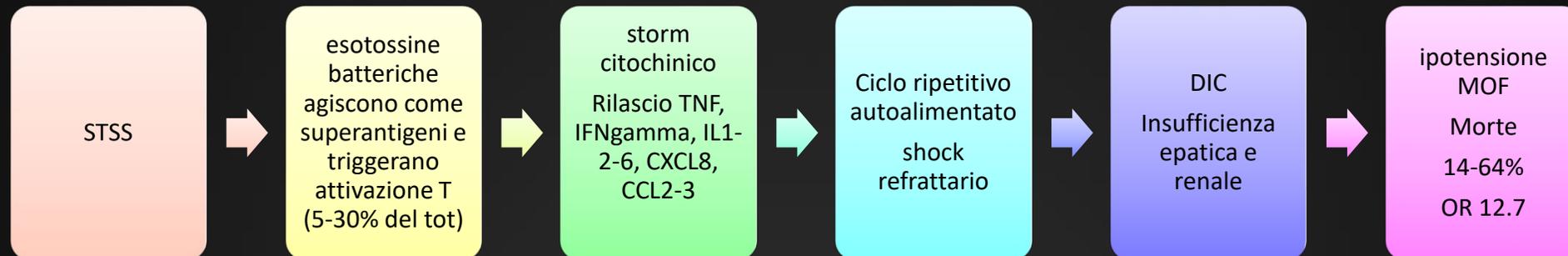
Panel 2: Streptococcal toxic shock syndrome clinical case definition

- 1 Isolation of group A β -haemolytic streptococci:
 - a From a normally sterile site—blood, CSF, peritoneal fluid, tissue biopsy
 - b From a non-sterile site—throat, vagina, sputum
- 2 Clinical signs of severity:
 - a Hypotension—systolic blood pressure ≤ 90 mm Hg in adults
 - b Two or more of the following signs:
 - i Renal impairment—creatinine > 2 mg/dL (> 177 μ mol/L)
 - ii Coagulopathy—platelets $\leq 100 \times 10^9/L$ or disseminated intravascular coagulation
 - iii Hepatic involvement—alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, or total bilirubin twice the upper limit of normal
 - iv Adult respiratory distress syndrome
 - v Generalised, erythematous, macular rash that may desquamate
 - vi Soft-tissue necrosis, including necrotising fasciitis, myositis, or gangrene

Case classification

Probable: case fulfils 1b and 2 (a and b) if no other cause for the illness is found

Definite: case fulfils 1a and 2 (a and b)



Shumba P, Shambat S. M, Siemens N. The role of Streptococcal and Staphylococcal Exotoxins and Proteases in Human Necrotizing Soft Tissue Infections. Toxins 2019

Atchade E, De Tymowski C, Grall N, et al. Toxic Shock Syndrome: A Literature Review. Antibiotics 2024

Lappin E, Ferguson A. S. Gram-positive toxic shock syndromes. Lancet Infect Dis 2009

Amreen S, Brar S.K, Perveen S. et al. Clinical Efficacy of Intravenous Immunoglobulins in Management of Toxic Shock Syndrome: An Updated Literature Review. Cureus 2021

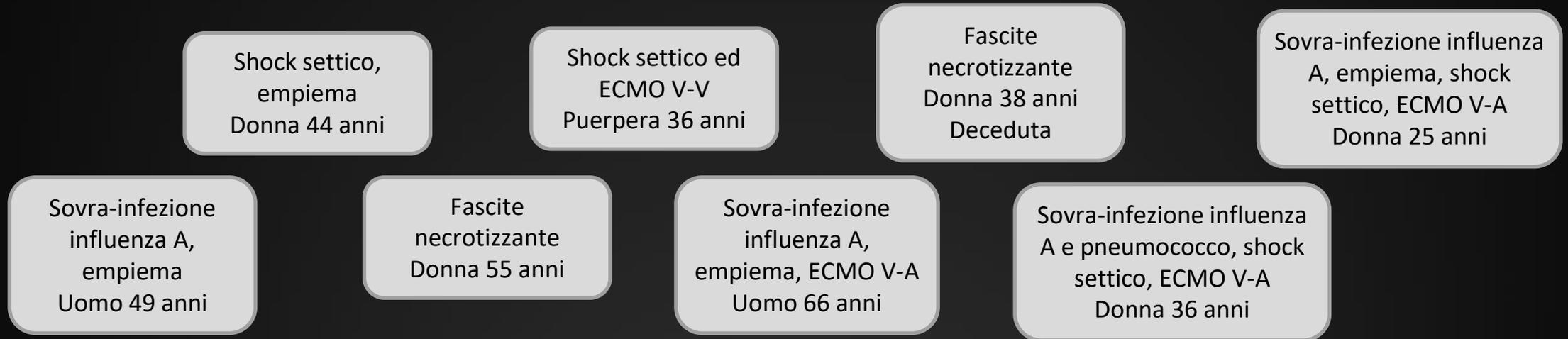
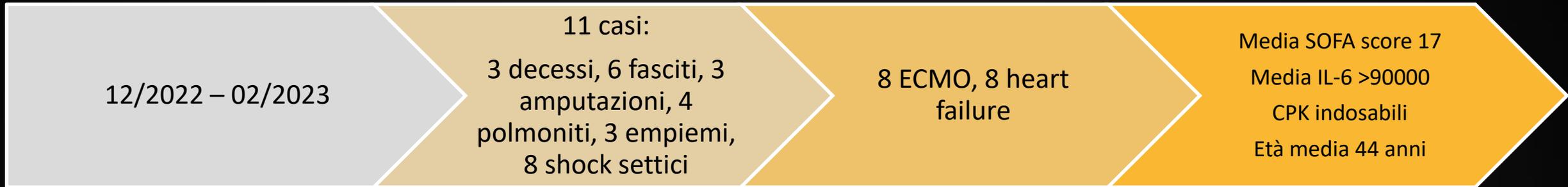


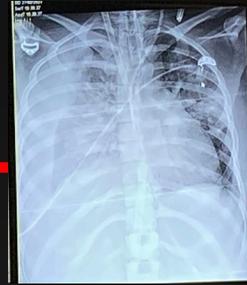
Università degli Studi di Genova
Genova, Italy

Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genova, Italy



Barcelona, ICU Vall d'Hebron

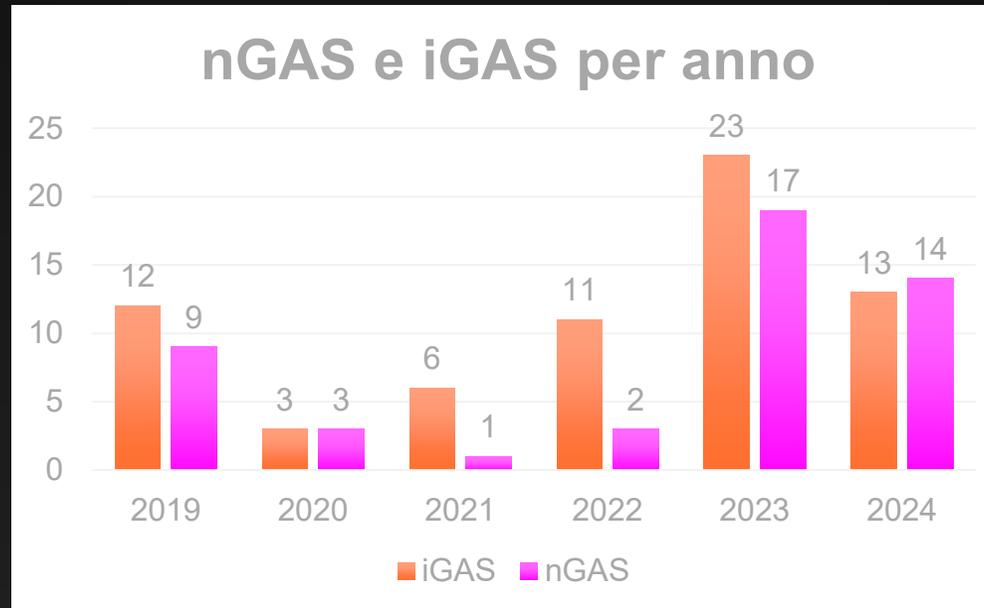




- 25 anni, influenza A, sovrainfezione *Streptococcus pyogenes*
- Complicanze: CRRT, ECMO V-A poi V-V, necrosi periferica, ulcera corneale bilaterale, empiema pleurico
- Terapia: Oseltamivir, penicillina G, clindamicina, Immunoglobuline, Cytosorb, iperbarica



Colturali *S. pyogenes* Ospedale San Martino dal 01.01.2019 al 25.09.2024

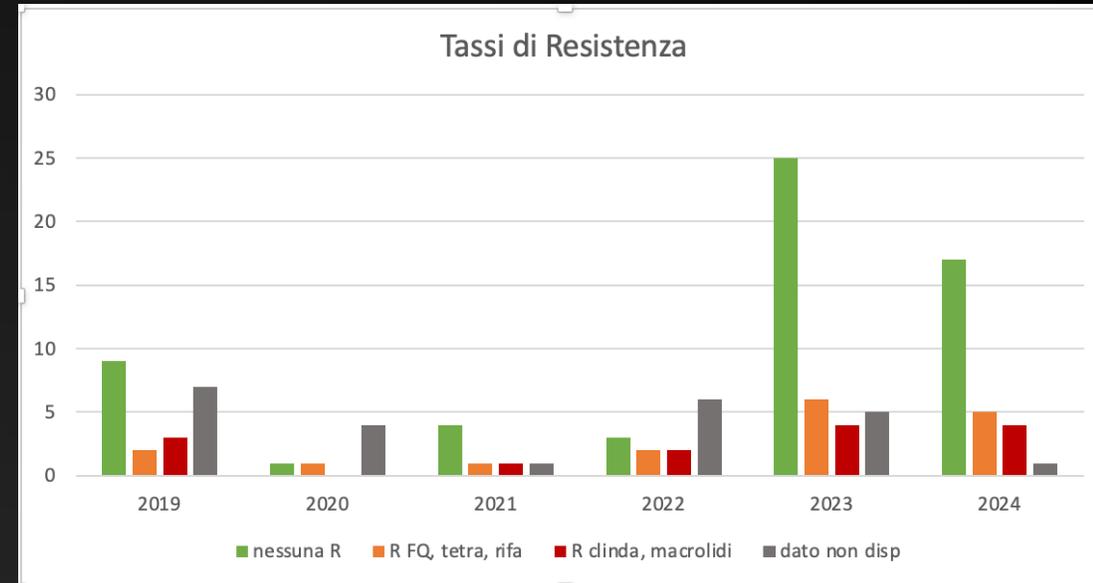


Anno	Numero totale di infezioni	iGAS N (%)	nGAS N, (%)
2019	21	12 (57%)	9 (43%)
2020	6	3 (50%)	3 (50%)
2021	7	6 (86%)	1 (14%)
2022	13	11 (85%)	2 (15%)
2023	40	23 (57%)	17 (43%)
2024	27	13 (48%)	14 (52%)
6 anni	114	68 (60%)	46 (40%)



Numero di infezioni e resistenze in *S. pyogenes*

Anni	N infezioni	Nessuna R rilevata N (%)	R FQ o tetracicline o rifampicina (%)	R a macrolidi e/o clindamicina (%)	Dato non disponibile (%)
2019	21	9 (42.8%)	2 (9.5%)	3 (14.2%)	7 (33.3%)
2020	6	1 (16.6%)	1 (16.6%)	0 (0%)	4 (66.6%)
2021	7	4 (57.1%)	1 (14.2%)	1 (14.2%)	1 (14.2%)
2022	13	3 (23%)	2 (15.3%)	2 (15.3%)	6 (46.1%)
2023	40	25 (62.5%)	6 (15%)	4 (10%)	5 (12.5%)
2024	27	17 (62.9%)	5 (18.5%)	4 (14.8%)	1 (3.7%)



Meccanismi di resistenza

BETA LATTAMICI

mutazione che altera composizione aa dell'enzima sintetizzante il peptidoglicano PBP2x, diminuendo l'affinità della penicillina

MLSB (macrolidi, lincosamidi, streptogramina B)

- Modifica target enzima ribosomiale per metilazione 23S rRNA costitutiva, inducibile o codificata da alcune classi geni *erm* (*B*, *TR*, *T*).
- Alterazioni target ribosomiale (mutazione nel dominio V della catena rRNA)
- Presenza di pompe di efflusso (geni *mefA*, *mefE*, *msrD*) – R eritro e azitromicina

CLINDAMICINA geni *InuB* e *Isa* che provocano efflusso e inattivazione del farmaco

RIFAMPICINA

Alti tassi di R per uso indiscriminato anche in animali

Acquisite tramite geni *tetM*, *K*, *L*, *O*

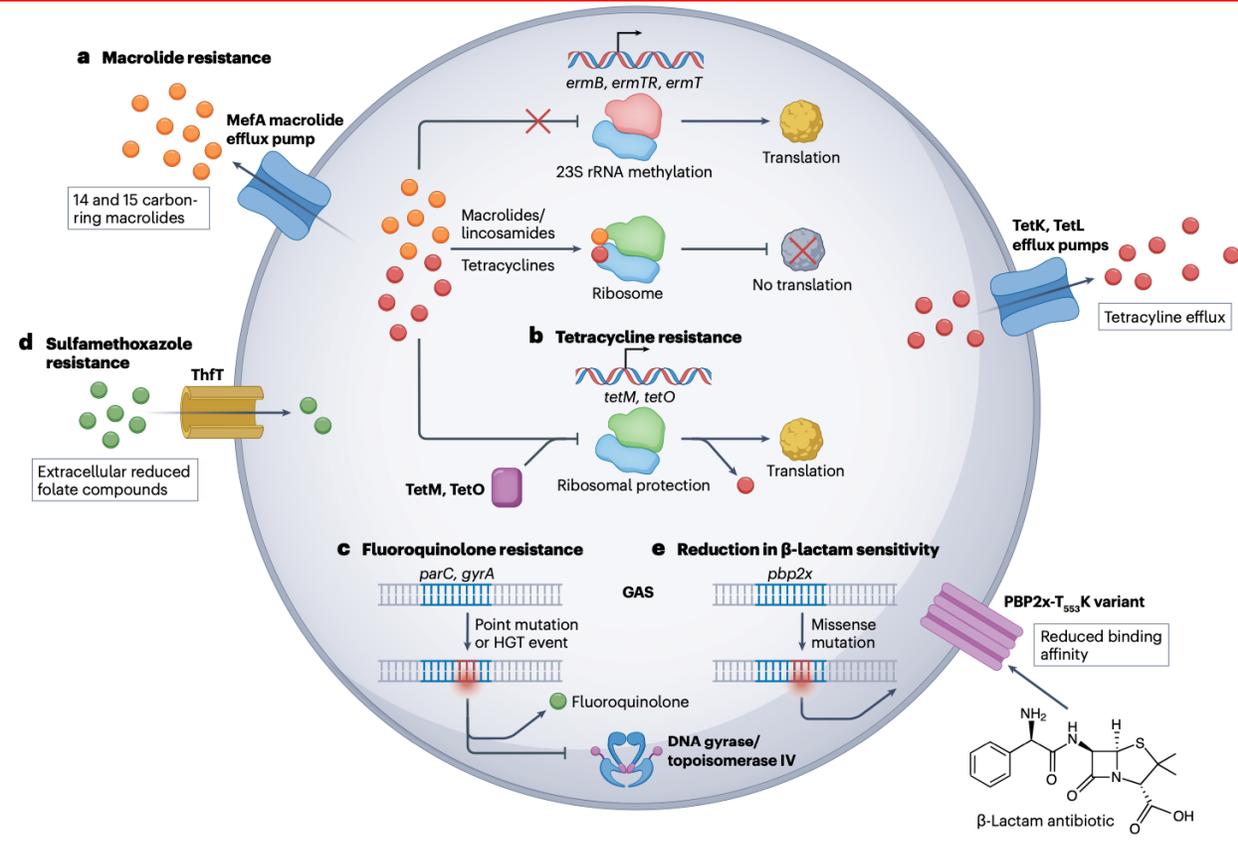
- Protezione ribosomiale
- Disattivazione enzimatica
- Pompe di efflusso

COMBINATA TETRACICLINA/MACROLIDI

Solitamente dovuta all'inserzione del gene *erm(B)* nel trasposone Tn916 che trasporta *tetM*

FQ

Mutazioni topoisomerasi IV (geni *parC* e *parE*) e DNA girasi (geni *gyrA* e *gyrB*)
mutazione combinata: high level resistance



Resistenza antibiotica

	Country	(Study Period) Total n	Antimicrobial Resistance				Ref.
			Macrolide	Lincosamide	Tetracycline	Qionolone	
Europe	Bulgaria	(2013–2016) n = 329	23–40%	-	-	-	[14]
	Greece	(2018–2023) n = 52	20.4%	18.7%	40.8%	2%	[42]
	Spain	(2007–2020) n = 1983	8.7%	3.9%	12.0%	-	[43]
	Hungary	(2008–2017) n = 1104	10.5%	9.2%	-	13.5%	[44]
	Russia	(2014–2017) n = 792	12.1–17.2%	2.4%	-	0.3–0.8%	[45]
	USA	(2016–2017) n = 3873	16–23%	-	22.6%	1.4%	[41]
North and South America	Brazil	(2008–2012) n = 92	14.3%	15.4%	20.9%	0%	[46]

In Cina, la R ai macrolidi in combinazione con emm12ST36/erm(B) e emm1-ST28/erm(B) è aumentato dal 15% nel 2000 al 95% durante la pandemia COVID.

Rispetto agli altri streptococchi per cui sono già state identificate R ai beta lattamici come *S. pneumoniae* e viridanti, **per *S. pyogenes* non è ancora stata evidenziata una resistenza ai beta lattamici**: ma dal 2017 sono state segnalate MIC aumentate a penicillina (S <0.12 CLSI; <0.25 EUCAST), ampicillina, amoxicillina e cefotaxime

In molti paesi riportato un aumento del tasso di fallimento terapeutico:

- Possibile persistenza intracellulare del patogeno nei tessuti tonsillari (replicazione nei macrofagi)
- Inattivazione penicillina da parte di beta lattamasi prodotte da altri patogeni durante co infezioni.
- Il chimerismo PBP2X può essere trasferito anche inter-specie soprattutto sotto pressione ab selettiva.



Terapia iGAS



	Option 1	Option 2 (β -lactam intolerant)	Option 3	Comments
Group A streptococcus	Penicillin G and clindamycin	Macrolide or fluoroquinolone, and clindamycin	Linezolid or daptomycin or tigecycline	Macrolide and fluoroquinolone resistance increasing
MLS-resistant group A streptococcus	Penicillin G, and vancomycin or teicoplanin	Vancomycin or teicoplanin	Linezolid or daptomycin or tigecycline	Macrolide resistance associated with clindamycin resistance



Should Linezolid Replace Clindamycin as the Adjunctive Antimicrobial of Choice in Group A Streptococcal Necrotizing Soft Tissue Infection and Toxic Shock Syndrome? A Focused Debate

Nicolás Cortés-Penfield¹ and Jonathan H. Ryder²

¹Division of Infectious Diseases, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska, USA

Clindamicina

- Inibisce produzione streptolisina S, proteina M, esotossine pirogeniche, TSST1
- Può aumentare opsonizzazione e fagocitosi complemento mediata
- Dimostrata riduzione mortalità in meta-analisi
- Manterrebbe attività antitossina anche senza attività battericida
- L'efficacia non viene compromessa dalla fase di crescita batterica ne dall'inoculo batterico (penG battericida ma i batteri nella fase stazionaria di crescita riducono l'espressione di PBP e questo accade quando c'è una carica batterica molto elevata)
- Durata 72 ore-5 giorni

Linezolid

- Tassi di resistenza a clindamicina in aumento fino al 29%
- Meno effetti indesiderati
- Senza rischio di *Clostridioides difficile* per terapie prolungate (OR 16.8)
- 100% suscettibili, diminuzione esotossina A, streptolisina O e DNAsi
- Copertura contro MRSA in caso co-infezioni
- Penetrazione polmonare
- Durata fino a 14 giorni



Linezolid vs. Clindamicina

ARTICLES · [Online first](#), October 10, 2024

Adjunctive linezolid versus clindamycin for toxin inhibition in β -lactam-treated patients with invasive group A streptococcal infections in 195 US hospitals from 2016 to 2021: a retrospective cohort study with target trial emulation

- Retrospectivo multicentrico, pazienti con colturale pos per GAS e concomitante terapia con beta lattamico.
- Outcome primario aRR mortalità
- 1095 pz (829 clindamicina, 266 linezolid)
- Mortalità 7% vs 9.8% non inferiore a clindamicina

- L'utilizzo di clindamicina va valutato considerando la località geografica dell'intervento e i tassi di resistenza in aumento a livello globale sui quali non è ancora stato dimostrato l'effetto finale sull'outcome dei pazienti

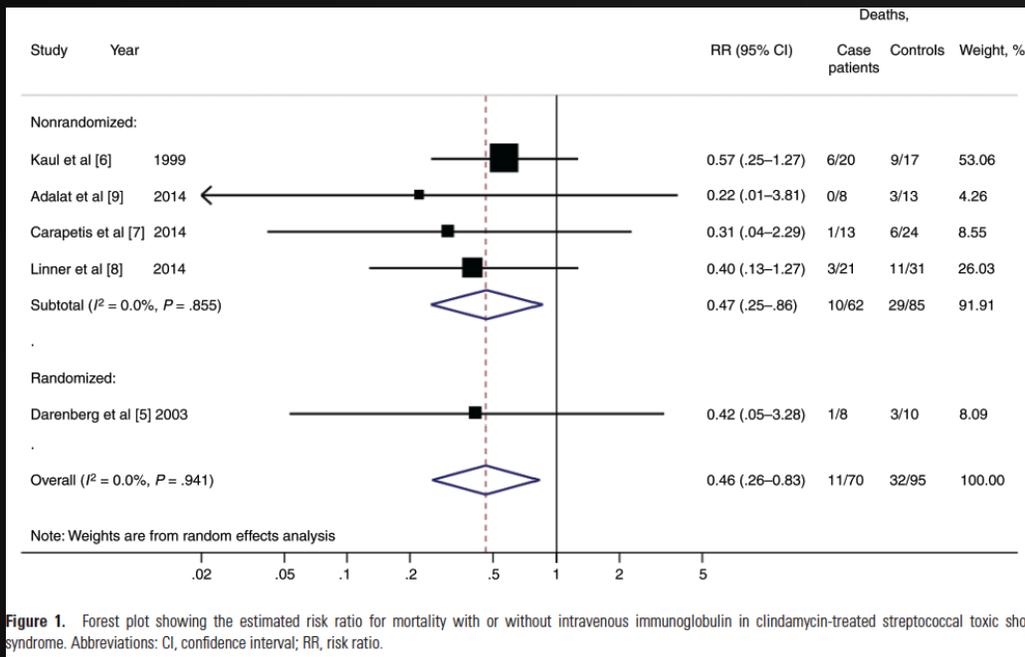


Polyspecific Intravenous Immunoglobulin in Clindamycin-treated Patients With Streptococcal Toxic Shock Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis

Tom Parks,¹ Clare Wilson,² Nigel Curtis,³ Anna Norrby-Teglund,⁴ and Shiranee Sriskandan²

¹London School of Hygiene and Tropical Medicine, and ²Imperial College London, United Kingdom; ³Royal Children's Hospital, Melbourne, Victoria, Australia; and ⁴Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Immunoglobuline G ev 0.5-2 g/kg



IVIG sono raccomandate come terapia aggiuntiva anche per la loro potenziale capacità di neutralizzare i superantigeni ed aumentare la clearance batterica

Review sistematica fino a dicembre 2017: 412 articoli -> 1 randomizzato e 4 non randomizzati. IVIG a 70 pz vs 95. Mortalità complessiva 26.1% (14.3-40.5%)

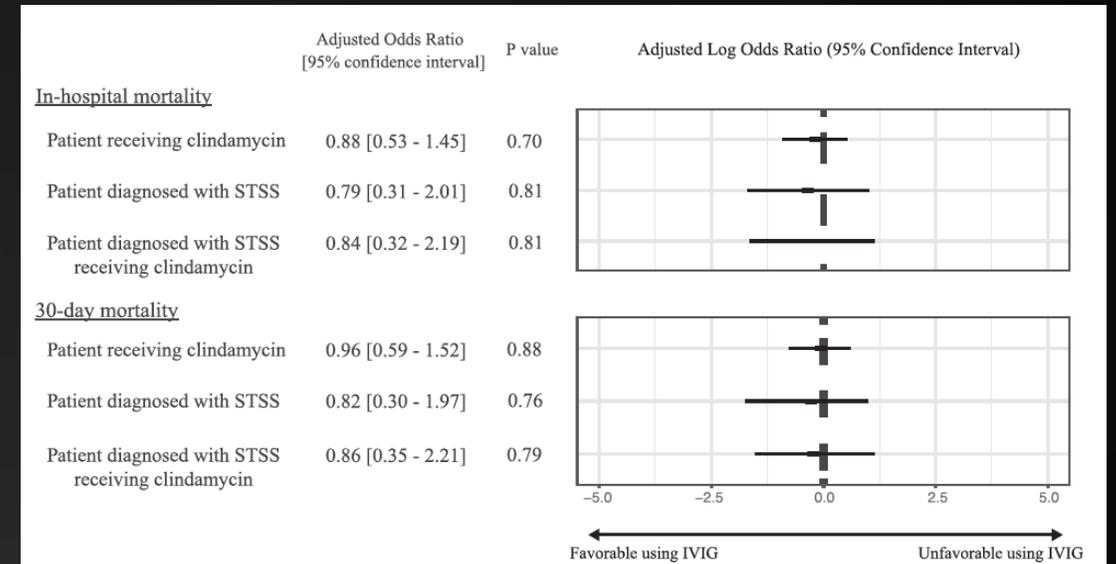
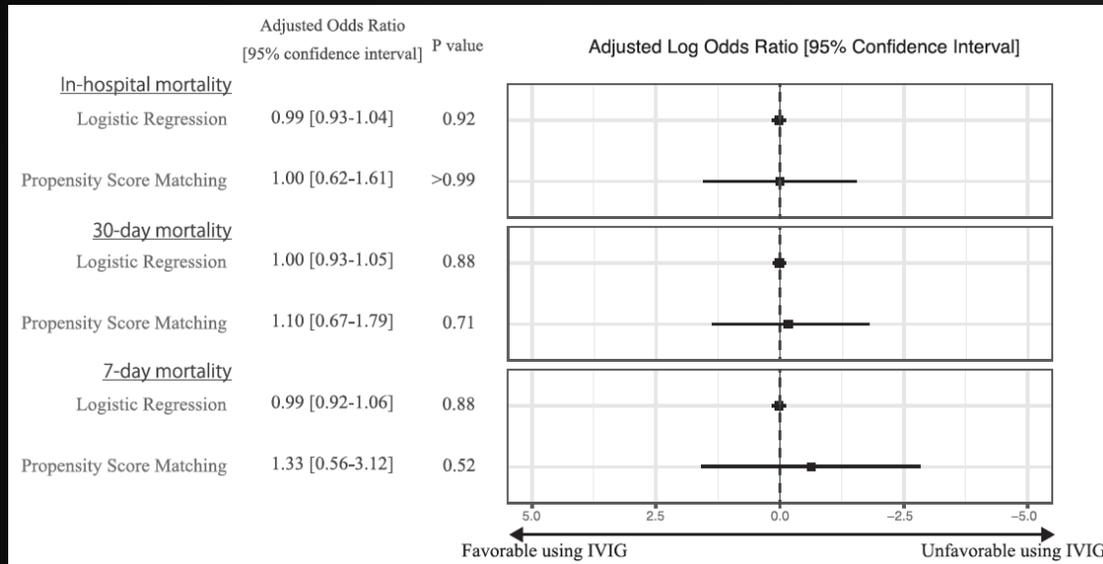
Nella meta-analisi la somministrazione di IVIG è risultata essere associata a una riduzione di mortalità dal 33.7% al 15.7% (RR 0.46; 95% IC 0.26-0.83; P=0.01, I=0%)

Figure 1. Forest plot showing the estimated risk ratio for mortality with or without intravenous immunoglobulin in clindamycin-treated streptococcal toxic shock syndrome. Abbreviations: CI, confidence interval; RR, risk ratio.



IVIIGs in iGAS

Studio retrospettivo sull'efficacia nel migliorare la sopravvivenza in iGAS (database >1800 ospedali, Giappone)
 481 pazienti 2018-2021 con sepsi da GAS ricoverati in ICU.
 158 trattati con IG. 63% fascite necrotizzante, 23% STSS.
 Clindamicina 83%, Overall mortality 31%.
 Mortalità 30gg 29% vs 28.5%, 7 gg 8.2% vs 6.3%.



Profilassi post esposizione (PEP)

- CDC non la raccomanda di routine
- benzil-penicillina IM o rifampicina o penicillina o cefalosporine per os (allergici: clindamicina o azitromicina se l'isolato è S)
- Suggerita per conviventi >65 anni e individui con fattori di rischio per malattia invasiva (HIV, DM, VZV, tumori, CVD, IDU, uso steroidi)
- Puerpere, gravidanza, neonati
- Nei bambini, casi secondari di contatti domestici hanno riportato tassi compresi tra 0.66 e 2.94/1000 corrispondenti a un rischio aumentato dalle 20 alle 100 volte rispetto alla popolazione generale

CONTATTI STRETTI:

- Contatti che hanno passato almeno 4 ore al giorno nei 7 giorni precedenti con il caso indice
- Rapporti sessuali
- Persone che hanno contatto con le mucose / secrezioni nasali
- IDU con scambio di aghi
- Persone residenti in ambienti a rischio (ospedali, asili, strutture lungo degenza)

- Raccomandata per contatti con casi iGAS confermata da 7 giorni prima della comparsa dei sintomi e fino a 24 ore dopo l'inizio di terapia
- Possibile la somministrazione entro una settimana dal contatto (preferibilmente entro 24 ore)
- Informare contatti su potenziali segni e sintomi di allarme
- Nei casi non severi la PEP non è raccomandata di routine
- 2 o più casi identificati dello stesso ceppo impongono uno screening con colturali dei link epidemiologici ed eventuale NGS
- Screening ed eventuale profilassi/decolonizzazione in strutture a rischio diffusione.

<https://www.cdc.gov/group-a-strep/php/public-health-strategy/index.html>

Adebanjo T, Apostol M, Alden N, et al. Evaluating Household Transmission of Invasive Group A Streptococcus Disease in the United States Using Population based Surveillance Data, 2013-2016. Clin Infect Dis 2022

Khan F, Bai Z, Kelly S, et al. Effectiveness and Safety of Antibiotic Prophylaxis for Persons Exposed to Cases of Invasive Group A Streptococcal Disease: A Systematic Review. Open Forum Infectious Diseases 2022

Allen U.D, Moore D.L. Invasive group A streptococcal disease: Management and Chemoprophylaxis. Pediatric Infectious Diseases Notes 2010

Ostrowsky B, Rosenthal V.D, Guide to infection control in the hospital: Group A Streptococcal Infections. International Society of Infectious Diseases 2018

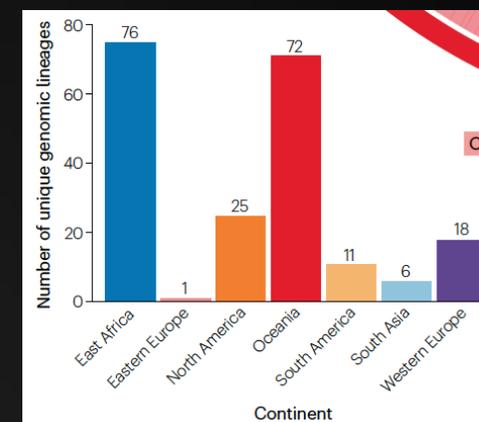
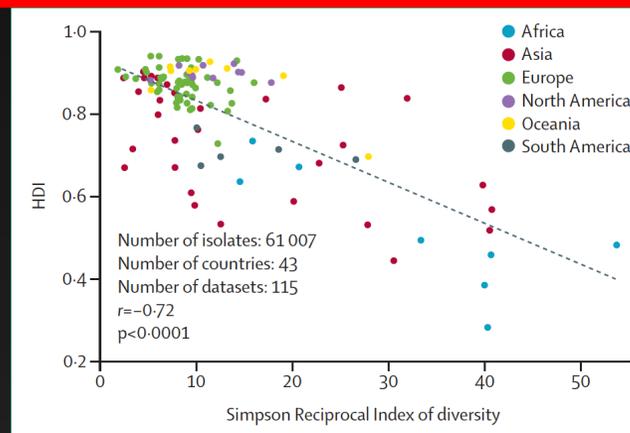


Variazioni cluster e vaccini

Principali impedimenti allo sviluppo di un vaccino per GAS

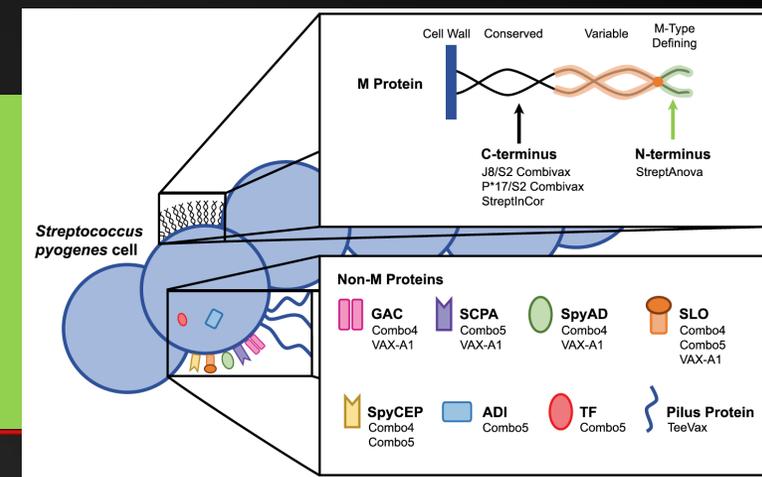
- La mancanza di modelli animali
- La alta variabilità genetica dei target antigenici
- Complessa epidemiologia tra vari paesi (la variabilità è alta dove il burden di malattia è maggiore)
- Indice di diversità direttamente proporzionale a basso sviluppo
- Problematiche di cross reazione e complicanze autoimmuni
- La mancanza di incentivi di mercato

2018 WHO priorità vaccino GAS



Vaccini basati sulla proteina M

- 26 valente (superato)
- **StreptAnova** 30 valente (completata fase I, alta immunogenicità senza elicitare autoimmunità)
- **MJ8Vax** (J8 epitopo regione C e residuo lisina, ricerca preclinica – intranasale)
- **PMA-P-J8** (J8 epitopo B e polimetilacetato, forte attività opsonizzazione, studi su animali - orale)
- **P*17/S2 combivax** (derivato peptide p145 regione C, fase preclinica, stabile temp ambiente, basso costo)
- **StreptInCor** (epitopi T e B, si lega a MHC cl II attivando TCR per sviluppo anticorpi, no tossicità, inizia fase I)



Pipeline vaccini

Vaccini non basati sulla proteina M
(proteine ricombinanti)
Minor possibilità di cross-reazione
Contro antigeni altamente conservati

- **Combo4**
- **VAX-A1**
- **Combo5**
- **TeeVax**
- **5CP**
- **Spy7**
- **Spy-2191**

Table 2. *S. pyogenes* vaccine development pipeline: Overview of the most advanced non-M protein-based product development programs.

CANDIDATE	DEVELOPER	CURRENT DEVELOPMENT PHASE	ANTIGENS	ADJUVANT	THEORETICAL GLOBAL COVERAGE ^a	KEY REFERENCES
Combo4	GlaxoSmithKline/ GVGH	Preclinical	SpyCEP, SLO and SpyAD recombinant proteins and native GAC conjugated to CRM ₁₉₇ carrier protein	Aluminium hydroxide	>99% ¹⁹	41,43,44
VAX-A1	Vaxcyte	Preclinical	SLO and SCPA recombinant proteins and modified GAC (Polyrhamnose) conjugated to SpyAD disease-specific carrier protein	Aluminium hydroxide	>99% ¹⁹	46
Combo5	University of Queensland	Preclinical	Trigger factor (TF), inactivated versions of arginine deiminase (ADI), SLO, SpyCEP and SCPA	Squalene-in-water emulsion containing cholesterol (SMQ)	>99% ¹⁹	49,50,56
TeeVax	University of Auckland	Preclinical	Multiple T-antigen domains from the pilus of the majority of <i>S. pyogenes</i> strains	Aluminium hydroxide	>95% ³⁶	36,51

SpyCEP streptococcal interleukin-8 protease, *SLO* streptolysin O, *SpyAD* putative surface exclusion protein, Spy0269, GAC Group A Carbohydrate, *SCPA* streptococcal C5a peptidase.

^aBased on antigen presence across sample of 2,083 *S. pyogenes* genomes¹⁹.

Ottimizzazione immunogeni, adiuvanti, carriers



Conclusioni

Patogeno insidioso, spesso sottovalutato, con svariate manifestazioni cliniche anche gravi ed una mortalità elevata

Continua variazione dell'epidemiologia e dei sierotipi *emm* circolanti più o meno virulenti soprattutto nei paesi a basso reddito

Difficoltoso processo per lo sviluppo di un vaccino efficace

Incremento resistenze con conseguenti modifiche alla terapia per le forme invasive

Necessità di incrementare misure di prevenzione e profilassi post esposizione in attesa di vaccini



Grazie



Università degli Studi di Genova
Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL)
Genoa, Italy

Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy

