

Aktuálně z NRL pro streptokokové nákazy – Zvýšený výskyt invazivních onemocnění vyvolaných *Streptococcus pyogenes* od prosince 2022 do února 2023

News from the National Reference Laboratory for Streptococcal Infections – Increased incidence of invasive diseases caused by Streptococcus pyogenes from December 2022 to February 2023

Jana Kozáková, Sandra Vohrnová, Renáta Veselá

Souhrn • Summary

Na přelomu roků 2022 a 2023 došlo dle dat NRL pro streptokokové nákazy k nárůstu počtu případů invazivního onemocnění vyvolaného *Streptococcus pyogenes*. Tento trend je patrný jak v České republice, tak v USA a některých státech Evropy. Zároveň nyní pozorujeme oproti období 2017 až 2021 vyšší výskyt typu emm1 a mírně vyšší výskyt emm12 a také násobně vyšší výskyt emm49. NRL pro streptokokové nákazy oslovila bakteriologické laboratoře v terénu, aby zasílaly izoláty *S. pyogenes* z invazivních onemocnění k dalšímu monitorování situace, a zavádí metodiku cel genomové sekvenace invazivních izolátů *S. pyogenes*.

At the turn of 2022 and 2023, the Czech Republic, as well as the USA and some European countries, has recorded an increase in the number of cases of invasive disease associated with *Streptococcus pyogenes*. Compared to the period 2017 to 2021, we also observe a higher incidence of emm1, a slightly higher incidence of emm12, as well as a several times higher incidence of emm49. The National Reference Laboratory for Streptococcal Infections approached bacteriology laboratories in the field and asked them to send *S. pyogenes* isolates from invasive diseases so that the situation could be further monitored. For this purpose, it has also been implementing a methodology for whole genome sequencing of invasive *S. pyogenes* isolates.

Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2023; 32(2): 75–77

Klíčová slova: *Streptococcus pyogenes*, GAS, emm, superantigen, cel genomová sekvenace

Keywords: *Streptococcus pyogenes*, GAS, emm, superantigen, whole genome sequencing

Streptococcus pyogenes (Streptokok skupiny A, Group A Strep, GAS) je agens způsobující především hnisavé infekce faryngu a kůže, může však vyvolat i systémové infekce, které mohou být doprovázeny streptokokovým syndromem toxického šoku (STSS) [1]. Kmeny GAS produkují také exotoxiny a specifické superantigeny (SAG), které vyvolávají systémovou zánětlivou odezvu. Superantigeny se váží na molekuly MHC II (major histocompatibility complex class II) na povrchu antigen prezentujících buněk a současně na variabilní oblast β řetězce receptoru T-lymfocytů. Tato interakce vede k aktivaci velkého množství T-lymfocytů produkujících prozánětlivé cytokiny a k potlačení produkce imunoglobulinů [2]. V současné době je známo 13 SAG. Geny kódující SAG jsou převážně neseny na profázích nebo na jiných mobilních elementech, což umožňuje horizontální přenos genů mezi species. O čemž svědčí i homologie mezi geny SAG u různých streptokokových species (*S. pyogenes* a *S. equi*), a také u *Staphylococcus aureus*. Výjimkou jsou geny *speG*, *speJ* a *smz*, které jsou kódovány chromozomálně. Gen *speJ* se jeví lokalizován v nestabilní genomické oblasti a chybí u významného počtu izolátů *S. pyogenes* [3]. Zvláštní úlohu má mezi SAG SPEB, multifunkční cysteinová

proteáza. Ukazuje se, že SPEB může regulovat funkci SAg proteolýzou.

Streptokokové superantigeny se považují za významné faktory virulence, i když jejich propojení s konkrétními klinickými projevy je však stále nejasné a statisticky se nepodařilo prokázat ani jejich přímou spojitost s invazivitou [4]. Nebyla prokázána ani spojitost mezi jednotlivými emm typy a profily SAg genů. Je skoro jisté, že úloha SAg není vyvolat u hostitele systémový letální šok. Podstatnou protilátkovou odezvu k bakteriálním SAg je možné zjistit u zdravých jedinců, což naznačuje, že k expozici SAg musí dojít i u neinvazivní infekce nebo asymptomatické kolonizace [3].

STSS je charakterizován místem počátku infekce, převážně dolní cesty dýchací [5] a poranění kůže, u většiny pacientů se vyskytuje bakteriémie, četnost úmrtí u STSS je až 30% [6]. Kmeny *S. pyogenes* produkují menší množství toxinu ve srovnání se stafylokoky [7].

Vážnost infekce *S. pyogenes* je ovlivněna kombinací řady faktorů, např. zdravotním stavem hostitele, předchozím poraněním, mírou expozice k *S. pyogenes*, genetickými faktory hostitele a specifickou virulencí kmene.

Prokázalo se, že při sepsích bez zřejmého místa vstupu *S. pyogenes* využívá lymfatický systém k šíření z místa lokální infekce do krevního řečiště. Váže se na endotel v lymfatických cévách, přežívá v infikovaných lymfatických uzlinách, odolává fagocytóze (není pohlcován fagocyty, ale zachycuje

Tabulka 1: Izoláty *Streptococcus pyogenes* – data NRL pro streptokokové nákazy

Rok	celkem vzorků <i>S. pyogenes</i>	invazivní materiál (hemokultura, likvor)	invazivní – děti do 5 let věku	invazivní – děti 5–18 let věku	celkem emm1	celkem emm12	celkem emm49	úmrť celkem
2015	53	33	2	0	15	1	0	13
2016	84	62	4	1	21	5	0	12
2017	59	31	1	2	12	4	2	5
2018	84	54	2	4	9	5	0	7
2019	78	58	0	1	12	1	0	6
2020	77	57	1	2	4	4	0	3
2021	46	43	0	0	1	0	1	2
2022	105	89	4	8	25	7	18	20
leden 2023	29	23	2	2	13	3	5	5
únor 2023	42	35	0	5	25	4	3	4

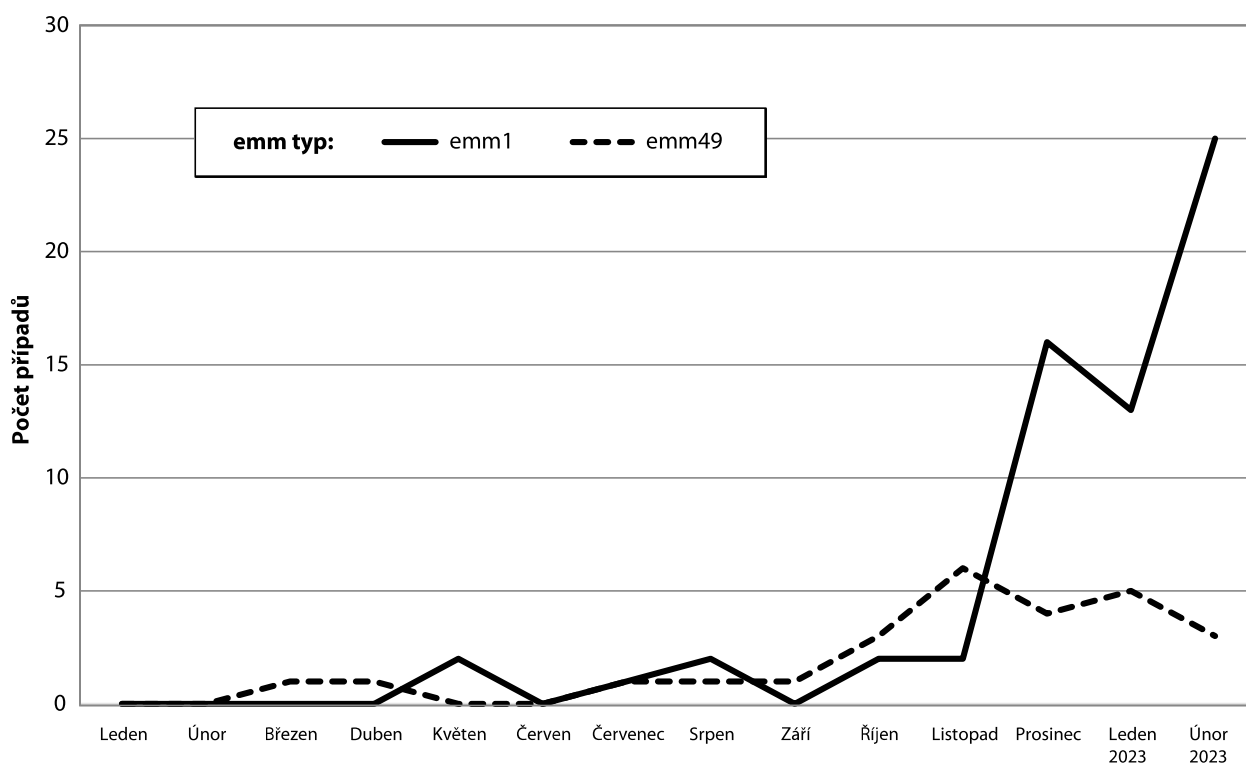
se na povrchu leukocytů), extracelulárně se replikuje a vstupuje do krevního řečiště. Do tohoto mechanismu distribuce se zvláště zapojuje hyaluronan tvořící hyaluronovou kapsli a chemokiny štěpící proteáza SpyCEP [8].

AKTUÁLNÍ SITUACE – DATA NRL PRO STREPTOKOVÉ NÁKAZY

Od prosince roku 2022 je v Národní referenční laboratoři pro streptokokové nákazy (NRL/STR) zaznamenán

zvýšený počet izolátů *S. pyogenes*, které vyvolaly invazivní onemocnění. Invazivním onemocněním je onemocnění, kdy je *S. pyogenes* prokázán v krvi či likvoru či jiném primárně sterilním materiálu.

Během prosince 2022 bylo doručeno celkem 24 invazivních izolátů, z toho 7 izolátů bylo od dětí do 18 let věku. Trend pokračuje i v roce 2023, kdy v lednu bylo doručeno 23 izolátů *S. pyogenes* z invazivních materiálů, z toho 4 izoláty jsou od dětí do 18 let věku, v únoru bylo doručeno

Graf 1: Výskyt *Streptococcus pyogenes* emm1 a emm49 v období leden 2022 až únor 2023 – data NRL pro streptokokové nákazy

35 invazivních izolátů *S. pyogenes*, z toho 5 případů bylo od dětí do 18 let věku. Pro porovnání s předchozími roky viz Tabulka 1.

U izolátů byla provedena emm typizace, což je stanovení genu *emm*, který kóduje M protein – faktor virulence na povrchu bakterie. Pomocí emm typizace byl zjištěn nárůst počtu izolátů typu emm1 a typu emm49.

V Evropě i v USA byly z několika zemí během podzimu roku 2022 hlášeny nárůsty výskytu invazivních infekčních onemocnění vyvolaných *S. pyogenes* [9, 10, 11]. Z Velké Británie i jiných zemí Evropy byl hlášen zvýšený výskyt *S. pyogenes* typu emm1 a typu emm12. V České republice pozorujeme oproti minulým 5 rokům (2017 až 2021) násobně vyšší výskyt typu emm1 a mírně vyšší výskyt emm12, ovšem také násobně vyšší výskyt emm49, který se v minulých 5 letech téměř nevyskytoval – viz Graf 1. emm1 je celosvětově nejčastěji se vyskytující emm typ u invazivních infekčních onemocnění vyvolaných *S. pyogenes* [12, 13, 14].

Aktuální data je třeba nahlížet v kontextu neexistující surveillance invazivních infekcí vyvolaných *S. pyogenes* v České republice. NRL/STR oslovila laboratoře zabývající se bakteriologickou diagnostikou, aby zasílaly izoláty *S. pyogenes* z invazivních onemocnění k dalšímu monitorování situace.

V roce 2016 došlo ve Velké Británii ke vzestupu invazivních infekcí vyvolaných *S. pyogenes* typu emm1. Invazivní izoláty byly podrobeny celogenomové sekvenaci a na základě nálezu specifických mutací byla definována nová linie typu emm1 nazvaná následně linie M1T1 *S. pyogenes* neboli M1_{UK} [15]. U linie M1_{UK} byly prokázány změny v genomu, které predikovaly zvýšenou produkci superantigenů SpeA. Tento ve zvýšené míře toxigenní kmen byl následně detekován i v jiných zemích [16, 17]. Ve zmíněném roce 2016 byl v ČR zaznamenán zvýšený počet případů invazivních onemocnění vyvolaných *S. pyogenes* – viz Tabulka 1. V roce 2017 počty případů invazivních onemocnění klesaly, celogenomová sekvenace nebyla v té době k dispozici a další došetření nebylo prováděno. Nyní jsme v situaci, kdy se celogenomová sekvenace stává poněkud dostupnější metodou testování a NRL/STR plánuje provést celogenomovou sekvenaci u vybraných invazivních izolátů.

LITERATURA

- [1] Ryan KJ, Ray GG *et al.* Sherris Medical Microbiology, Fifth Edition. USA, McGraw-Hill Companies, 2010. ISBN 978-007-160402-4
- [2] Lintges M, Arlt S, Uciechowski P, *et al.* A new closed-tube multiplex real-time PCR to detect eleven superantigens of *Streptococcus pyogenes* identifies a strain without superantigen activity. *International Journal of Medical Microbiology*. 2007; 297: 471–475.
- [3] Proft T, Fraser JD. Streptococcal Superantigens: Biological properties and potential role in disease. 2016 Feb 10. In Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center.; 2016
- [4] Vlach J, Vohrnová S, Kozáková J. Detekce superantigenů u izolátů *Streptococcus pyogenes* pomocí polymerázové řetězové reakce v reálném čase v NRL pro streptokokové nákazy. *Zprávy CEM (SZÚ Praha)* 2021; 30(6): 188–192.
- [5] Javouhey E, Bolze PA, Jamen C, Lina G. Similarities and differences between staphylococcal and streptococcal toxic shock syndromes in children: Results from 30-case cohort. *Frontiers in Pediatrics* 2018; 6(360).
- [6] Stevens DL, Tanner MH, Winship J, Swartz R *et al.* Sever group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *The New England Journal of Medicine* 1989; 321: 1–7.
- [7] Wood F, Mark MD, Potter MD, Jonasson O. Streptococcal toxic shock-like syndrome. The importance of surgical intervention. *Annals of Surgery* 1993; 217(2): 109–114.
- [8] Siggins MK, Lynskey NN, Lamb LE, Johnson LA *et al.* Extracellular bacterial lymphatic metastasis drives *Streptococcus pyogenes* systematic infection. *Nature Communications* 2020; 11: 4697.
- [9] <https://www.who.int/europe/news/item/12-12-2022-increase-in-invasive-group-a-streptococcal-infections-among-children-in-europe--including-fatalities>
- [10] <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON429>
- [11] https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/communicable-disease-threats-report-17-feb-2023_0.pdf
- [12] Luca-Harari B, Darenberg J, Neal S, *et al.* Strep-EURO Study Group; Jasir A. Clinical and microbiological characteristics of severe *Streptococcus pyogenes* disease in Europe. *Journal of Clinical Microbiology*. 2009 Apr;47(4):1155-65. doi: 10.1128/JCM.02155-08. Epub 2009 Jan 21. PMID: 19158266; PMCID: PMC2668334
- [13] Villalón P, Sáez-Nieto JA, Rubio-López V, *et al.* Invasive *Streptococcus pyogenes* disease in Spain: a microbiological and epidemiological study covering the period 2007–2019. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2021; 40(11): 2295–2303. doi: 10.1007/s10096-021-04279-2. Epub 2021 May 27. PMID: 34046804
- [14] Ikebe T, Okuno R, Kanda Y, Sasaki M, Yamaguchi T, Otsuka H, Kazawa Y, Suzuki M, Ohya H, Uchida K, Ohnishi M; Working Group for Beta-Hemolytic Streptococci in Japan. Molecular characterization and antimicrobial resistance of group A streptococcus isolates in streptococcal toxic shock syndrome cases in Japan from 2013 to 2018. *International Journal of Medical Microbiology*. 2021; 311(3):151496. doi: 10.1016/j.ijmm.2021.151496. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33756191
- [15] Lynskey NN, Jauneikaite E, Li HK, *et al.* Emergence of dominant toxigenic M1T1 *Streptococcus pyogenes* clone during increased scarlet fever activity in England: a population-based molecular epidemiological study. *Lancet Infectious Diseases*. 2019; 19(11): 1209–1218. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30446-3. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31519541; PMCID: PMC6838661
- [16] Demczuk W, Martin I, Domingo FR, *et al.* Identification of *Streptococcus pyogenes* M1_{UK} clone in Canada. *Lancet Infectious Diseases*. 2019; 19(12): 1284–1285. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30622-X. PMID: 31782392
- [17] Rümke LW, de Gier B, Vestjens SMT, *et al.* Dominance of M1_{UK} clade among Dutch M1 *Streptococcus pyogenes*. *Lancet Infectious Diseases*. 2020; 20(5): 539–540. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30278-4. PMID: 32359464

MUDr. Jana Kozáková
vedoucí NRL pro streptokokové nákazy CEM SZÚ