



Daniele Dona'



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Ripercorriamo assieme l'epidemia da Streptococco A: cos'è successo? Cosa ci possiamo ancora aspettare?

Perché parlarne...

- E' tra i più comuni patogeni nella popolazione pediatrica e adolescenziale
- Ampio spettro di patologie: benigne/invasive/immunomediate
- Possiede numerosissimi meccanismi di virulenza
- Recente aumento forme invasive
- Attualmente non esiste un vaccino
- Terapia si basa sulla somministrazione di antibiotici. È davvero un germe con poche resistenze?

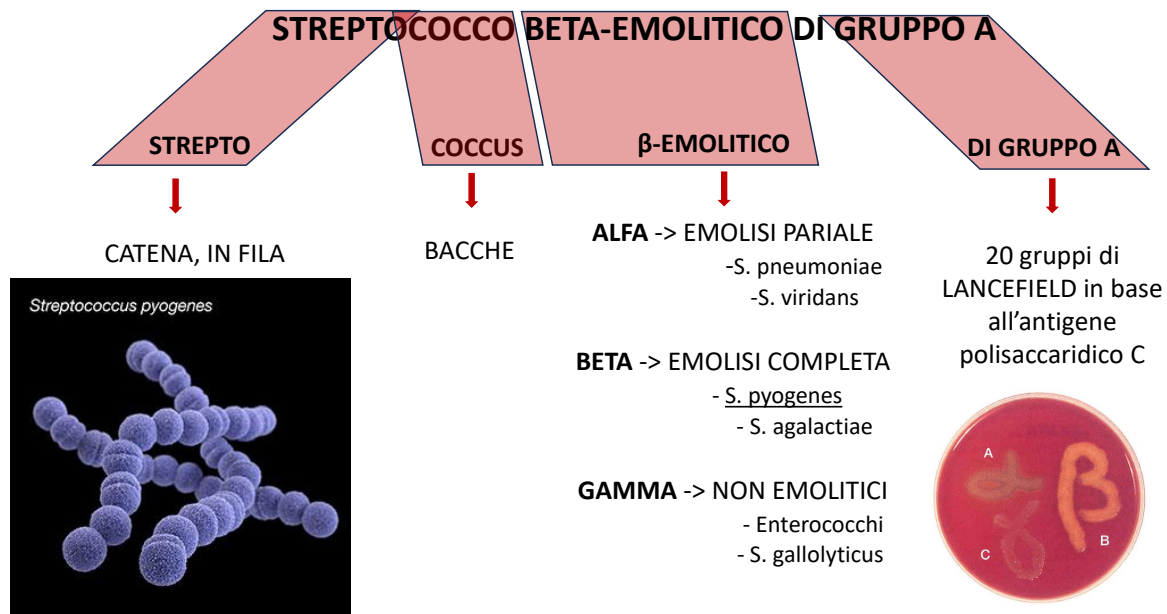


UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Classificazione



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



Brouwer et al; Pathogenesis, epidemiology and control of Group A Streptococcus Infection; Nature Reviews Microbiology; 2023

Classificazione



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Più di 240 genotipi GENOTIPI

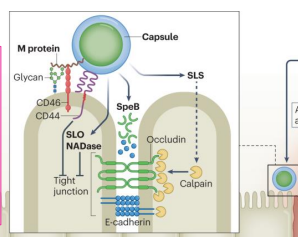
Tipizzazione basata sulla sequenza 5' variabile del gene *emm* che codifica per la proteina M

Proteina M

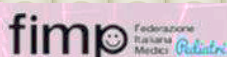
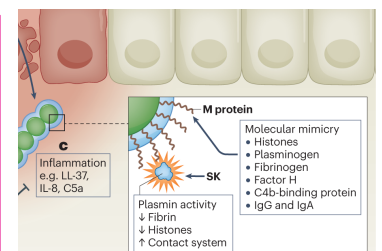
- Proteina transmembrana, **porzione extracellulare N-terminale ipervariabile** > conferisce diversità antigenica
- Target di potenziali vaccini e dell'immunità umorale post-infezione: sviluppo di anticorpi anti-M dopo 6-8 sett dall'infezione primaria > protegge da reinfezione con lo **stesso** sierotipo

- **Fattore di virulenza chiave:** effetto immuno-modulatorio (**genotipo-specifico**) tramite interazione con varie componenti dell'ospite

Media l'adesione all'epitelio > ruolo nella colonizzazione dell'ospite



- **Resistenza a immunità innata e adattativa** (lega componenti endogeni es fibrinogeno)
- **Induce secrezione di citochine pro-infiammatorie** (IL-1β e IL-18) portando ad apoptosi dei macrofagi

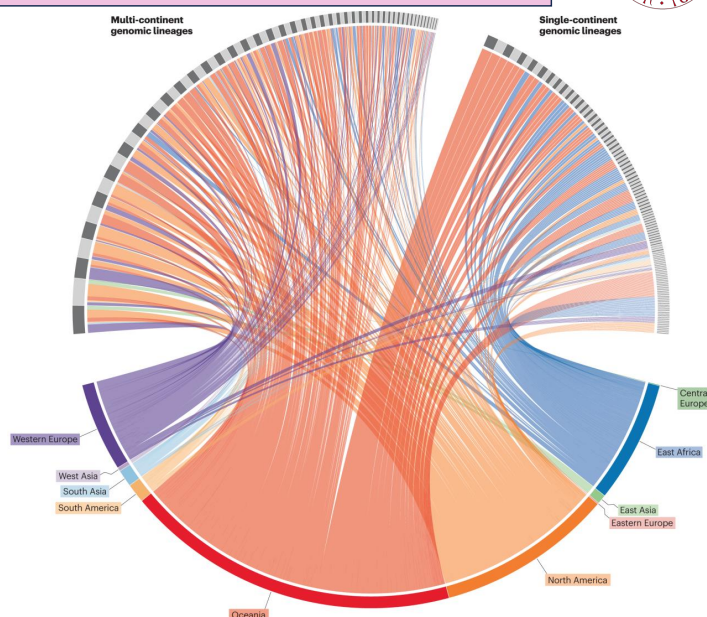
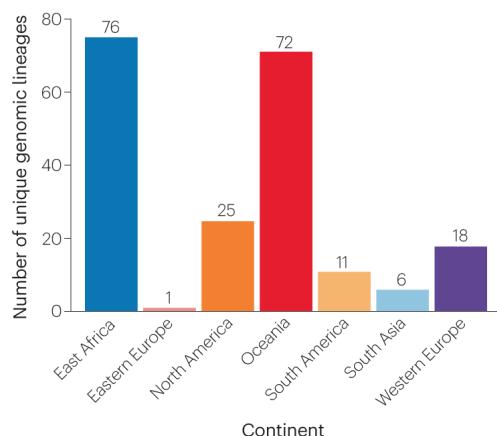


Brouwer et al; Pathogenesis, epidemiology and control of Group A Streptococcus Infection; Nature Reviews Microbiology; 2023

Classificazione



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



Brouwer et al; Pathogenesis, epidemiology and control of Group A Streptococcus Infection; Nature Reviews Microbiology; 2023

Classificazione



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

LO SPETTRO DELLE DIVERSE MANIFESTAZIONI CLINICHE SI ASSOCIA A DIVERSI GENOTIPI

Distribuzione genotipi per aree geografiche:
40% infezioni nei paesi industrializzati è dovuto ai genotipi 1, 3, 12 e 28

50% casi di infezioni invasive causate da genotipi 1, 3, 4, 6 e 28

Disease	Signature clinical symptoms	Associated M types
Superficial		
Pharyngitis	Sore throat, fever, tonsillopharyngeal inflammation, patchy tonsillopharyngeal exudates, palatal petechiae, anterior cervical adenitis	1, 2, 3, 4*, 5, 6, 12, 28*, 75, 89*
Scarlet fever	Maculopapular rash, exudative pharyngitis, 'strawberry tongue'	1, 3, 4*, 12
Impetigo	Honey-coloured crusts most commonly on the face and extremities	33, 41, 42, 52, 53, 70
Sequelae		
Acute rheumatic fever (ARF)	Fever, arthritis, carditis, chorea	1, 5, 6, 14, 18, 24
Rheumatic heart disease (RHD)	Shortness of breath, mitral and/or aortic regurgitation, subsequent mitral stenosis	Unknown
Acute post-streptococcal glomerulonephritis	Facial oedema, hypertension, haematuria, complement deficiency	1, 4*, 12, 49, 55, 57, 60
Invasive		
Bacteraemia	High fever, nausea, vomiting	1, 3, 6, 12, 28*, 53, 68, 81, 89*
Cellulitis	Erythema, oedema, warmth and tenderness	Unknown
Puerperal sepsis	Fever, chills, pain, purulent vaginal discharge in pregnant or recent postpartum women	1, 4*, 11, 12, 13, 28*
Necrotizing fasciitis	Fever, malaise, local erythema, swelling, myalgias, abdominal pain	1, 3, 28*
Streptococcal toxic shock syndrome (STSS)	Fever, rash, hypotension, end organ failure	1, 3



Walker et al; Clin Microbiol Rev. 2014 Apr; 27(2): 264–301
Brouwer et al; Nature Reviews Microbiology; 2023

Patogenesi



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

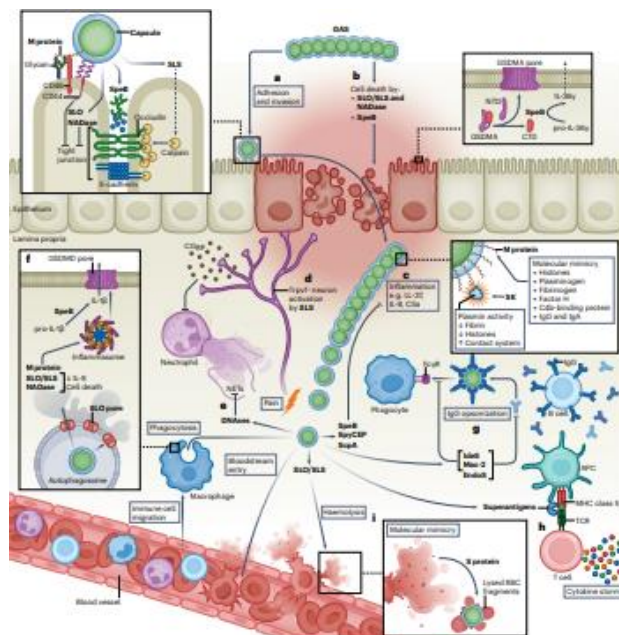
NON SOLO LA PROTEINA M CONTRIBUISCE ALLA VIRULENZA

ADESIONE > COLONIZZAZIONE

- Proteina M; Capsula
- Fimbrie e pili

INVASIONE TISSUTALE

- Streptolisine e DNAsi: citotossiche (formazione pori su membrane cellulari)
- Streptochinasi
- Esotossine pirogeniche streptococciche (Spes) o tossine eritrogeniche (tossine associate anche all'eritema della scarlattina)



IMMUNO-EVASIONE

- Capsula (strutturalmente identica ad acido ialuronico umano; resistenza a fagocitosi)
- C5a peptidasi -> inibisce C5a del complemento
- Proteina M



Brouwer et al; Pathogenesis, epidemiology and control of Group A Streptococcus Infection; Nature Reviews Microbiology; 2023
Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Disease, Eight Edition

Patogenesi



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

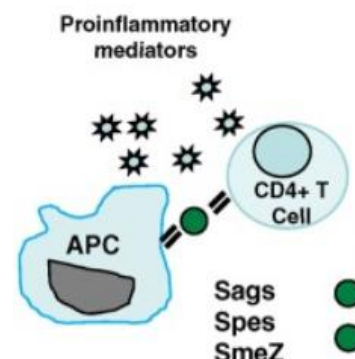
IL RUOLO DEI SUPERANTIGENI (Spes)

Sono potenti esotossine (Spes/tossine eritrogeniche) che determinano l'attivazione incontrollata della risposta immunitaria legandosi al TCR dei linfociti T CD4 e all'MHC-II delle APC

→ rilascio di quantità massive di citochine che mediano diversi effetti biologici tra cui lo **shock, esteso danno tissutale, insufficienza d'organo**

→ Coinvolti nella sindrome dello shock tossico (TSS) e alla patogenesi delle infezioni severe (**fascite necrotizzante**)

→ MA....



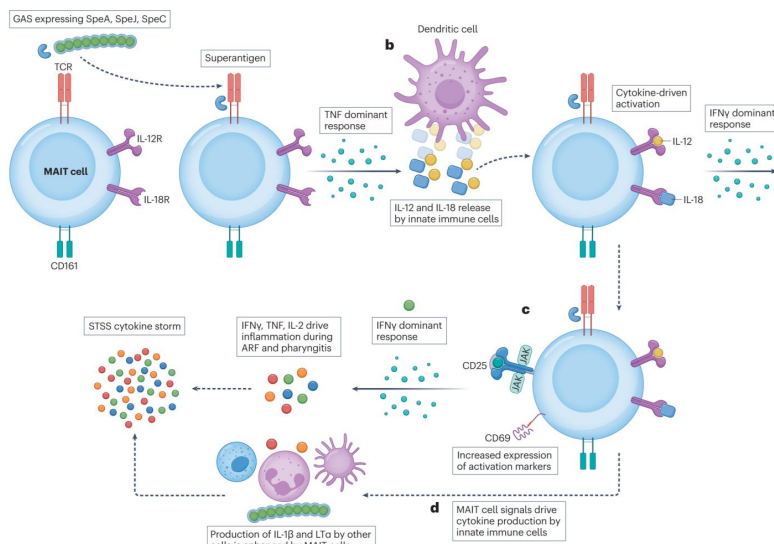
Walker et al; Disease Manifestations and Pathogenic Mechanisms of Group A Streptococcus
Clin Microbiol Rev. 2014 Apr; 27(2): 264–301.

Patogenesi



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

... NELLE INFEZIONI PIU SEVERE E' STATO IMPLICATO ANCHE UN RUOLO DELLA
PREDISPOSIZIONE INDIVIDUALE



Le **cellule MAIT** sono **altamente attivate** nei **pazienti con STSS** e sono state identificate come principali contribuenti alla tempesta di citochine associata a questa malattia.

Costituiscono solo l'**1-10% della popolazione di linfociti T** nel sangue periferico, **ma** rappresentavano rispettivamente il **41%** (in alcuni casi il **60%**) delle **cellule T produttrici di IFNγ** e il **15%** delle **cellule T produttrici di TNF**.

La loro **deplezione** prima della stimolazione con GAS **riduceva** la produzione di IFNγ, IL-1β, IL-2 e TNF, che guidano l'**immunopatologia durante la tempesta di citochine nella STSS**.



Brouwer et al; Pathogenesis, epidemiology and control of Group A Streptococcus Infection; Nature Reviews Microbiology; 2023

Manifestazioni Cliniche



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

- Patogeno quasi esclusivamente umano
- L'infezione richiede inizialmente una **fase di colonizzazione** faringea o cutanea >**infezione acuta**> possibile **fase di colonizzazione faringea asintomatica**

Infezioni superficiali

- Faringotonsillite acuta
- Scarlattina
- Impetigine

Infezioni invasive

- Fascite necrotizzante
- Batteriemia
- Polmonite
- Meningite
- Artrite settica/osteomielite
- *Streptococcal TSS*

Sequela immunomediate

- Febbre reumatica acuta
- Glomerulonefrite post-streptococcica



Manifestazioni Cliniche



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Infezioni superficiali

- Faringotonsillite acuta
- Scarlattina
- Impetigine

-Sono le manifestazioni cliniche più frequenti

-Generalmente benigne ed autolimitantesi

-**Trattamento** riduce:

- durata dei sintomi e contagiosità (non contagioso dopo 24 h dall'avvio dell'antibiotico)
- rischio di complicanze suppurative e immunomediate (febbre reumatica, non glomerulonefrite)

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



Brouwer et al; Pathogenesis, epidemiology and control of Group A Streptococcus Infection; Nature Reviews Microbiology; 2023

Red Book: 2021–2024 Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics;

Manifestazioni Cliniche



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

FARINGOTONSILLITE

- Spesso autolimitantesi in 5-7 giorni
- Può svilupparsi scarlattina se ceppo produttore di tossine eritrogeniche (raramente scarlattina insorge dopo infezione cutanea)
- Possibili complicanze **suppurative** (ascesso peritonsillare/retrofaringeo, linfadenite, OMA, sinusite) e **non suppurative** (febbre reumatica e glomerulonefrite post-streptococcica)

Table 1. Features Suggestive of Group A Streptococcal and Viral Pharyngitis

Group A streptococcal infection	Viral infection
Sudden onset of sore throat	Conjunctivitis
Age 5 to 15 years	Coryza
Fever	Cough
Headache	Diarrhea
Nausea, vomiting, abdominal pain	Hoarseness
Tonsillopharyngeal inflammation	Discrete ulcerative stomatitis
Patchy tonsillopharyngeal exudates	Viral exanthem
Palatal petechiae	
Anterior cervical adenitis (tender nodes)	
Presentation in winter or early spring	
History of exposure to streptococcal pharyngitis	
Scarlatiniform rash	

Adapted with permission from Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2012;55(10):e91.



NICE

National Institute for Health and Care Excellence



Manifestazioni Cliniche



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

FARINGOTONSILLITE - DIAGNOSI

- **Score clinici:**

- Basso PPV;
- scopo principale è identificare quei pazienti con rischio così basso di eziologia batterica da non necessitare dell'antibiotico

Modified Centor Criteria (Mclsaac)	Score
Fever	1
Tonsillar Exudate	1
Absent Cough	1
Anterior Cervical LAD	1
Age 3-14 years	1
Age 15-44 years	0
Age >44 years	-1

Modified Centor Criteria Score	GAS Infection Risk (%)
0	1-2.5
1	5-10
2	11-17
3	28-35
≥4	51-53

- **Test rapido antigenico (RADT):**

- Alta specificità (non necessita di conferma con colturale)
- Sensibilità 80-85% (qualche falso negativo> se alto sospetto clinico fare anche esame colturale)

- **Esame colturale del tampone faringeo**

- Sensibilità elevata (90-97%)
- Diagnosi non immediata



Mclsaac W et al, Empirical Validation of Guidelines for the Management of Pharyngitis in Children and Adults. JAMA, April 7, 2004—Vol 291, No. 13
Tanz R. et al., Pediatrics 2009;123:437-44

Manifestazioni Cliniche



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

FARINGOTONSILLITE – PORTATORE CRONICO

- Persistenza di SBEGA faringeo in paziente **senza segni di infezione/riposta infiammatoria**
- Prevalenza fino al **25% tra i bambini in età scolare**; può perdurare per **mesi**
- **Non si associa a rischio di infezione, trasmissione o complicanze**
- Stato di portatore è associato alla perdita dei fattori di virulenza e ad una bassa carica batterica nelle alte vie respiratorie



Alto tasso di fallimento nell'eradicazione con antibiotici di prima linea (amoxi/penicillina) rispetto agli episodi di infezione acuta>

- **possibile capacità di mantenere un reservoir intracellulare** nelle cellule epiteliali (scarsa penetrazione della penicillina)
- possibile **protezione da parte di b-lattamasi prodotte dalla normale flora faringea**



Marouni M J et al, International Journal of Medical Microbiology 294 (2004), 27-33
Tanz R et al, Pediatr Infect Dis J 2007;26: 175–176; Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Disease, Eight Edition

Manifestazioni Cliniche



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

FARINGOTONSILLITE – QUANDO TRATTARE PORTATORE CRONICO

La terapia antibiotica **NON** è indicata nella maggioranza dei casi dei portatori asintomatici

Può essere indicato in poche specifiche situazioni:

- 1) Durante un outbreak locale di febbre reumatica, glomerulonefrite poststreptococcica o iGAS
- 2) Se avviene un outbreak di faringite acuta streptococcica in una comunità chiusa
- 3) Se presente una storia familiare/personale di febbre reumatica acuta
- 4) In una famiglia con preoccupazione eccessiva riguardo l'infezione da SBEGA
- 5) Quando la tonsillectomia viene considerata solamente a causa della colonizzazione da SBEGA



Manifestazioni Cliniche



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

FARINGOTONSILLITE RICORRENTE



V. Is the Patient With Frequent Recurrent Episodes of Apparent GAS Pharyngitis Likely to Be a Chronic Pharyngeal Carrier of GAS?

Recommendations

11. We recommend that clinicians caring for patients with recurrent episodes of pharyngitis associated with laboratory evidence of GAS consider that they may be experiencing >1 episode of bona fide streptococcal pharyngitis at close intervals, but they should also be alert to the possibility that the patient may actually be a chronic pharyngeal GAS carrier who is experiencing repeated viral infections (strong, moderate).

12. We recommend that GAS carriers do not ordinarily justify efforts to identify them nor do they generally require antimicrobial therapy because GAS carriers are unlikely to spread GAS pharyngitis to their close contacts and are at little or no risk for developing suppurative or nonsuppurative complications (eg, acute rheumatic fever; strong, moderate).

- Infezioni virali in portatore cronico **vs** infezione da ceppi SBEGA diversi
- Diagnosi differenziale può essere difficile:
 - Valutare età, epidemiologia, presenza di sintomatologia virale
 - **Persistenza di SBEGA+ durante periodi asintomatici suggerisce stato di portatore**
 - Possibilità di infezione «ping-pong» intrafamiliare
 - Risposta a terapia antibiotica
 - Verificare la compliance alla terapia
- **Possibile trattamento con regimi antibiotici modificati (gli stessi per eradicazione dello stato di portatore), associati ad un minor tasso di fallimento**



Manifestazioni Cliniche



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

- Patogeno quasi esclusivamente umano
- L'infezione richiede inizialmente una **fase di colonizzazione** faringea o cutanea >**infezione acuta**> possibile **fase di colonizzazione** faringea asintomatica

Infezioni superficiali

- Faringotonsillite acuta
- Scarlattina
- Impetigine

Infezioni invasive

- Fascite necrotizzante
- Batteriemia
- Polmonite
- Meningite
- Artrite settica/osteomielite
- *Streptococcal TSS*

Sequele immunomediate

- Febbre reumatica acuta
- Glomerulonefrite post-streptococcica



Manifestazioni Cliniche



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Infezioni invasive – iGAS

Fattori di rischio:

Infezioni invasive

- Fascite necrotizzante
- Batteriemia
- Polmonite
- Meningite
- Artrite settica/osteomielite
- *Streptococcal TSS*

- **Infezione da VZV:** fino al 15-30% dei casi di iGAS erano associati a infezione da VZV prima della diffusione del vaccino; Vaccinazione per varicella sembra ridurre casi di infezione invasiva da *S. pyogenes*
- **Infezione da Influenza**
- **Lesioni cutanee:** ustioni, trauma, recente chirurgia
- **Immunodepressione;** tuttavia la maggior parte dei casi avviene in persone immunocompetenti
- **Età < 1 anno** (trasmissione verticale nel neonato)

Manifestazioni Cliniche



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Infezioni invasive – iGAS



Definizioni secondo LG UK:

Infezioni invasive

- Fascite necrotizzante
- Batteriemia
- Polmonite
- Meningite
- Artrite settica/osteomielite
- *Streptococcal TSS*

Caso confermato iGAS:

- **Isolamento** di *S. pyogenes* (metodo colturale o molecolare) **da un sito sterile**: sangue, liquor cefalorachidiano, liquido sinoviale, liquido pleurico, pericardico o peritoneale, tessuto osseo, endometrio, tessuti o ascessi profondi.
- Include anche **infezioni severe**: isolamento di *S. pyogenes* **da sito non-sterile** (faringe, espettorato, ferita, vaginale) in presenza di **manifestazioni gravi compatibili** con infezione da SBEGA: *Streptococcal toxic shock syndrome* (STSS), fascite necrotizzante, polmonite, meningite, artrite settica, osteomielite, miosite, peritonite, sepsi puerperale

Caso probabile:

- Nessun isolamento colturale ma **clinica compatibile** con infezione invasiva da SBEGA, in presenza di alto sospetto clinico o di un link epidemiologico.



UK guidelines for the management of contacts of invasive group A streptococcus (iGAS) infection in community settings v2.0; March 2023.

STSS



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Infezioni invasive – iGAS

STSS – Streptococcal Toxic Shock Syndrome

Infezioni invasive

- Fascite necrotizzante
- Batteriemia
- Polmonite
- Meningite
- Artrite settica/osteomielite
- *Streptococcal TSS*

- Causato principalmente dal genotipo emm 1 ed emm 3 produttori di tossine pirogeniche (ma possono causarlo anche altri genotipi)
- Può insorgere a qualsiasi età;
- Complicanza di forme invasive nel 5% dei casi pediatrici (soprattutto dopo infezioni profonde dei tessuti molli)
- Manifestazioni cliniche severe (febbre, eritrodermia, ipotensione, MOF)
- Emocolture positive per SBEGA in circa il 60% dei casi
- Mortalità del 18-79%; mortalità minore nei bambini rispetto agli adulti



UK guidelines for the management of contacts of invasive group A streptococcus (iGAS) infection in community settings v2.0; March 2023.

STSS - Diagnosi



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

**Table 3.55. Streptococcal Toxic Shock Syndrome:
Clinical Case Definition^a**

- I. Isolation of group A *Streptococcus* (*Streptococcus pyogenes*)
 - A. From a normally sterile site (eg, blood, cerebrospinal fluid, peritoneal, joint, pleural, or pericardial fluid)
 - B. From a nonsterile site (eg, throat, sputum, vagina, open surgical wound, or superficial skin lesion)
- II. Clinical signs of severity
 - A. Hypotension: systolic pressure 90 mm Hg or less in adults or lower than the fifth percentile for age in children <16 years of age

AND

 - B. Two or more of the following signs of multi-organ involvement:
 - Renal impairment: creatinine concentration 177 µmol/L (2 mg/dL) or greater for adults or at least 2 times the upper limit of normal for age^b
 - Coagulopathy: platelet count 100 000/mm³ or less and/or disseminated intravascular coagulation defined by prolonged clotting times, low fibrinogen, and presence of fibrin degradation products
 - Hepatic involvement: elevated alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, or total bilirubin concentrations at least 2 times the upper limit of normal for age^b
 - Acute respiratory distress syndrome defined by acute onset of diffuse pulmonary infiltrates and hypoxemia in absence of cardiac failure or by evidence of diffuse capillary leak
 - A generalized erythematous macular rash that may desquamate
 - Soft tissue necrosis, including necrotizing fasciitis or myositis, or gangrene

• **Caso confermato** : criteri IA, IIA e IIB

• **Caso probabile**: criteri IB, IIA e IIB e non altre cause identificate



Red Book: 2021–2024 Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics;

STSS - Management



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Table 3.56. Management of Streptococcal Toxic Shock Syndrome Without Necrotizing Fasciitis

- Fluid management to maintain adequate venous return and cardiac filling pressures to prevent end-organ damage
- Anticipatory management of multisystem organ failure
- Parenteral antimicrobial therapy at maximum doses with the capacity to:
 - Kill organism with bactericidal cell wall inhibitor (eg, beta-lactamase-resistant antimicrobial agent)
 - Decrease enzyme, toxin, or cytokine production with **protein synthesis inhibitor (eg, clindamycin)**
- **IGIV often is used as an adjunct, typically at 1 g/kg on day 1, followed by 0.5 g/kg on 1–2 subsequent days**

IGIV indicates Immune Globulin Intravenous.



Red Book: 2021–2024 Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics;

Chemioprophylassi



Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

- In caso di iGAS, la **profilassi farmacologica** per conviventi e contatti stretti **NON** è raccomandata di routine; tuttavia una profilassi farmacologica mirata può essere presa in considerazione per i contatti stretti a rischio per età (≥ 65 anni) o per condizioni concomitanti (es.: infezione da HIV, varicella o diabete mellito).
- Importante l'adeguata igiene delle mani e delle vie respiratorie, areazione degli ambienti e pulizia delle superfici contaminate
- Indicato il trattamento antibiotico tempestivo per i pazienti sintomatici con diagnosi microbiologica positiva
- Mancanza di uniformità a livello delle linee guida internazionali.

Linee guida UK Health Security Agency

Le linee guide canadesi del 2019

- Chemoprophylaxis should *only* be offered to close contacts of a confirmed case of *severe* IGAS who have been exposed during the period from 7 days before the onset of symptoms in the index case to 24 h after initiating antimicrobial therapy in the case.
- Chemoprophylaxis should be started as soon as possible, preferably within 24 h of identifying the case, but is still

Whether contacts of a case require treatment

Contacts of an iGAS case do not usually require any treatment, and it is rare for contacts to develop symptoms. However, some household contacts may be offered antibiotics if they are pregnant (237 weeks), elderly (75 years or older), have chickenpox, or are a newborn baby (under one month). If someone else in the household experiences any symptoms of a GAS infection such as sore throat, skin infection or fever within 30 days of the first case, they should also contact their doctor promptly and may require antibiotics.



Ministero della Salute, Circolare del 12/04/2023. Aumento dell'incidenza di scarlattina e di infezione invasiva da streptococco di gruppo A.

Epidemiologia - iGAS



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

- Incidenza in **aumento a livello globale negli ultimi 15 anni** (compreso Europa e US)
- Si stima che le infezioni invasive da *S. pyogenes* e le sequele immunomediate causino circa 50000 morti/anno, soprattutto nei LMIC;
- Incidenza stimata di **iGAS nei bambini è di 1-3 casi/100000** per anno; incidenza maggiore per età < 1 anno (3-5 casi/10000 per anno)



Epidemiologia e COVID-19

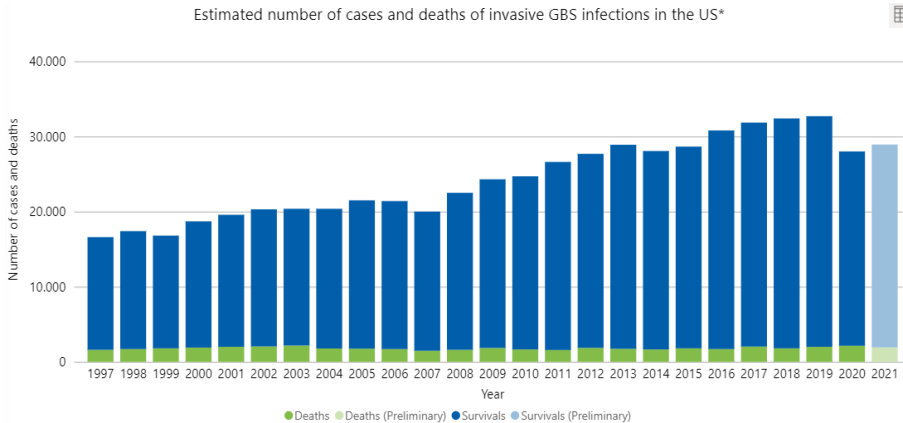


UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

iGAS in 2020-2021

↓ 25%

Durante la pandemia da COVID-19 il tasso di iGAS si è ridotto del 25% negli US rispetto al period pre-pandemico, registrando I livelli più bassi dal 1997 nella fascia d'età 2-17 anni



*Rates are calculated as cases per 100,000 population.

Ridotto anche il numero totale di infezioni da SBEGA in tutte le età;
> **Ruolo delle misure non farmacologiche di contenimento della pandemia**



CDC. ABCs Bact Facts Interactive Data Dashboard
CDC. Increase in Invasive Group A Strep Infections, 2022–2023; Last Reviewed: February 2, 2023

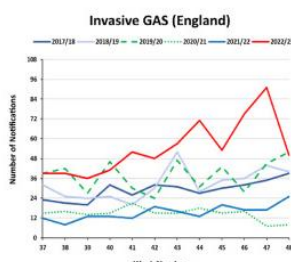
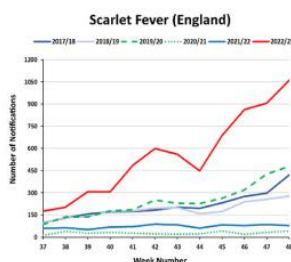
Epidemiologia



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

iGAS in December 2022

“Increase in Sclarlet Fever and Invasive Group A Streptococcal infections among children in Europe, including fatalities”



A number of European countries (including France, Ireland, the Netherlands, Sweden and the United Kingdom) have indicated an increase in 2022, particularly since September, in the number of cases of invasive Group A streptococcal (iGAS) disease among children under 10 years of age.

During the same period, several deaths associated with iGAS disease in children under 10 have also been reported, including from France, Ireland, and the United Kingdom. In France and the United Kingdom, the number of iGAS cases observed in children has been several-fold higher than pre-pandemic levels for the equivalent period of time.

The observed increases reported to WHO/Europe and the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) have followed a period of reduced incidence of infections with Group A Streptococcus (GAS) during the COVID-19 pandemic.

It is likely that the increase in cases of iGAS disease in children is also associated with the recent increased circulation of respiratory viruses, including seasonal influenza and respiratory syncytial virus, as coinfection of viruses with GAS may increase the risk of iGAS disease.



Jain et al, Group A streptococcal (GAS) infections amongst children in Europe: Taming the rising tide. *New microbes New Infect.* 2022 Dec 15;51:101071

Epidemiologia



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

iGAS dati UK

Figure 1. Weekly laboratory notifications of invasive group A streptococcal infections, England, weeks 37–48, 2017–2022* (n=2,327)

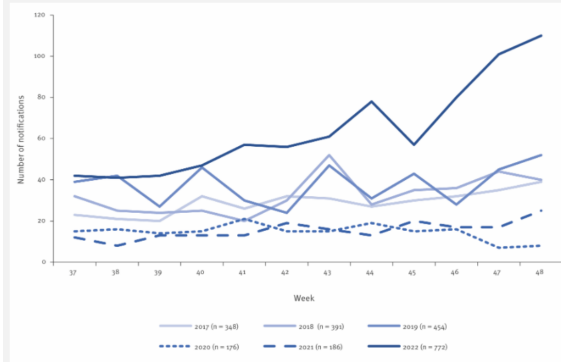
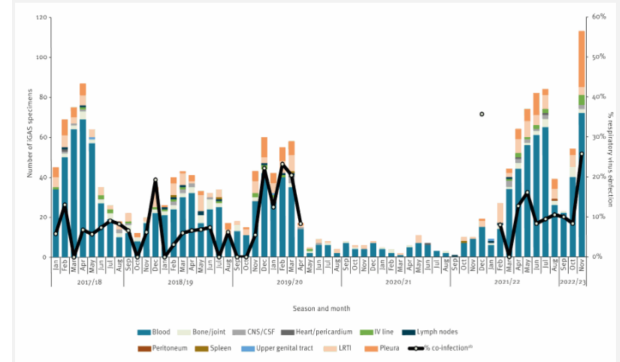


Figure 3. Monthly number of iGAS infections in <15-year-olds by specimen type and percentage with respiratory virus co-infection^{ab} (within +/- 1 day), England, January 2018^c–November 2022 (n=1,830)



- **4622** (2022/23) vs **1294** nello stesso periodo (settimane 37-46) negli ultimi cinque anni
- Fino a dicembre 2022 sono state segnalate 509 notifiche di malattia da iGAS con **13 decessi** entro sette giorni dalla diagnosi di iGAS in bambini in confronto con **quattro decessi** nello stesso periodo della stagione 2017-2018 (pre-pandemia COVID-19)



Epidemiologia



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

iGAS dati in Spagna

- 220 iGAS in bambini < 16 aa dal 01/01/2019 al 31/12/22
- **Netto aumento dei casi (4x)** da novembre **2022** vs periodo pre-pandemico
- Aumento dei casi è coinciso con la maggior circolazione di RSV

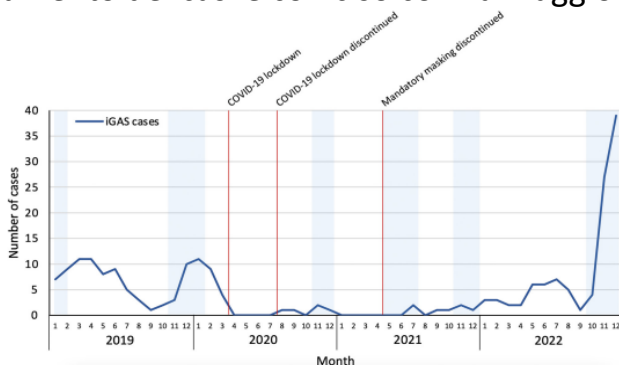


Fig. 1: Monthly distribution of invasive Streptococcal Group A disease in children between 2019 and 2022. The red lines indicate remarkable changes in public health measures to prevent SARS-CoV-2 transmission. The blue shaded area indicates respiratory syncytial virus epidemics in Spain.

- Maggior tasso di ricovero in PICU e di polmonite nel 2022 vs 2019 48.6% vs. 30.4%, $p = 0.013$, and 36.2% vs. 22.8%, $p = 0.050$, rispettivamente)



Cobo-Vázquez et al; Increasing incidence and severity of invasive Group A streptococcal disease in Spanish children in 2019–2022; The Lancet Regional Health - Europe 2023;27: 100597

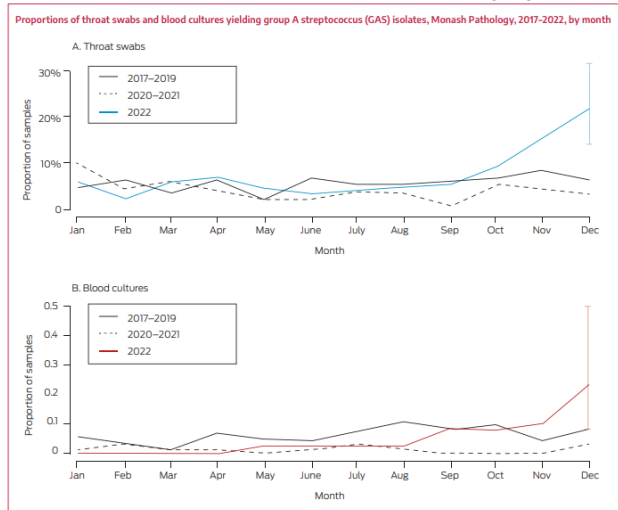
Epidemiologia



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

iGAS in Australia – un altro emisfero, epidemiologia sovrapponibile

ADULTI e BAMBINI



MacPhail et al, 2023

BAMBINI < 18 anni

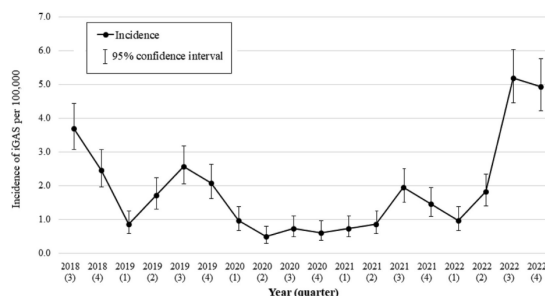


Fig. 1: Annualised minimum incidence of notified invasive group A streptococcal (iGAS) disease among children and young people aged less than 18 years, by yearly quarter, July 2018–December 2022. *Q3 (July to September) includes 2 months of winter and one month of spring in Victoria, Western Australia and Queensland, and the dry season in the Northern Territory.

- Nessuna differenza nella proporzione dei pazienti con malattia severa
- I pazienti con co-infezione respiratoria virale avevano un rischio aumentato di avere la forma severa di malattia da iGAS (RR 1.9, CI 1.2–3)
- Ceppi di GAS a fine 2022 non differenti dai ceppi circolanti gli anni precedenti.

Aho et al. 2023

MacPhail et al; A rise in invasive and non-invasive group A streptococcal disease case numbers in Melbourne in late 2022; MJA 218 (8) • 1 May 2023
Aho et al; Increase in invasive group A streptococcal disease among Australian children coinciding with northern hemisphere surges; The Lancet Regional Health - Western Pacific 2023; 100873. Article in press.

Cause



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Selezione di un ceppo molto virulento e diffusibile?

Antibiotico resistenza?

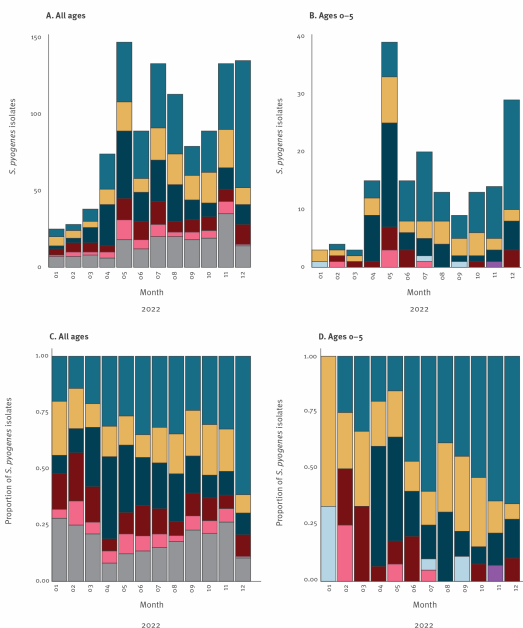
Cambiamenti legati alla pandemia?



Cause



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



- NON ESISTE un tipo emm specifico responsabile dell'alta incidenza tra i bambini piccoli.
- Tuttavia, i tipi emm 1, 4, 12, 22 e 89 rappresentano più dell'80% degli isolati patogeni, sia per tutte le fasce d'età (899 su 1.083) che per i bambini di età compresa tra 0 e 5 anni (173 su 177)



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

Cause



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

RAPID COMMUNICATION

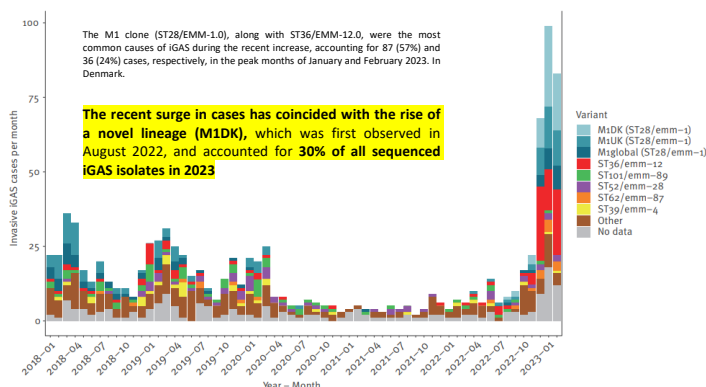
Increase in invasive group A streptococcal infections and emergence of novel, rapidly expanding sub-lineage of the virulent *Streptococcus pyogenes* M1Dk clone, Denmark, 2023

Thor Bech Johannesen¹, Charlotte Munkstrup², Sofie Marie Edslev³, Sharmin Balg⁴, Stine Nielsen⁵, Tjeda Funk⁶, Dennis Karsten Kristensen⁷, Lars Hørvig Jacobsen⁸, Signe Fischer Ravn⁹, Niels Bindlev¹⁰, Sophie Gubbels¹¹, Marianne Voldstedlund¹², Pirkka Jokelainen¹³, Søren Hallstrøm¹⁴, Astrid Rasmussen¹⁵, Karl Gustaf Kristinsson¹⁶, David Fuglsang-Damgaard¹⁷, Ram B Dessau¹⁸, Agnieszka Barbara Olsén¹⁹, Christian Salgaard Jensen²⁰, Annette Skovby²¹, Svend Ellermand-Eriksen²², Thøger Gorm Jensen²³, Esad Dzajic²⁴, Claus Østergaard²⁵, Steen Lomborg Andersen²⁶, Steen Hoffmann²⁷, Peter Henrik Andersen²⁸, Marc Stegger²⁹



FIGURE 3

Number of non-invasive (n = 86,793) and invasive (n = 1,265) laboratory-diagnosed infections of group A *Streptococcus* per 100,000 inhabitants per month, Denmark, January 2018–May 2023



- Although the novel M1DK lineage was overrepresented in invasive cases and conveys the highest risk of requiring intensive care treatment, **WE ESTIMATE ITS VIRULENCE TO BE SIMILAR TO THE OTHER M1 VARIANTS**, which are all associated with more severe infection, and the spread of M1DK has not led to a considerable increase in iGAS mortality rate or risk of intensive care.
- **THE MORTALITY RATE OF IGAS** in January and February 2023 was 10–20%, while 20–30% of iGAS patients received intensive care, **WHICH IS SIMILAR TO WHAT WAS OBSERVED IN THE WINTER MONTHS OF 2018/19 AND 2019/20.**



Cause



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Selezione di un ceppo molto virulento e diffusibile?

Antibiotico resistenza?

Cambiamenti legati alla pandemia?

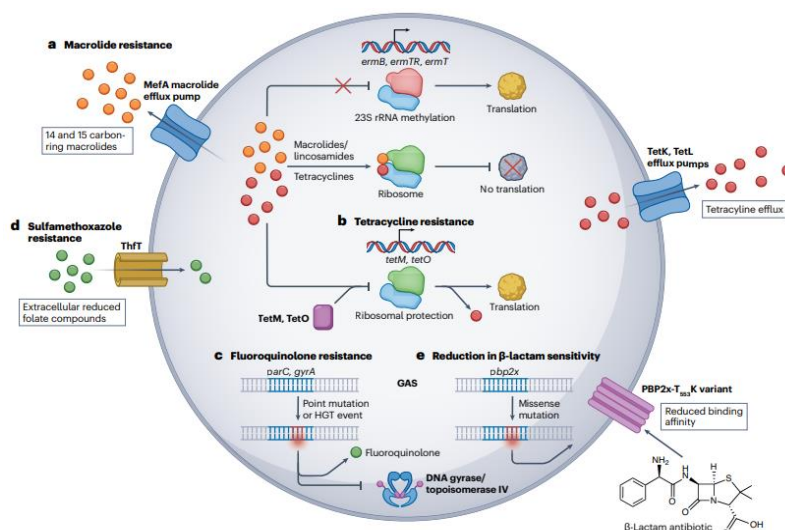


Cause



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Antibiotico resistenza?



S. Pyogenes rimane universalmente sensibile agli antibiotici beta-lattamici.

In aumento le resistenze verso le altre classi di antibiotici > aumenta tasso di infezioni ricorrenti, fallimento del trattamento.



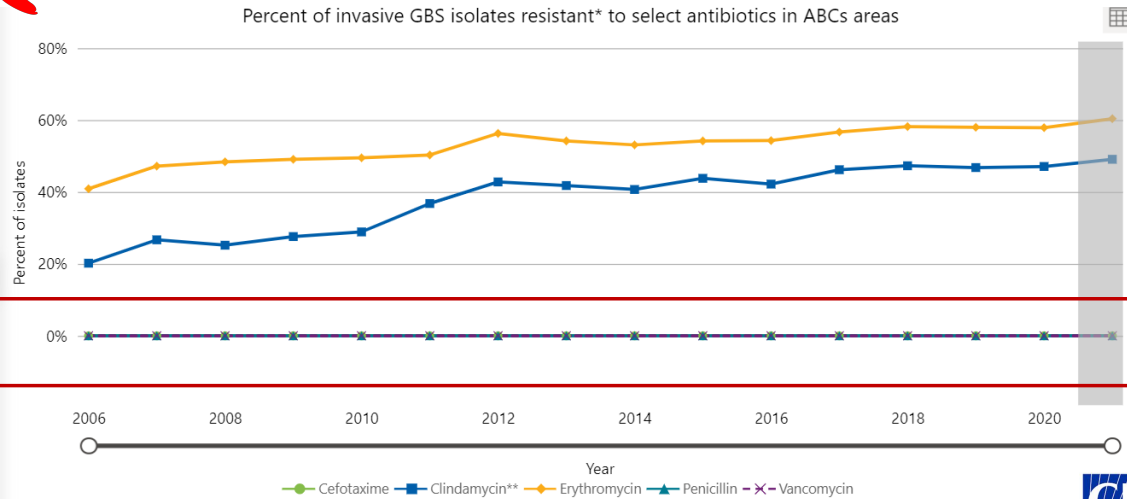
Brouwer et al; Pathogenesis, epidemiology and control of Group A *Streptococcus* Infection; Nature Reviews Microbiology; 2023

Cause



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

~~Antibiotico~~ resistenza?



* Resistant includes those isolates intermediate or fully resistant to antibiotics tested.

** Before 2011, only constitutive resistance to clindamycin was tested. In 2011 and beyond, both constitutive and inducible resistance to clindamycin were tested.



CDC. ABCs Bact Facts Interactive Data Dashboard



Cause



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Selezione di un ceppo molto virulento e diffusibile?

Antibiotico resistenza?

Cambiamenti legati alla pandemia?



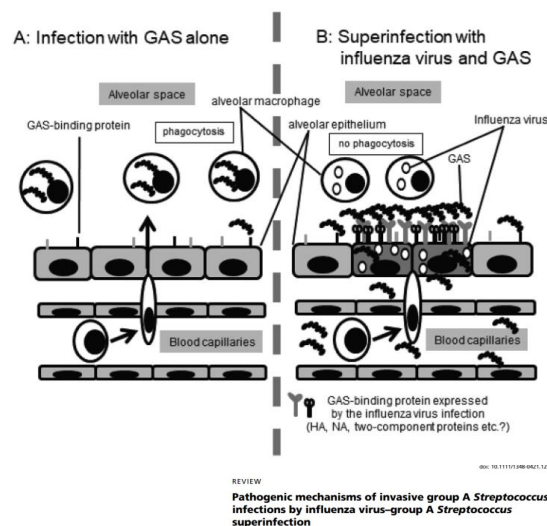
Cause



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Ruolo della pandemia su incidenza GAS e iGAS

- Minore esposizione durante periodo pandemico > **riduzione dell'immunità protettiva verso i sierotipi comuni**
- **Aumento della circolazione di infezioni virali** (dopo soppressione durante pandemia) > **fattore di rischio per iGAS**
- Riduzione social-distancing, uso di mascherine e soprattutto **ridotto lavaggio delle mani**
- Aumento di tamponi eseguiti (anche in farmacia)



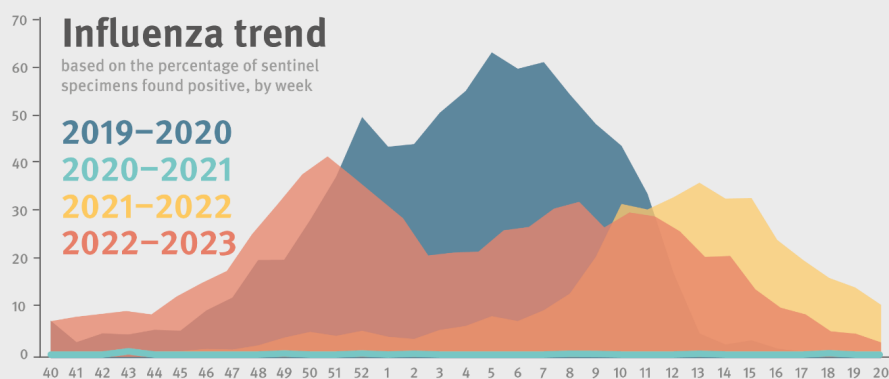
Interazione con infezioni virali



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Influenza in Europe

Data from EU/EEA countries 2019-2023 seasons

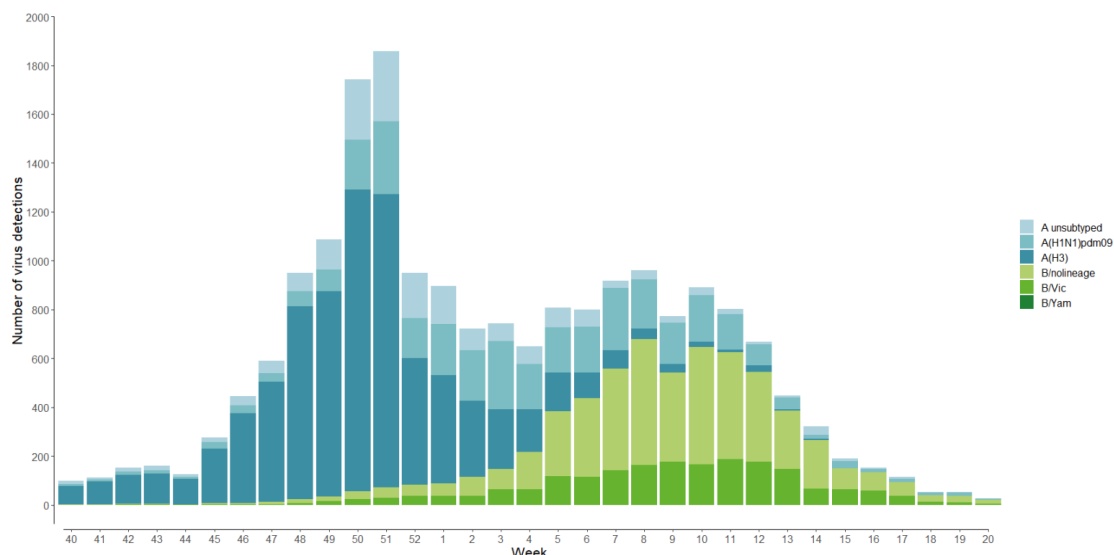


Interazione con infezioni virali



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Figure 2. Influenza virus detections from sentinel surveillance by virus (sub)type and lineage and week of reporting, weeks 40/2021 to 20/2022, EU/EEA

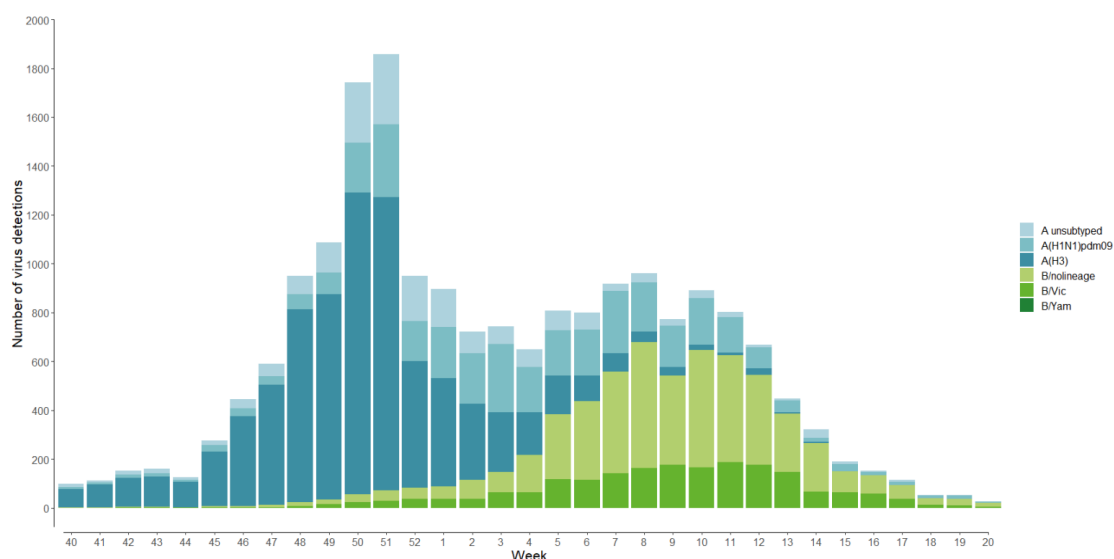


Interazione con infezioni virali



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

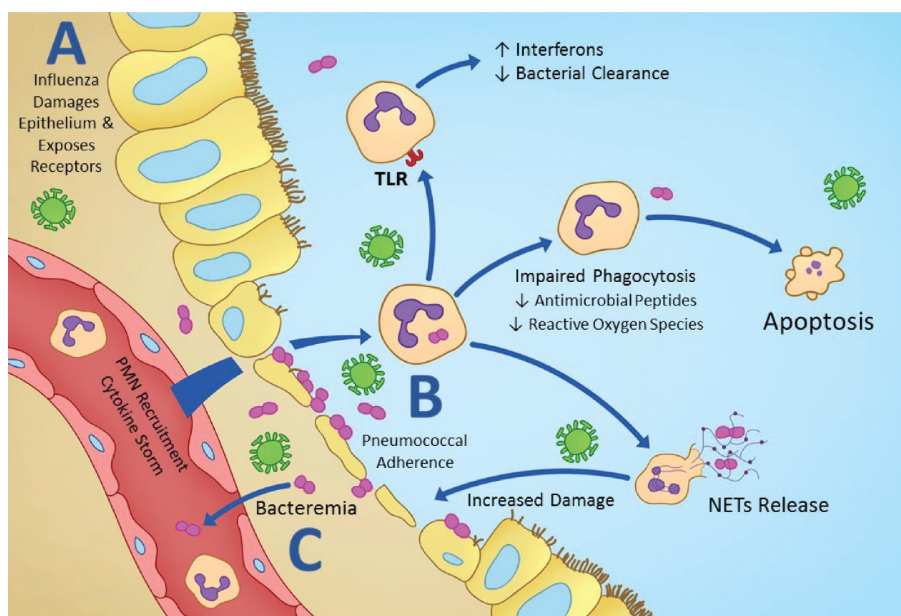
Figure 2. Influenza virus detections from sentinel surveillance by virus (sub)type and lineage and week of reporting, weeks 40/2021 to 20/2022, EU/EEA



Interazione con infezioni virali



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



A L'influenza danneggia l'epitelio delle vie respiratorie ed espone i recettori predisposti all'adesione batterica - il batterio aderisce all'epitelio danneggiato ed è in grado di migrare attraverso l'epitelio polmonare.

B Le cellule sentinella rilevano patogeni e cellule danneggiate e reclutano i neutrofili attraverso un gradiente chemiotattico per la fagocitosi e l'uccisione batterica - Il virus indebolisce la risposta dei macrofagi

C - Il peggioramento del danno epiteliale ed endoteliale dovuto alla co-infezione porta alla batteriemia



Prevenzione



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

- Un'adeguata **igiene delle mani**
- Una congrua areazione degli ambienti interni
- Eliminazione di possibili comportamenti promiscui (ad esempio condividere utensili, bicchieri e oggetti personali, ecc.).

Negli ultimi anni si sono intensificati gli sforzi dei principali attori interessati per coordinare e guidare la ricerca sui vaccini contro lo *Streptococcus pyogenes* (GAS).

Vaccinazione antinfluenzale

Vaccine	Year	Study design	Participants and location	Target antigen	Adjuvant	Study outcomes	Ref.
Minimal B cell epitope J8 (MJBVAX)	2004	I	28 participants; United States	M protein	Alum	Post-vaccination antibody titres significantly increased for all vaccine antigens; 30% increase in post-vaccination serum bactericidal activity against vaccine M serotype strains	214
26-valent N-terminal M protein polypeptide + Spa N-terminal peptide (StreptAvax)	2005	I	30 participants; United States	M protein	Alum	Significant increase in post-vaccination antibody titres for 26/27 antigenic peptides and serum bactericidal activity against vaccine M serotype strains	215
	2006	II	90 participants; United States	M protein	Alum	Sero-responses induced for 23/27 vaccine antigens	216
Minimal B cell epitope J8 (MJBVAX)	2018	I	12 participants; Australia	M protein	Alum	Increased vaccine antigen-specific antibodies post vaccination	181
30-valent N-terminal M protein polypeptide + Spa N-terminal peptide (StreptAnova)	2020	I	36 participants; Canada	M protein	Alum	Antibody titres against 25/31 vaccine antigens significantly increased post vaccination	175



Cosa ci aspetta..



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

News story

UKHSA update on scarlet fever and invasive group A strep

Dagli ultimi dati della UK Health Security Agency (**ultimo update 15 maggio 2023**), si evince che, in Inghilterra:

- **Scarlattina:** le segnalazioni sono *attualmente* stabilizzate, in linea con l'atteso per il periodo dell'anno.
 - Segnalazioni totali: 55872 (12 sept 22 – 7 maggio 23) vs 30768 (sept 2017-sept 2018)
- **iGAS:** le segnalazioni sono *lievemente* maggiori rispetto all'atteso per periodo dell'anno.
 - Segnalazioni totali nei bambini < 18aa: **761** (12 sept 22 – 7 maggio 23) vs **205** (sept 2017-sept 2018)
 - Decessi nei bambini < 18aa: **48** (12 sept 22 – 7 maggio 23) vs **27** (sept 2017-sept 2018)



<https://www.gov.uk/government/news/ukhsa-update-on-scarlet-fever-and-invasive-group-a-strep-1>

Conclusioni



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

- Le epidemie da GAS continuano a manifestarsi in tutto il mondo, causando un significativo tasso di malattie e richiedendo un monitoraggio costante.
- Nonostante esista un significativo di studi che descrivono i meccanismi di virulenza del GAS, si stanno documentando nuove interazioni ospite-patogeno, che potrebbero fornire preziose informazioni per lo sviluppo di future terapie e profilassi.
- Un corretto processo di diagnosi e trattamento è essenziale per ridurre l'abuso di antibiotici e le temibili conseguenze dell'antibiotico resistenza nel territorio
- Lo sviluppo di un per ridurre il carico di malattia è ora chiaramente riconosciuto come una priorità dall'OMS, dai produttori di vaccini e da altre parti interessate.
- La commercializzazione, la distribuzione e l'adozione di un vaccino sicuro ed efficace contro il GAS ridurrà il carico di malattia da GAS, che rappresenta una delle principali cause di mortalità da malattie infettive a livello mondiale
- **NEL MENTRE PREVENZIONE CON LAVAGGIO DELLE MANI E VACCINAZIONE ANTINFLUENZIALE!!**



Grazie per l'attenzione!

