

Realidades de la prevalencia del estreptococo beta hemolítico del grupo a en las neumonías en niños

Realities of the prevalence of the beta hemolytic streptococcus in group a in pneumonia in children

Autores

- ❖ Luz Yesenia Ortegón Najar, MD. -Universidad El Bosque- yeye5518_5@hotmail.com
- ❖ Andrea Paola Daza Plata, MD.- Universidad Libre de Barranquilla- a_dazaa159@hotmail.com
- ❖ Zayda Astrid Jacanamejoy Jacanamejoy, MD. -Universidad del Tolima- astrid.0208@hotmail.com
- ❖ Mónica Libieth Herrera Alfonso, MD.- Universidad Militar Nueva Granada- UMNG- monica.herrera.a14@gmail.com

Recibido: 21/01/2020
Aprobado: 12/04/2020

Resumen

Objetivo: Fortalecer los conocimientos actuales sobre el curso y comportamiento de los casos de neumonía en niños, ocasionados por el *S. pyogenes*.

Método: Estudio retrospectivo y descriptivo basado en una revisión superior a 300 artículos de la literatura actual, e por medio de la búsqueda de términos MESH claves en bases de datos PubMed, Google Academic y Science Direct.

Resultados: Luego de aplicar los criterios de inclusión, fueron seleccionados 40 artículos de los cuales 17 fueron publicados en el 2020, 15 publicados en 2019 y 8 publicados en el 2018, en PubMed, Science Direct 4 publicaciones, Google académico 9 publicaciones y revistas como BMC con 2 publicaciones, JMC con 1 publicación y The Journal of Infectious Diseases con 1 publicación. Al analizar los estudios encontramos que la técnica globalmente utilizada para la caracterización de los distintos fenotipos del SGA fue por medio de sus proteínas de membrana, especialmente la M. Más del 90% de los casos se llevó a cabo con niños menores de 5 años. Las ayudas diagnósticas más preferidas fueron la Rx de tórax y los cultivos microbiológicos. Las complicaciones que son más prevalentes encontradas en esta revisión fueron la Glomerulonefritis y el derrame pulmonar.

Conclusión: La neumonía en recién nacidos no es la entidad patológica más frecuente ocasionada por *Streptococo del grupo A (SGA)*. Sin embargo, los casos de neumonía atribuidos al SGA suelen ser de evolución tórpida y muestran grados variables de resistencia a los antimicrobianos, para el diagnóstico, es necesario contar con la sospecha clínica y dentro de las ayudas disponibles la radiografía de tórax sigue ocupando el primer lugar por su sensibilidad, especificidad, disponibilidad y bajo costo.

Discusión: Es necesario incentivar la realización de estudios en Colombia sobre casos de neumonía por *Streptococo* del grupo A (SGA). De esta forma, se podrá conocer la real situación epidemiológica local en cuanto al comportamiento de este microorganismo, las conclusiones que se ofrecen han sido extrapoladas por estudios de otros países.

Palabras clave: Infecciones invasivas, neumonía, infecciones estreptocócicas, *Streptococcus pyogenes*, proteína M, recién nacido, revisión sistemática, SGA (*Streptococo* del grupo A).

Abreviaturas: SGA (*Streptococo* del grupo A), GAS (Grupo A estreptococo), enfermedad invasiva por GAS (iGAS).

Summary

Objective: Strengthen current knowledge about the course and behavior of pneumonia cases in children, caused by *S. pyogenes*.

Method: Retrospective and descriptive study based on a review of more than 300 articles in the current literature, and by searching for key MESH terms in PubMed, Google academic and Science Direct databases.

Results: After applying the inclusion criteria, 40 articles were selected of which 17 were published in 2020, 15 published in 2019 and 8 published in 2018, in PubMed, Science Direct 4 publications, Google academic 9 publications and journals such as BMC with 2 publications, JMC with 1 publication and The Journal of Infectious Diseases with 1 publication. When analyzing the studies, we found that the technique globally used to characterize the different phenotypes of GHS was through its membrane proteins, especially M; more than 90% of the cases were carried out with children under 5 years of age, the most preferred diagnostic aid was chest X-ray and microbiological cultures. The most prevalent complications found in this review were Glomerulonephritis and pulmonary effusion.

Conclusion: Pneumonia in newborns is not the most frequent pathological entity caused by SGA. However, the cases of pneumonia attributed to GHS tend to be torpid and variable degrees of resistance to antimicrobials, for diagnosis it is necessary to have clinical suspicion and among the available aids, chest radiographic continues to rank first. for its sensitivity, specificity, availability and low cost.

Discussion: It is necessary to encourage the carrying out of studies in Colombia on cases of SGA pneumonia, in this way it will be possible to know the local epidemiological situation regarding the behavior of this microorganism, the conclusions that have been offered have been extrapolated by studies from other countries.

Keywords: Invasive infections, pneumonia, streptococcal infections, *streptococcus pyogenes*, M protein, newborn, systematic review, SGA (Group A *Streptococcus*).

Abbreviations: SGA (group A streptococcus), GAS (group A streptococcus), invasive GAS disease (iGAS).

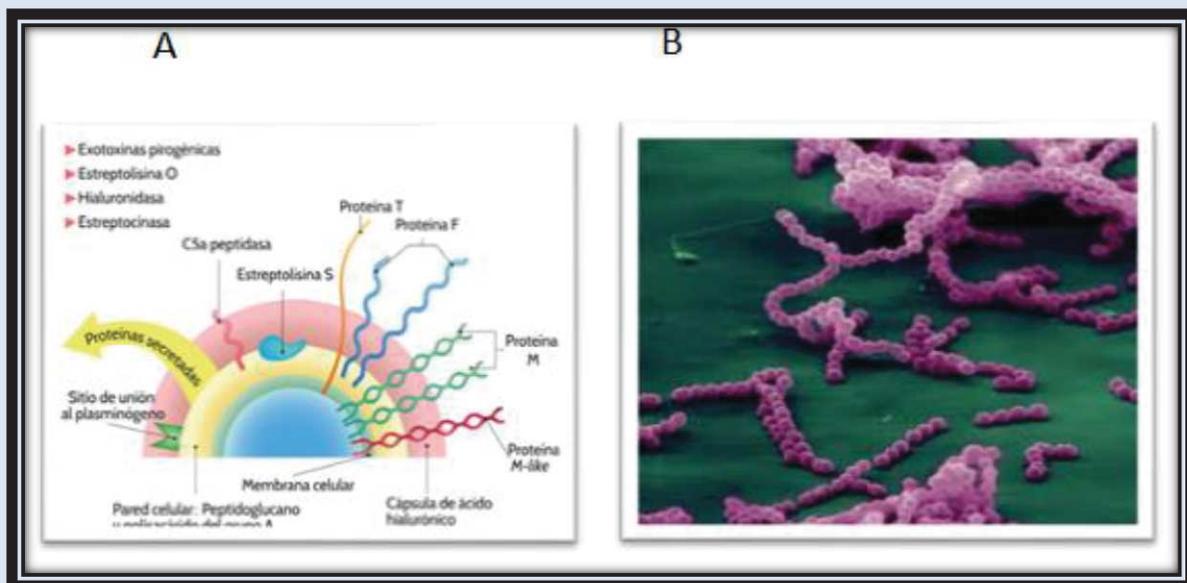
Introducción

Streptococcus pyogenes es el microorganismo clínico más común (27) en las entidades neumónicas. Crece como células esféricas u ovoides de 0,6-1 µm de diámetro y aparece como parejas o cadenas de tamaño corto o moderado en las muestras clínicas. Es un Gram positivo inmóvil, anaerobio

facultativo no productor de catalasas, no formador de esporas. Su pared está constituida por carbohidratos, proteínas y ácido lipoteicoico. Se le atribuye una variedad de enfermedades infecciosas en los niños. Estas van desde infecciones agudas comunes como faringitis e impétigo hasta enfermedades invasivas graves como bacteriemia, fascitis necrotizante, neumonía, osteomielitis, artritis séptica y síndrome de shock tóxico (28). Un caso de enfermedad invasiva por GAS (iGAS) se define por el aislamiento del GAS en un sitio del cuerpo normalmente estéril (29).

Tendremos una revisión de la literatura sobre el potencial infeccioso del estreptococo pyogenes, prestando especial atención a sus formas de presentación con infecciones invasivas. Dentro de ellas haciendo hincapié en la neumonía de pacientes pediátricos. Durante el desarrollo del mismo, se realizará un análisis crítico de aspectos importantes relacionados con el abordaje diagnóstico, la utilidad e indicación de las ayudas diagnósticas y la importancia del tratamiento oportuno.

Imagen 1 y 2. Proteínas de superficie, la estructura de la pared celular (A). Cadenas de SGA (B).



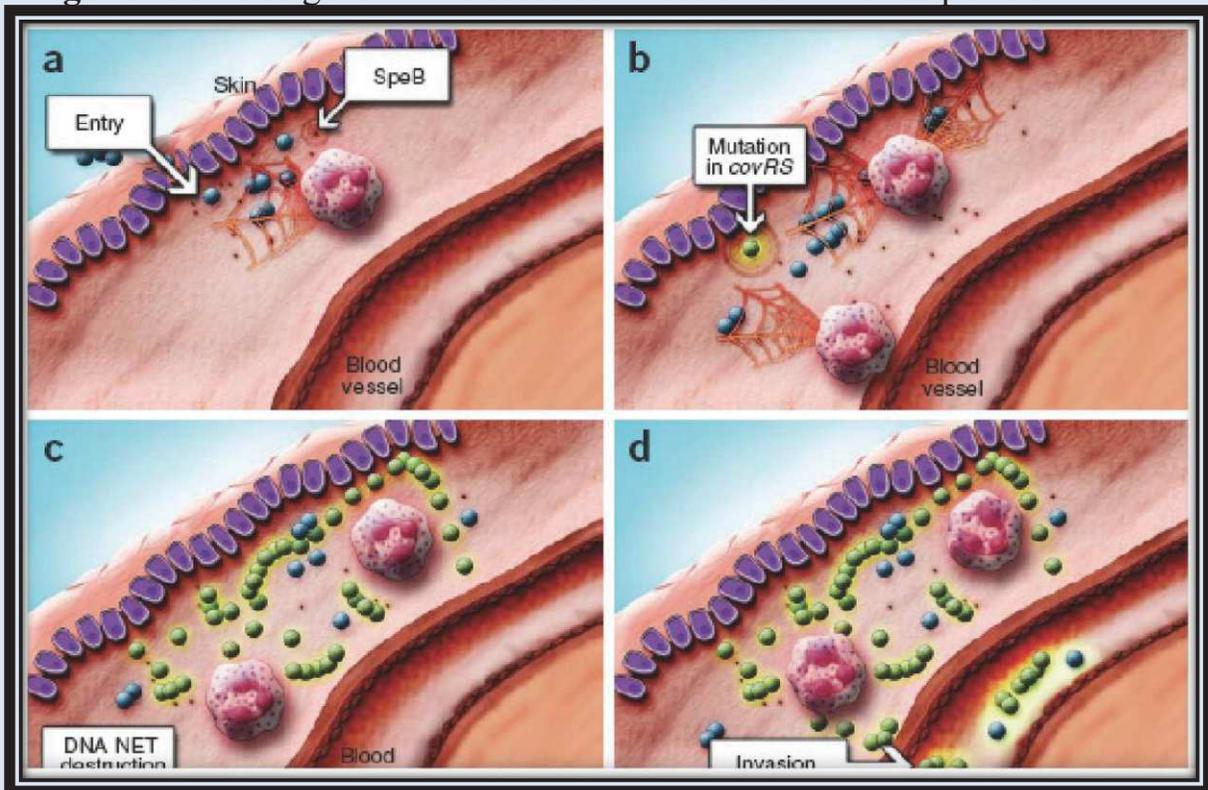
Fuente: Tomadas de Post - *Streptococcal Glomerulonephritis. Streptococcus pyogenes*. 2016; 813-836 y Revista, Crónica; 26.08.2018

La neumonía sigue siendo la principal causa infecciosa de mortalidad infantil en todo el mundo, a pesar de la disminución de las tasas de mortalidad infantil relacionadas con la neumonía desde 2000. De acuerdo con las pautas del Manejo Integrado de Enfermedades Infantiles (IMCI), la búsqueda oportuna de atención y tratamiento para la neumonía pediátrica es una piedra angular de los programas de supervivencia infantil cuando un niño desarrolla síntomas de neumonía o tos con respiración rápida o difícil. La búsqueda de atención

inmediata es esencial para evaluar la necesidad de antibióticos para una posible neumonía bacteriana (33).

Se considera al SGA como un patógeno genéticamente diverso, con más de 200 genotipos diferentes definidos por la tipificación de gen, está bien documentado como patógeno multi-virulento y exclusivamente humano (1). Según González - Abad et al (14) los tipos M1 y M3 los más comúnmente aislados y asociados con neumonía. Cuenta con numerosos factores de virulencia (proteína M, exotoxinas pirogénicas, cápsula de ácido hialurónico, hemolisinas y otros factores) (12). Es responsable de una amplia gama de infecciones, desde enfermedades no complicadas como faringitis, impétigo hasta enfermedades más graves e invasivas con alta morbilidad / mortalidad como la neumonía (2). La carga global de las infecciones estreptocócicas es alta, con 18 millones de infecciones invasivas por año y 500,000 muertes (3). La neumonía es la principal causa de muerte a nivel mundial en niños (4).

Imagen 3. Cómo se generan los casos de infecciones invasivas por SGA.



Nota: Se ilustra un caso en el SGA entra a través de la piel. B y C es reconocido por los mecanismos de defensa; sin embargo, el SGA cuenta con mecanismos de resistencia como las mutaciones covRS que le permiten evadir la respuesta inmune.

Fuente: Tomada de James Anthony Tsatsaronis. *Characterisation of group A streptococcal innate immune resistance and host response mechanisms*. 2016.

Imagen 4. Neumonía, cuadro más común dentro de las afecciones invasivas observadas por SGA.

Clinical Diagnosis	Most Frequent <i>emm</i> (n)	Other Features (n)	Total (n = 103) n (%)	Gipuzkoa (n = 26) n (%)	Catalonia (n = 7) n (%)
Pneumonia	<i>emm</i> 1 (14), <i>emm</i> 12 (3), <i>emm</i> 75 (3)	Varicella (2) STSS* (2) Exitus (1)	27(26.2%)	2(7.7)	25 (32.5)
Bacteremia/sepsis	<i>emm</i> 1 (6), <i>emm</i> 4 (3),	Varicella (4)	24 (23.3%)	10 (38.5)	14 (18.2)

Fuente: Tomada del estudio realizado por Sánchez-Encinales V, Ludwig G, et al 2019. *Molecular Characterization of Streptococcus pyogenes Causing Invasive Disease in Pediatric Population in Spain A 12-year Study*

Las enfermedades invasivas representan la forma más grave de infección producida por este microorganismo (12), siendo de 1 a 5 veces más frecuentes en los extremos de la vida como en lactantes y ancianos (15). Actualmente la prueba rápida inmunocromatográfica, permite obtener resultados diagnósticos confiables en menos de 10 minutos para los casos de infecciones no invasivas, para las invasivas requiere el aislamiento del SGA en el tejido comprometido (5). Otra causa de muerte en infecciones por SGA suelen estar en relación con la presencia de síndrome de shock por toxina estreptocócica (6).

Historia

Las infecciones severas por GAS fueron frecuentes y a menudo fatales en el siglo XIX y resurgieron en la década de 1980. El resurgimiento de infecciones invasivas graves por GAS en la década de 1980 se asocia con la aparición del clon virulento M1T1 del genotipo *emm*1 GAS y el virulento *emm*3 GAS (20). Para entrar en contexto, el aumento en la virulencia de estos dos clones debe a cambios que le han permitido evolucionar, dentro de esos cambios concretos es oportuno citar que el clon M1T1 del gen en del GAS adquirió profarmacos que codifican para la Speasa DNasa Sda1, superantígenos y la presencia de genes que codifican para la estreptolina O. Por su parte el M3 GAS adquirió un profago que codifica para el superantígeno Spek y fosfolipasa A2.

Si bien las tasas de infecciones graves por GAS disminuyeron a principios del siglo XX, especialmente en los países industrializados, hubo un resurgimiento de infecciones invasivas atribuido principalmente a los cambios en los tipos M. La secuenciación del GAS ha permitido hoy conocer los mecanismos por los cuales ha aumentado su virulencia. El aumento de la patogenicidad del clon M1 está relacionado con la adquisición de nuevos genes

de virulencia, como los genes que codifican DNasa D2 (Sda2), el superantígeno de la exotoxina pirogénica estreptocócica A (SpeA), la NAD + glicohidrolasa y la estreptolisina O (21).

Fisiopatología: La proteína M es el antígeno de superficie inmunodominante y el determinante de la virulencia más crítico de *S. pyogenes*, está codificada por la región 5 del gen emm. Dicha región es un dominio extremadamente variable lo que motiva una elevada diversidad de serotipos. En el caso de enfermedad invasora por *S. pyogenes*, esta relación se produce predominantemente con los serotipos M1 y M3, que son los más prevalentes globalmente (22).

Mecanismo para evadir el sistema inmune: En general la cápsula de ácido hialurónico se asocia con resistencia mejorada al aclaramiento inmune por las células fagocíticas y aumento de la virulencia (16). La proteína M es resistente a las actividades fagocíticas de los leucocitos polimorfonucleares (17). La estreptolisina S y la acetilhidrolasa SF de PAF contribuyen de manera crítica y sinérgica a la inhibición del reclutamiento de neutrófilos por los mutantes GAS CovS. Las mutaciones de CovS en emm3 GAS conducen a la invasión vascular y mejoran la diseminación sistémica de GAS (20).

Diagnóstico

Para el diagnóstico de neumonía en niños es fundamental contar la sospecha clínica. Dentro de los datos clínicos que la sugieren, se encuentran la fiebre y signos de dificultad respiratoria como taquipnea, aleteo nasal, tirajes intercostales y ruidos respiratorios anormales (18). Y ésta, a su vez, debe ser apoyada con las ayudas diagnósticas. Dentro de ellas la que más se usa es la radiografía de tórax con vista lateral, para disminuir la exposición radiológica. Otras ayudas menos usadas por los altos costos y poca disponibilidad, pero de importante utilidad son la Tomografía Computarizada (TC). Permite la caracterización de la consolidación en la neumonía, pero tiene un alto riesgo de exposición a la radiación en los niños y disminuye su sensibilidad y especificadas en los casos de derrame pleural. La ecografía pulmonar puede identificar la consolidación pulmonar subpleural en adultos, pero no se acepta en la práctica clínica habitual y tampoco se utiliza para el diagnóstico de niños con neumonía (19).

En caso de infecciones invasivas, la confirmación etiológica se realiza mediante el aislamiento y posterior identificación del patógeno, que demora entre 18 y 48 h. Si embargo, existen otras metodologías para detectar *S. pyogenes* directamente de muestras clínicas, como PCR, que es un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa que detecta y amplifica el ADN bacteriano (5).

Imagen 5. Parámetros de diagnóstico y modalidades de imágenes.

Parameter	Imaging modality				
	Chest computed tomography		Lung ultrasound		Chest radiograph
	Patient population	Patient population	P-value	Patient population	P-value
True positive pneumonia	822 (87)	745 (79)	<0.0001	652 (69)	<0.0001
True negative pneumonia	127 (13)	84 (9)	0.0020	71 (7)	<0.0001
False positive pneumonia	0 (0)	65 (7)	<0.0001	89 (9)	<0.0001
False negative pneumonia	0 (0)	31 (3)	<0.0001	82 (9)	<0.0001
Inconclusive results	0 (0)	24 (2)	<0.0001	55 (6)	<0.0001
Sensitivity	1	0.906	<0.0001	0.793	<0.0001
Accuracy	1	0.661	<0.0001	0.559	<0.0001

Nota: La Rx de tórax muestra un mayor rendimiento diagnóstico en comparación con la Tomografía y Ecografía; también le saca ventajas en los aspectos de disponibilidad y costo efectivos (19).

Fuente: Tomada de Yan C, Hui R et al. *chest X-ray in children with suspected pneumonia confirmed by chest computed tomography: A retrospective cohort study.* 2016.

Tratamiento

Por lo general, la penicilina es el agente de primera elección para el tratamiento de infecciones por GAS. Para los pacientes con alergias a la penicilina o antibióticos betalactámicos, se recomiendan medicamentos macrólidos y lincosamidas como terapia alternativa (7). Aunque se pueden encontrar tasas variables de resistencia en diferentes países (10).

Mecanismos de resistencia a los antimicrobianos

El SGA presenta susceptibilidad disminuida a los betalactámicos en relación con mutaciones de aminoácidos en el gen *pbp2x*, que codifica la proteína de unión a las penicilinas. De esta forma, el antibiótico se encuentra con una proteína genéticamente modificada (8). Los genes *mefa*, *erma* y *ermb*

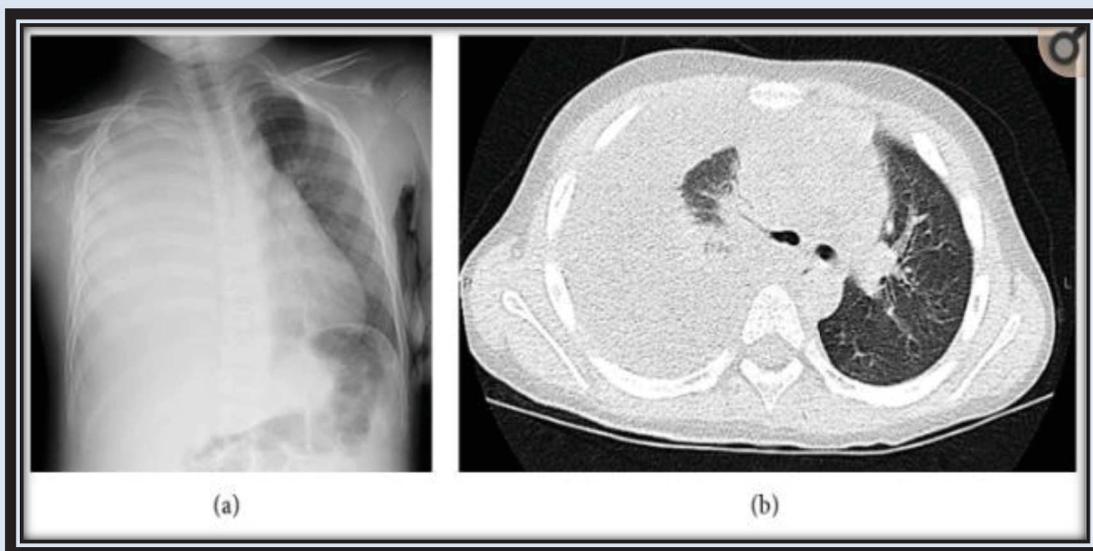
se encuentran en relación con la resistencia a los macrólidos y la resistencia a las quinolonas se encuentra en relación con sustituciones de aminoácidos que afectan a *parC* y/o *gyrA*. (9). El gen *ermTR* en condiciones isogénicas confiere resistencia de bajo nivel a la eritromicina y resistencia de alto nivel a la clindamicina (13).

Complicaciones

Fiebre reumática aguda: Enfermedad caracterizada por producir lesiones inflamatorias no supuradas que involucran el corazón, tejidos subcutáneos y el sistema nervioso central. En su forma clásica es una enfermedad de curso agudo, febril y autolimitada. Sin embargo, puede ocurrir lesión valvular cardíaca, y este daño ser crónico y progresivo, conduciendo a falla cardiovascular, inhabilitación y, eventualmente, la muerte.

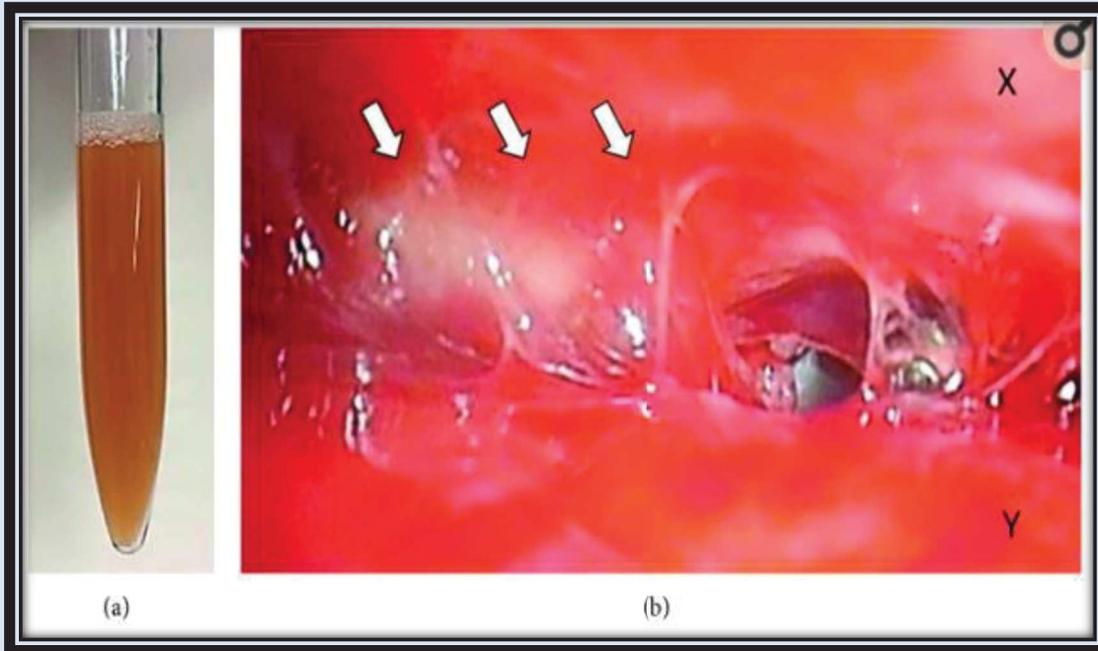
Derrame pleural: Según descripciones realizadas por Fumihiro Ochi y col., ocasionalmente los casos de neumonía por SGA pueden cursar con casos de derrame pleural paraneumónico / empiema pleural. Esta condición, por un lado está mediada por la virulencia de la proteína M de superficie, que tiene la capacidad de mostrar resistencia a la fagocitosis y, por otro lado, por la presencia del gen *SpeA*, que codifica para el superantígeno estreptocócico. Los casos de derrame pleural por SGA son más frecuentes en niños con otros cuadros infecciosos concomitantes como por ejemplo infecciones por el virus de la influenza (28).

Imagen 6. (a) Radiografía de tórax y (b) tomografía computarizada de tórax de la región torácica.



Nota: Las imágenes indican un gran empiema pleural de una lesión pulmonar derecha.
Fuente: Tomada de Biblioteca Nacional de Medicina de E.E.U.U. Caso de caso de un niño con empiema por SGA publicado el 23 de septiembre de 2018.

Imagen 7. (a) pus aspirado del empiema pleural. (b) Vistas toracoscópicas operativas obtenidas de la cirugía toracoscópica asistida por video.



Fuente: Tomada de Biblioteca Nacional de Medicina de E.E.U.U. Caso de caso de un niño con empiema por SGA publicado el 23 de septiembre de 2018.

Glomerulonefritis (11): Es una afección aguda de los glomérulos renales, que está caracterizada anatomopatológicamente, por lesiones proliferativas difusas de los glomérulos; y clínicamente, por edema, hipertensión, hematuria y proteinuria. Es una secuela no supurada causada por ciertas cepas de SgA llamadas “nefritógenas”, que pertenecen a serotipos determinados, diferentes de los relacionados con FR, siendo el más frecuente el serotipo 12.

Síndrome de shock tóxico estreptocócico: Es causado principalmente por ciertos tipos de superantígenos que producen estreptococos y estimulan al cuerpo a liberar una serie de mediadores inflamatorios. Ésta respuesta inflamatoria sistémica puede traducirse en shock, falla orgánica múltiple y La coagulación intravascular diseminada (CID) las cuales tienen una tasa de mortalidad del 36% al 63% (27).

Resultados

Al analizar los estudios encontramos que la técnica globalmente utilizada para la caracterización de los distintos fenotipos del SGA fue por medio de sus proteínas de membrana, especialmente la M. Más del 90% de los casos se llevó a cabo con niños menores de 5 años. Las ayudas diagnósticas más preferidas fueron la Rx de tórax y los cultivos microbiológicos. Las complicaciones que son más prevalentes encontradas en esta revisión fueron la Glomerulonefritis y el derrame pulmonar.

Conclusión

El SGA es un microorganismo que ha evolucionado durante el paso de los años. Debido a esto, hoy son más frecuentes los casos de infecciones invasivas como la neumonía con importante carga en morbimortalidad en la población pediátrica. Sus mecanismos mejorados para evadir el sistema inmune y mostrar resistencia a los antibióticos, nos deben hacer reflexionar sobre lo necesario que es hacer un uso racional de los antimicrobianos y de conocer la situación epidemiológica centro asistencial. Para los casos de infecciones no invasivas, podemos contar con un diagnóstico ultrarrápido de tan solo 10 min a partir del estudio de las secreciones contaminadas. Para los casos invasivos se requiere el aislamiento del microorganismo. Dentro de los estudios de imagen recomendamos la continuidad en el amplio uso de la radiografía de tórax por razones de rendimiento diagnóstico alto y por costo efectivo.

Discusión

No se encontró estudios locales sobre reporte específico de neumonía por SGA en Colombia en el rango de tiempo definido como criterio de inclusión. Este estudio debe ser un incentivo para nuevas investigaciones sobre el tema. Mejorar la sobrevida de los niños con neumonía implica una serie de elementos que integran al sistema de salud con otros factores, como por ejemplo el nivel de conocimientos de los médicos de atención primaria.

Responsabilidades morales, éticas y bioéticas

Protección de personas y animales: los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes.

Confidencialidad de datos: Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación: No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

Potencial Conflicto de Interés(es): Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.



Referencias

1. Adil M, Baig MH, Rupasinghe HPV. Impact of Citral and Phloretin, Alone and in Combination, on Major Virulence Traits of Streptococcus pyogenes. Moléculas. 2019 21 de noviembre; 24 (23). pii: E4237. doi: 10.3390 / moléculas24234237.
2. González-Abad María José, Sanz Mercedes Alonso. Infecciones invasoras por Streptococcus pyogenes (2011-2018): serotipos y presentación clínica. Sección de Microbiología, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España. Disponible online el 24 de diciembre de 2019
3. Gina Barkowsky, Anna-Lena Lemster, Roberto Pappesch, Anne Schröder, Bernd Kreikemeyer y Nadja Patenge. Influence of Different Cell-Penetrating Peptides on the Antimicrobial Efficiency of PNAs in Streptococcus pyogenes. VOLUME 18, P444-454, DECEMBER 06, 2019.
4. Otiangala D, Agai NO, Olayo B, Adudans S, Ng CH, Calderon R, et al. Oxygen insecurity and mortality in resource-constrained healthcare facilities in rural Kenya. Pediatr Pulmonol. 2020 Feb 10. doi: 10.1002/ppul.24679.
5. Vanesa Reijtmans, M. Eva García, Alejandra Mastroianni, Adela Isasmendi, José L. Pinheiroa, Guadalupe Pérezb, et al. Evaluation of a rapid diagnostic test for the detection of Streptococcus pyogenes in invasive infections. Microbiology Department, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina. Disponible online el 28 de Enero de 2020.
6. Chun-Zhen Hua, Hui Yu, Hong-Mei Xu, Lin-Hai Yang, Ai-Wei Lin, Qin Lyu, et al. A multi-center clinical investigation on invasive Streptococcus pyogenes infection in China, 2010–2017. BMC Pediatrics volume 19, Article number: 181 (2019)
7. L. E. Lamb, X. Zhi, F. Alam, M. Pyzio, C. L. Scudamore, S. Wiles, et al.

Modelling invasive group A streptococcal disease using bioluminescence. *BMC Microbiology* volume 18, Article number: 60 (2018).

8. Musser JM, Beres SB, Zhu L, Olsen RJ, Vuopio J, Hyyryläinen HL, et al. Reduced in vitro susceptibility of *Streptococcus pyogenes* to beta-lactam antibiotics associated with mutations in the *pbp2x* gene is geographically widespread. *J Clin Microbiol.* 2020 Jan 29. pii: JCM.01993-19. doi: 10.1128/JCM.01993-19.

9. Ubukata K, Wajima T, Morozumi M, Sakuma M, Tajima T, Matsubara K, et al. Changes in epidemiologic characteristics and antimicrobial resistance of *Streptococcus pyogenes* isolated over 10 years from Japanese children with pharyngotonsillitis. *J Med Microbiol.* 2020 Feb 3. doi: 10.1099/jmm.0.001158.

10. Friães A, Melo-Cristino J, Ramirez M; Portuguese Group for the Study of Streptococcal Infections. Changes in emm types and superantigen gene content of *Streptococcus pyogenes* causing invasive infections in Portugal. *Sci Rep.* 2019 Dec 2;9(1):18051. doi: 10.1038/s41598-019-54409-2.

11. Michelle P. Aranha, Thomas A. Penfound, Jay A. Spencer, Rupesh Agarwal, Jerome Baudry, James B. Dale, et al. Structure-based group A streptococcal vaccine design: Helical wheel homology predicts antibody cross-reactivity among streptococcal M protein-derived peptides. First Published on February 6, 2020 doi: 10.1074/jbc.RA119.011258/jbc.RA119.011258.

12. Reijtman V, García ME, Mastroianni A, Isasmendi A, Pinheiro JL, Pérez G, et al. Evaluation of a rapid diagnostic test for the detection of *Streptococcus pyogenes* in invasive infections. *Rev Argent Microbiol.* 2020 Jan 8. pii: S0325-7541(19)30119-1. doi: 10.1016/j.ram.2019.08.004.

13. Erman Oryaşın, Hacı Halil Bıyık, Stephen Tristram, and Bülent Bozdoğan. Cloned *ermTR* Gene Confers Low Level Erythromycin But High Level Clindamycin Resistance in *Streptococcus pyogenes* NZ131. *Microbial Drug Resistance Ahead of Print, Published Online: 22 Jan 2020* <https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0133>.

14. González-Abad MJ, Alonso Sanz M. Invasive *Streptococcus pyogenes* infections (2011-2018): EMM-type and clinical presentation. *An Pediatr (Barc).* 2019 Dec 23. pii: S1695-4033(19)30379-0. doi: 10.1016/j.anpedi.2019.10.014.

15. Sánchez-Encinales V, Ludwig G, Tamayo E, García-Arenzana JM, Muñoz-Almagro C, Montes M1. Molecular Characterization of *Streptococcus pyogenes* Causing Invasive Disease in Pediatric Population in Spain A 12-year Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2019 Dec;38(12):1168-1172

16. Vega LA, Sanson MA, Shah BJ, Flores AR. The strain-dependent effect of capsule on transmission and persistence in an infant mouse model of Group A *Streptococcus* infection. *Infect Immun.* 2020 Feb 3. pii: IAI.00709-19. doi: 10.1128/IAI.00709-19.

17. Okabe T, Norose Y, Hida M, Takeda S, Takase M, Suzuki Y, et al. Changes over an 8-year period in *Streptococcus pyogenes* emm types in pharyngeal isolates from non-invasive infection patients at a pediatric facility. *J Nippon Med Sch.* 2020 Jan 31. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2020_87-502.
18. María Carmen Suárez, Luis Alberto Sánchez, María Luisa Navarro, María del Mar Santos, Teresa Hernández, Emilia Cercenado, et al. Invasive disease due to *Streptococcus pyogenes*: Changes in incidence and prognostic factors. *Enfermedad invasiva por Streptococcus pyogenes: cambios en la incidencia y factores pronósticos Anales de Pediatría (English Edition) Volume 91, Issue 5, November 2019, Pages 286-295*
19. Yan C, Hui R, Lijuan Z, Zhou Y. Lung ultrasound vs. chest X-ray in children with suspected pneumonia confirmed by chest computed tomography: A retrospective cohort study. *Exp Ther Med.* 2020 Feb;19(2):1363-1369. doi: 10.3892/etm.2019.8333. Epub 2019 Dec 16.
20. Mengyao Liu and Benfang Lei. Pathogenesis of Hypervirulent Group A *Streptococcus*. *Jpn J Med (Lond).* 2018; 1(6): 269–275.
21. Isabelle Rosinski-Chupin, Elisabeth Sauvage, Agnès Fouet, Claire Poyart & Philippe Glaser . Conserved and specific features of *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus agalactiae* transcriptional landscapes. *BMC Genomics* volume 20, Article number: 236 (2019)
22. María José González-Abad , Mercedes Alonso Sanz. Infecciones invasoras por *Streptococcus pyogenes* (2011-2018): serotipos y presentación clínica. *AnPediatr(Barc).*2019 <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.10.014>
23. Lucie Colineau, Maisem Laabei, Guanghui Liu, David Ermert, John D. Lambris, Kristian Riesbeck, et al. Interaction of *Streptococcus pyogenes* with extracellular matrix components resulting in immunomodulation and bacterial eradication. *Matrix Biology Plus*, Available online 13 January 2020, 100020.
24. David Espadas Maciá, Eva María Flor Maciána, Rafael Borrásb, Sandrine Poujois Gisbertb, Juan Ignacio Muñoz Boneta. Infección por estreptococo *pyogenes* en la edad pediátrica: desde faringoamigdalitis aguda a infecciones invasivas. Vol. 88. Núm. 2. Páginas 75-81 (febrero 2018).
25. Elías Kassissea, Desiré Toledob y Jorge Kassissec. Conocimiento médico sobre el niño con neumonía: consistencia con las recomendaciones. Vol. 20. Núm. 6. DOI: 10.1016/j.edumed.2018.03.019.
26. Lamb LE, Zhi X, Alam F, Pyzio M, Scudamore CL, Wiles S, Sriskandan S. Modelling invasive group A streptococcal disease using bioluminescence. *BMC Microbiol.* 2018 Jun 19;18(1):60. doi: 10.1186/s12866-018-1200-1.
27. Hua CZ, Yu H, Yang LH, Xu HM, Lyu Q, Lu HP, et al. [Streptococcal toxic shock syndrome caused by *Streptococcus pyogenes*: a retrospective study of 15

pediatric cases]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2018 Aug 2;56(8):587-591. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.08.006.

28. Fumihiro Ochi, Hisamichi Tauchi, Toshihiro Jogamoto, Hiromitsu Miura, TOMOZO Moritani, Kozo Nagai, et al. Sepsis y empiema pleural causado por *Streptococcus pyogenes* después de la infección por el virus de la influenza A. Representante de caso *Pediatr*. 2018; 2018: 4509847. Publicado en línea el 23 de septiembre de 2018.

29. Chun-Zhen Hua, Hui Yu, Hong-Mei Xu, Lin-Hai Yang, Ai-Wei Lin, Qin Lyu, et al. A multi-center clinical investigation on invasive *Streptococcus pyogenes* infection in China, 2010–2017. *Journal ListBMC Pediatr*.19; 2019PMC6549372.

30. Lei B, Menor D, Feng W, Jerome M, Quinn MT, Jutila MA, Liu M. Tissue Tropism in Streptococcal Infection: Wild-Type MIT1 Group A *Streptococcus* Is Efficiently Cleared by Neutrophils Using an NADPH Oxidase-Dependent Mechanism in the Lung but Not in the Skin. *Infect Immun*. 2019 Sep 19;87(10). pii: e00527-19. doi: 10.1128/IAI.00527-19. Print 2019 Oct.