Vigilancia genómica de *Streptococcus pyogenes* en enfermedad invasiva en Argentina.

INFORME 2023

Cipolla L, Gianecini R A, Prieto M
Servicio Bacteriología Especial – LNR
Departamento Bacteriología
INEI ANLIS
Bacteriologiaespecial@anlis.gob.ar

Cita Recomendada:
Cipolla L, Gianecini R A, Prieto M. Vigilancia genómica de *Streptococcus pyogenes* en enfermedad invasiva en Argentina. INFORME 2023. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: ANLIS Dr.C.G.Malbrán, 2024. Disponible en: http://sgc.anlis.gob.ar/handle/123456789/2611

"Este recurso es el resultado del financiamiento otorgado por el Estado Nacional, por lo tanto queda sujeto al cumplimiento de la Ley No 26.899 y la política de gestión del conocimiento de la ANLIS".

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Attribution 4.0 International(CC BY 4.0)

Tabla de contenidos

Contenido	Página	
1. Introducción	3	
2. Información destacada	4	
3. Frecuencia de tipos emm de iGAS derivados al LNR durante 2023	5-7	
4. Distribución y características de linajes intra-M1	8	
4.1. Presentación clínica del linaje M1 global (emm 1, secuenciotipo 28)	8	
4.2. Presentación clínica del linaje M1 UK (emm 1, secuenciotipo 28)	9	
4.3. Presentación clínica del linaje M1 ST 1319 (emm 1, secuencitipo 1319)	9-10	
5. Distribución estacional de enfermedad invasiva por S. pyogenes de los tipos emm prevalentes en Argentina (tipo M1 global y M12) durante la SE1 a SE 52, 2023	10	
6. Distribución estacional de enfermedad invasiva por S. pyogenes de los linajes intra-M1, durante la SE1 a SE 52, 2023	11	
7. Caracterización genómica del linaje M1 ST 1319	11-12	
8. Resurgimiento del clon M3	12	
9. Distribución geográfica, presentación clínica y prevalencia de tipos emm recibidos en el LNR durante la SE1 -SE 52, 2023.	13	
ANEXO I: Vigilancia Red Nacional de Infecciones Bacterianas del SNC, Respiratorias y Sistémicas	14-16	
REFERENCIAS	17	

1. Introducción

Durante la temporada 2015-2016, el Reino Unido informó un notable aumento en los casos de escarlatina y de infecciones invasivas por *Streptococcus pyogenes*. Ambas presentaciones clínicas estaban asociadas con la aparición del clon M1UK y que corresponde a un nuevo linaje de la cepa pandémica M1T1 (M1global) que produce más exotoxina superantigénica SpeA. La rápida diseminación de esta nueva línea clonal de *S. pyogenes* contribuyó a aumentos estacionales de fiebre escarlatina y un marcado incremento en infecciones invasivas en varios países. La vigilancia de la dinámica poblacional de *S. pyogenes* requiere la secuenciación del genoma completo (SGC). En el año 2022, el Laboratorio Nacional de Referencia, Servicio Bacteriología Especial del Departamento de Bacteriología, INEI-ANLIS incorporó la SGC para la vigilancia de *S. pyogenes* de casos invasivos.

Durante el año 2023, fueron notificados en el SNVS 926 casos de enfermedad invasiva por *S. pyogenes* (iGAS), de los cuales 505 aislamientos fueron derivados al LNR para estudios genómicos. La secuenciación del genoma y los análisis bioinformáticos fueron completados para el 96% de los aislados [1].

La vigilancia de los iGAS mediante análisis genómicos incluye la subtipificación mediante el esquema de emm-typing y la determinación del secuenciotipo (ST) a través del análisis de MLST. Estos métodos de subtipificación son herramientas clave para identificar los iGAS circulantes. Una vez que se han identificado los tipos emm, es necesario llevar a cabo un análisis más detallado para conocer las variantes o linajes dentro de un mismo tipo emm (linajes intra-M). Estos linajes pueden surgir a través de la aparición de mutaciones puntuales en el genoma y/o la adquisición de nuevos genes de virulencia y/o resistencia, lo que puede dar origen a variantes más virulentas.

El **74 %** de los aislamientos fueron derivados por participantes de la Red Nacional de Infecciones Bacterianas del SNC, Respiratorias y Sistémicas. (ANEXO I).

El instructivo para la notificación de iGAS se puede descargar del enlace:
https://bancos.salud.gob.ar/recurso/instructivo-para-la-notificacion-de-s-pyogenes-en-el-snvs-20

[1] La secuenciación de los genomas fue realizada por tecnología Illumina en el Centro Nacional de Genómica y Bioinformática, ANLIS. Los análisis bioinformáticos fueron realizados en el LNR, Servicio Bacteriología Especial, INEI ANLIS.

2. Información destacada

- En el Boletín Epidemiológico Nacional (BEN) N°660 correspondiente a la SE 26 de 2023[2] se presentó la situación epidemiológica en Argentina de iGAS. En dicho informe se da cuenta del aumento en el número de casos registrados en diferentes países, incluido en Argentina durante 2023.
- En el BEN N°664 correspondiente a la SE 31 de 2023[3], el LNR informa la detección de los primeros 3 aislamientos correspondientes al clon hipervirulento M1UK, el cual ha tenido una veloz expansión en otros países y se ha relacionado con el incremento de casos de escarlatina e infecciones invasivas. Este es un nuevo linaje de la cepa pandémica M1T1 (M1global). A pesar de que el repertorio de superantígenos no ha cambiado, las cepas del clon M1UK expresan más exotoxina superantigénica SpeA que las cepas contemporáneas de *S. pyogenes* M1global debido a mutaciones en las regiones reguladoras del genoma (Zhi 2023). También se informó sobre la aparición de un nuevo linaje intra-M1, distinto de M1UK, que han adquirido un elemento genético móvil que codifica para la toxina superantigénica SpeC, denominado emm1-ST 1319.
- En el BEN N°681 correspondiente a la SE 48 de 2023[4], se informó la detección de un caso asociado al linaje intra-M1, denominado M1DK. Es un linaje altamente virulento del clon M1 que ha estado expandiéndose rápidamente en todo Dinamarca desde finales de 2022 y ahora representa el 30% de las nuevas infecciones invasivas por estreptococos del grupo A en dicho país (Johannesen 2023).
- En el BEN N° 695 correspondiente a la SE 10 de 2024 [5], el LNR informó la caracterización del viruloma del linaje emm 1 T 1319. También se informó sobre la reemergencia del clon emm3, que había sido responsable de un conglomerado de enfermedad invasiva grave en niños, que ocurrieron en las provincias de Neuquén y Rio Negro durante el último semestre de 2017 [6].

[2] Ministerio de Salud de la República Argentina. (2023). Boletín Epidemiológico Nacional N°660. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-epidemiologico-nacional-n-660-se-26-2023

[3] Ministerio de Salud de la República Argentina. (2023). Boletín Epidemiológico Nacional N°664. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-epidemiologico-nacional-n-664-se-31-2023

[4] Ministerio de Salud de la República Argentina. (2023). Boletín Epidemiológico Nacional N°681. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-epidemiologico-nacional-n-681-se-48-2023

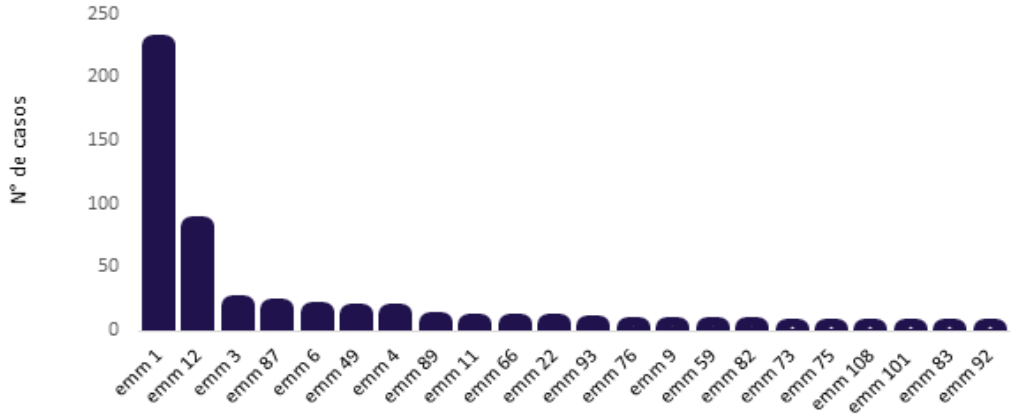
[5] Ministerio de Salud de la República Argentina. (2024). Boletín Epidemiológico Nacional N°695 Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-epidemiologico-nacional-n-695-se-10-2024

[6] Ministerio de Salud de la República Argentina (2018). Boletín Integrado de Vigilancia N° 423, 2018. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/biv_423_se38.pdf

3. Frecuencia de tipos emm de iGAS derivados al LNR durante 2023

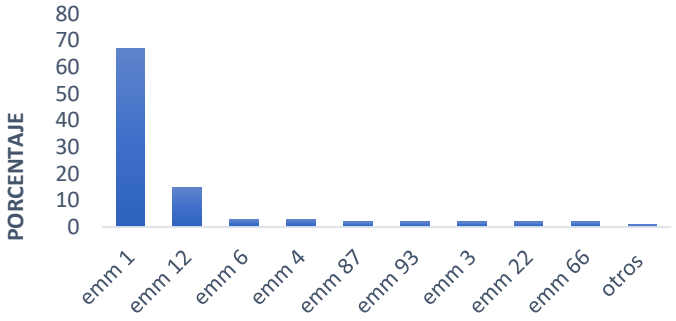
En el gráfico 1 se muestra la prevalencia de tipos emm durante el año 2023. Los tipos emm 1 (M1) y emm 12 (M12) representan el **57%** y **17%** de los iGAS. Ambos son clones epidémicos exitosos y globalmente distribuidos que se consideran intrínsecamente virulentos.

Gráfico 1: Distribución de tipos emm en SGAI, 2023



La distribución de los tipos emm según la localización de la infección revela que, en todos los casos, el tipo emm 1 es prevalente en todas las formas clínicas. No obstante, la frecuencia de los demás tipos emm varía según la presentación clínica (Gráficos 2 a 7).

Gráfico 2: Distribución de tipos emm en infecciones invasivas graves (sepsis/SSTS, fascitis necrotizante)



Otros: emm 9, emm 49, emm 76, emm 83, emm 89

Gráfico 3: Distribución de tipo emm en infecciones invasivas graves (meningitis, meningoencefalitis, absceso cerebral)

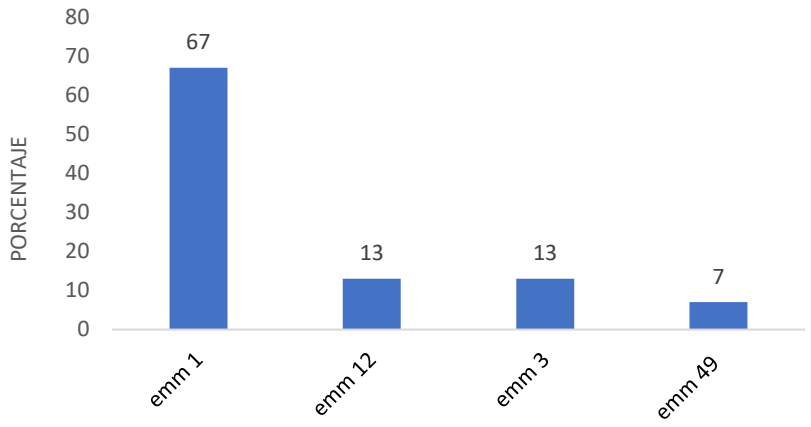


Gráfico 4: Distribución de tipo emm en infecciones respiratorias agudas (neumonía)

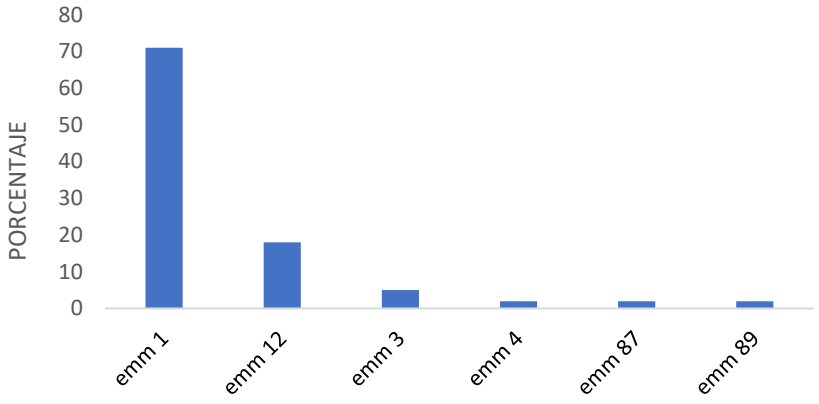


Gráfico 5: Distribución de tipo emm en artritis séptica y osteomielitis

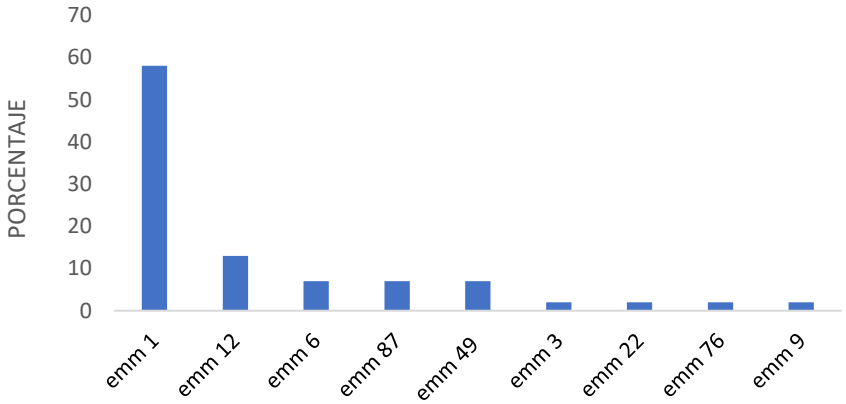


Gráfico 6: Distribución de tipos emm en infecciones de piel y partes blandas [7]

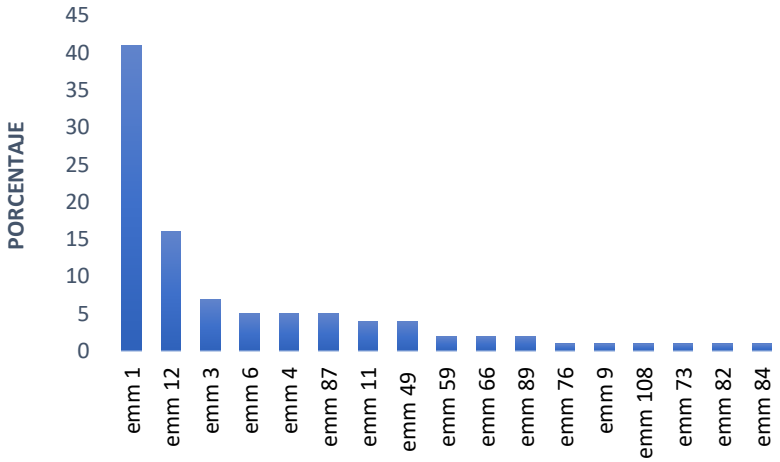
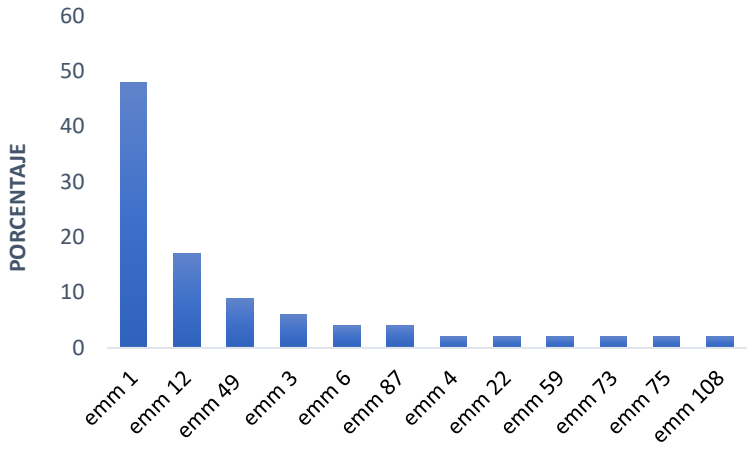


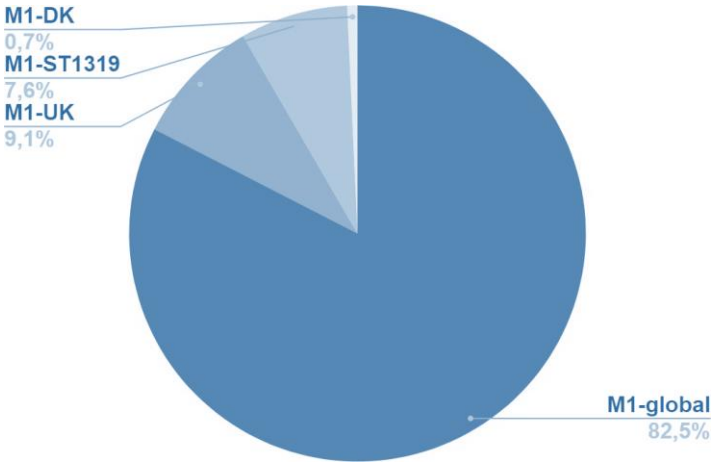
Gráfico 7: Distribución de tipo emm en bacteriemias con foco en piel y partes blandas[8]



[7] Los aislamientos derivados de infecciones de piel y tejidos blandos mayormente comprenden abscesos y celulitis, aunque también se han obtenido aislamientos de infecciones en heridas quirúrgicas.

[8] Los tipos emm de los aislamientos de bacteriemia para los cuales no se dispone de datos sobre el probable foco se distribuyeron de la siguiente manera: emm 1, 51%; emm 12, 21%; emm 4, 5%; emm 49, 2%; emm 87, 2%; el resto de los aislamientos correspondieron a los tipos emm 3, 11, 22, 59, 66, 75, 89, 93 y 101.

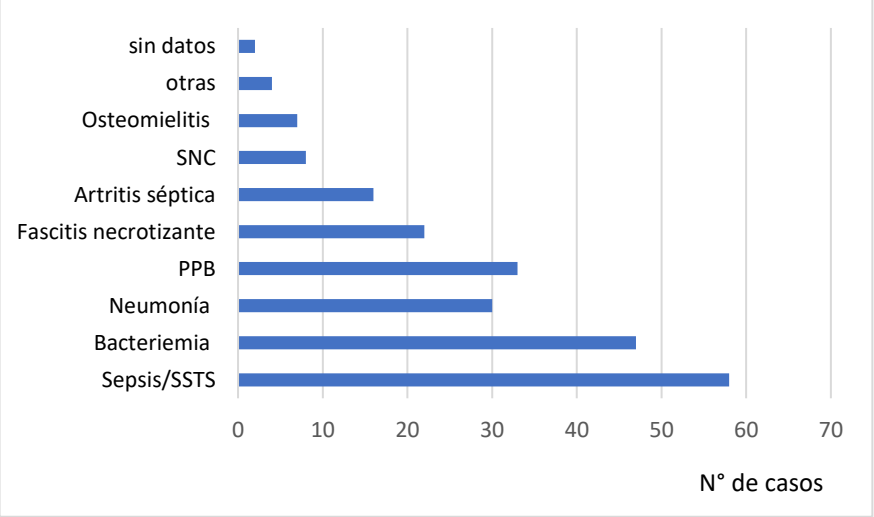
4. Distribución y características de linajes intra-M1



Hasta la Semana Epidemiológica 52 de 2023, se han detectado únicamente dos casos de infecciones invasivas por el linaje M1-DK, ambos localizados en la región SUR. Dichos casos estuvieron relacionados con infección de piel y partes blandas y sepsis con foco en la piel y partes blandas.

Las características clínicas de los aislamientos M1 global y de cada linaje intra-M1 se detallan a continuación.

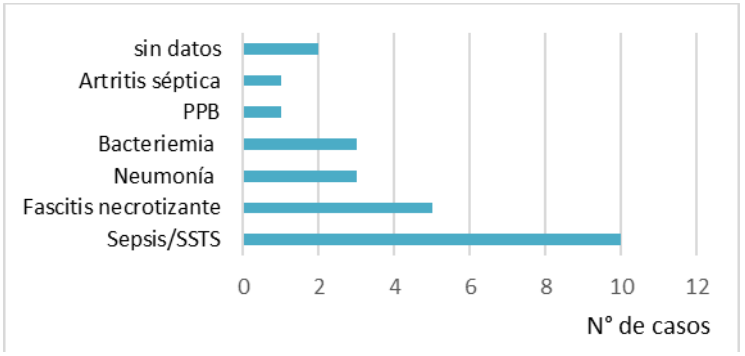
4.1. Características clínicas del linaje M1 global (emm 1, secuenciotipo 28)



SSTS, Síndrome de shock tóxico estreptocócico; SNC, infecciones del sistema nervioso central (meningitis, meningoencefalitis, absceso cerebral); PPB, infecciones de piel y partes blandas.

- El **14%** de las IGAS por el linaje M1 global registraron óbito.
- Dos aislados correspondieron a casos de escarlatina que no presentaron complicaciones
- El 38% de las bacteriemias registraron foco de piel y partes blandas.
- Las infecciones del SNC correspondieron a meningoencefalitis (2) y meningitis (6).
- El linaje M1 global fue detectado en todas las regiones (Centro, Sur, Cuyo, NEA y NOA)

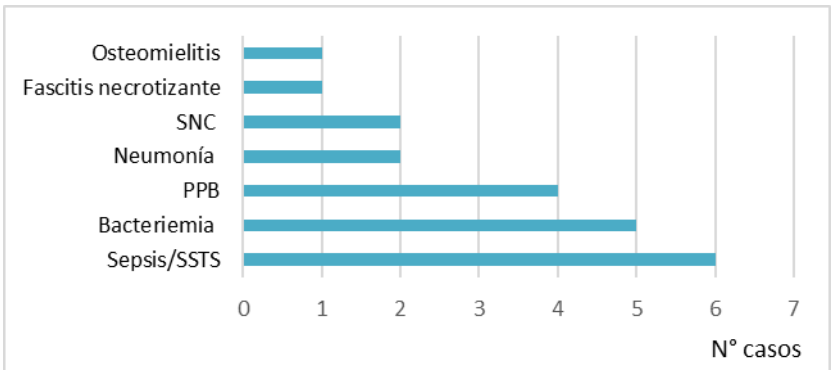
4.2. Características clínicas del linaje M1 UK (emm 1, secuenciotipo 28)



SSTS, Síndrome de shock tóxico estreptocócico; SNC, infecciones del sistema nervioso central (meningitis, meningoencefalitis, absceso cerebral); PPB, infecciones de piel y partes blandas.

- El **24 %** de las iGAS por el linaje M1 UK registraron óbito
- El 88% de iGAS por el linaje M1 UK se detectaron en la región Centro, casos únicos esporádicos se registraron en las regiones Cuyo, NEA y Sur.
- El 75% de los casos de bacteriemia registraron foco de piel y partes blandas.

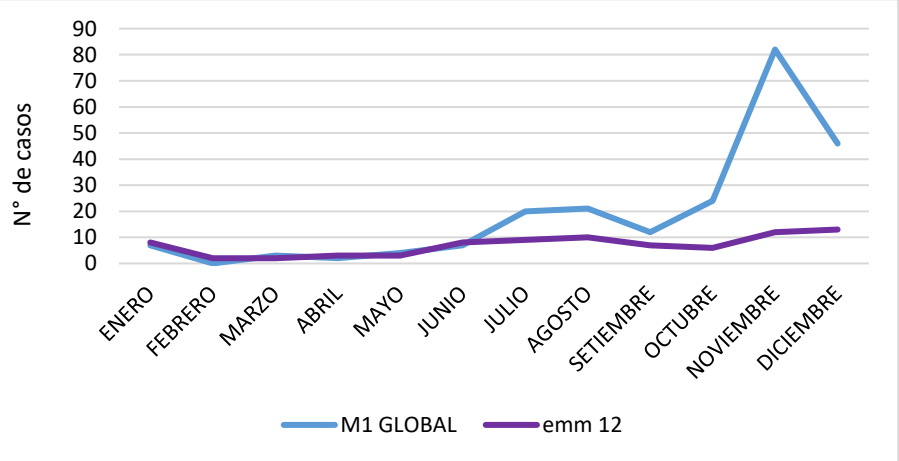
4.3. Características clínicas del linaje M1 ST 1319 (emm 1, secuenciotipo 1319)



SSTS, Síndrome de shock tóxico estreptocócico; SNC, infecciones del sistema nervioso central (meningitis, meningoencefalitis, absceso cerebral); PPB, infecciones de piel y partes blandas.

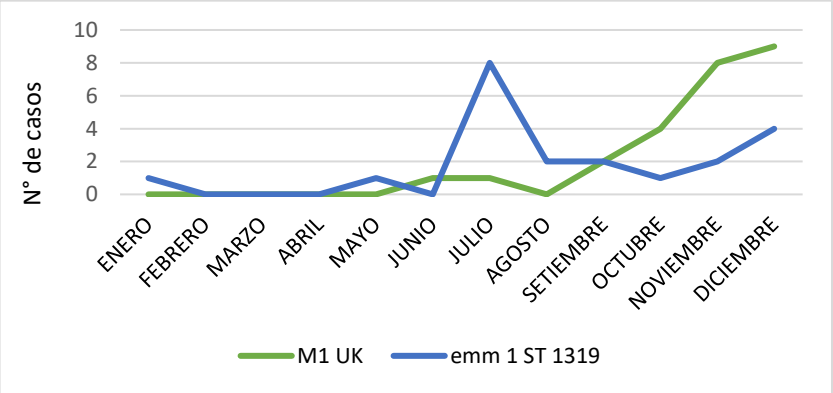
- El **33%** de las iGAS por el linaje M1- ST 1319 registraron óbito
- Los casos de iGAS por el linaje M1- ST 1319 se detectaron sólo en las regiones Centro y Sur.
- El 60% de los casos de bacteriemia registraron foco de piel y partes blandas, uno de los casos presentó antecedente previo de varicela.
- Uno de los casos de neumonía fallecidos registró co-infección con Influenza A.
- El caso de meningitis fallecido registró co-infección con SARS-Cov2

5. Distribución estacional de enfermedad invasiva por *S. pyogenes* de los tipos emm prevalentes en Argentina (tipo M1 global y M12) durante la SE1 a SE 52, 2023.



El clon M12 muestra una distribución estable a lo largo del año, sin embargo, el clon M1 global muestra un aumento significativo en el cuarto trimestre. La estacionalidad de la infección por iGAS muestra incrementos en invierno y principios de la primavera. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el aumento durante el último trimestre puede deberse a la sensibilización del sistema de salud y un incremento en la derivación de aislados al LNR.

6. Distribución estacional de enfermedad invasiva por *S. pyogenes* de los linajes intra-M1, durante la SE1 a SE 52, 2023



Entre los clones hipervirulentos (M1-UK y M1-ST-1319) se destaca una presentación temporal particular. El M1-ST 1319 presentó un pico en julio, muy localizado en la región sur, mientras que el M1-UK apareció en casi todas las regiones comenzando a aumentar a partir de agosto y hasta fines de 2023.

7. Caracterización genómica del linaje M1-ST 1319

Los clones hipervirulentos del tipo emm 1 son definidos por la producción abundante de numerosos factores de virulencia. El análisis genómico del viruloma y resistoma de los aislamientos del linaje M1-ST 1319, reveló que todos los aislamientos presentaron el mismo perfil de virulencia: presencia de los genes de superantígenos smeZ, speA, speB, speC, speG y speJ, y ausencia de los genes speH, speI, speL, speK y ssa. Los superantígenos SpeA, SpeC y SSA son potentes inmunoestimuladores capaces de inducir una importante liberación de citoquinas proinflamatorias por parte de los linfocitos T, y han sido asociados con el síndrome de shock tóxico estreptocócico, fascitis necrotizante y otras infecciones invasivas graves. No se detectaron genes de resistencia a antibióticos como macrólidos, tetraciclinas y aminoglucósidos en ninguno de los aislamientos.

El análisis de SNPs (Polimorfismos de Nucleótido Único), detecta variaciones genéticas que afectan un único nucleótido dentro de una secuencia de ADN. Estos SNPs son marcadores genéticos cruciales

empleados en estudios de asociación genética, genómica comparativa y en la comprensión de la variabilidad genética.

Al examinar los SNPs del genoma central de los 21 aislamientos de SGAI M1-ST1319, se detectaron entre 0 y 5 mutaciones puntuales de diferencia entre ellos, y entre 15 y 18 mutaciones puntuales de diferencia con respecto a los genomas de referencia. Aunque no se ha establecido un número específico de mutaciones que determine las distancias genéticas entre los aislamientos de *S. pyogenes*, el rango identificado sugiere que estos aislamientos están estrechamente relacionados y comparten un ancestro común.

8. Resurgimiento clon M3

El clon M3 fue responsable de conglomerados de casos asociados a enfermedad invasiva grave en niños que ocurrieron en las provincias de Neuquén y Rio Negro durante el último semestre de 2017 (BIV N° 423) y luego su circulación disminuyó y fue desplazado por el clon M12. Hacia diciembre de 2023 y enero de 2024 se observa un cambio en frecuencia de casos de SGAI producidos por el clon M12 y el clon M3 invirtiendo la tendencia. Hasta el momento se han detectado 26 aislamientos, del tipo emm 3 pertenecientes a dos secuenciotipos, ST15 y ST315. Ambos exhiben una diferencia en su viruloma asociado a la presencia/ausencia de las exotoxinas speA. Los clones M3 deben ser monitoreados ya que son altamente virulentos, y forman parte de los serotipos de GAS más comunes de enfermedades estreptocócicas invasivas y tóxicas.

Resulta fundamental seguir monitoreando de cerca la situación epidemiológica para obtener una comprensión más precisa de la dinámica de estos linajes y estar preparados para posibles cambios en su prevalencia. Este seguimiento continuo permitirá anticipar y responder de manera efectiva a cualquier modificación en la epidemiología de las infecciones por iGAS.

9. Distribución geográfica, presentación clínica y prevalencia de tipos emm recibidos en el LNR durante la SE1 -SE 52, 2023.

Región	Presentación clínica (n)	Tipo emm (%)	% de aislados enviados por Laboratorios de la Red
CENTRO (n=335)	Bacteriemia (80) Piel y partes blandas (64) Shock séptico (48) Neumonía (40) Sepsis (27) Artritis séptica (23) Fascitis necrotizante (17) Osteomielitis (14) Meningoencefalitis (10) Sin datos (11) Aborto séptico (2) Escarlatina (2) otros (13)	emm 1 (51%) emm 12 (17%) emm 3 (5%) emm 6 (4%) emm 4 (4%) emm 87 (4%) emm 49 (3%) emm 11 (2%) otros (10%)	**75%**
SUR (n=69)	Shock séptico (11) Bacteriemia (9) Neumonía (8) Piel y partes blandas (8) Sepsis (7) Meningitis (4) Fascitis necrotizante (3) Sin datos (3)	emm 1 (71%) emm 12 (8%) emm 3 (4%) emm 49 (4%) emm 66 (4%) otros (9%)	**76%**
CUYO (n=59)	Piel y partes blandas (18) Shock séptico (17) Bacteriemia (7) Fascitis necrotizante (6) Sepsis (5) Sin datos (3) Neumonía (2) Artritis séptica (1)	emm 1 (76%) emm 12 (7%) emm 4 (7%) emm 87 (5%) emm 75 (3%) otros (2%)	**63%**
NEA (n=24)	Piel y partes blandas (8) Shock séptico (6) Bacteriemia (6) Fascitis necrotizante (1) Osteomielitis (1) Meningitis (1) Sepsis (1)	emm 1 (52%) emm 12 (29%) otros (19%)	**96%**
NOA (N=18)	Bacteriemia (7) SSTS (5) Meningitis (2) Artritis séptica (1) Piel y partes blandas (3)	emm 1 (56%) emm 12 (39%) emm 22 (5%)	**53%**

ANEXO I: Red Nacional de Infecciones Bacterianas del SNC, Respiratorias y Sistémicas.

Número de aislamientos derivados por laboratorios de la Red por provincia durante 2023

Provincias	N° total iGAS analizados	N° iGAS derivados por laboratorios de La Red
CABA	184	137
Buenos Aires	97	78
San Juan	34	31
Córdoba	41	30
Chaco	18	18
Rio Negro	16	15
La Pampa	16	12
Tierra del Fuego	10	10
Chubut	16	10
Santa Fe	13	5
Neuquén	10	4
Salta	4	4
Mendoza	17	3
San Luis	7	3
Misiones	3	3
Santa Cruz	2	2
Santiago del Estero	2	2
Catamarca	2	2
Entre Rios	3	2
La Rioja	1	0
Jujuy	4	0
Tucumán	3	0
Corrientes	0	0
Formosa	0	0

Participantes de la Red Nacional de Infecciones Bacterianas del SNC, Respiratorias y Sistémicas que derivaron aislamientos de iGAS al LNR durante el año 2023.

CABA	N° aislamientos
Hospital de Pediatria "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"	38
Hospital Italiano	31
Hospital de Niños "Pedro de Elizalde"	15
Hospital de Clínicas "José de San Martin"	12
Hospital General de Agudos" Dr. Parmenio Piñero"	9
Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"	9
Hospital General de Agudos " Dr. Juan A. Fernández"	8
Hospital Británico	4
Hospital General de Agudos "Dr. Ignacio Pirovano"	4
CEMIC	2
Hospital General de Agudos " Dr. Carlos G. Durand"	2
Hospital General de Agudos "Dalmacio Vélez Sarsfield"	1
BUENOS AIRES	N° aislamientos
HIGA Evita	5
HIGA "Dr. José Penna"	4
HIGA "Dr. Abraham F. Piñeyro"	1
Hospital Municipal de Agudos "Dr. Leónidas Lucero"	8
HIGA"Vicente López y Planes"	1
Hospital Materno Infantil " Dr. Victorio Tetamanti"	9
Hospital Universitario Austral	3
Hospital de Niños "Sor María Ludovica"	16
HIGA Simplemente Evita	2
Hospital Nacional" Prof. Dr. Alejandro Posadas"	26
Hospital Privado de Comunidad	3
CÓRDOBA	N° aislamientos
Hospital "Dr. Guillermo Rawson"	6
Hospital Regional " Dr. Louis Pasteur"	2
Hospital Regional "Domingo Funes"	1
Hospital Infantil Municipal	8
Hospital de Niños "Santísima Trinidad"	9
Hospital Pediátrico Del Niño Jesús	2
Clínica Universitaria Reina Fabiola	2
SANTA FE	N° aislamientos
Hospital Español	1
Hospital de Niños "Dr. Orlando Allasia"	4
LA PAMPA	N° aislamientos
Hospital Gobernador Centeno	4
Hospital Lucio Molas	8
NEUQUÉN	N° aislamientos
Hospital Provincial Castro Rendón	3
Hospital Dr. Horacio Heller	1

RIO NEGRO	N° aislamientos
Hospital Artémidis Zatti	9
Hospital Área Cipolleti	5
Hospital Zonal Bariloche Ramón Carrillo	1
TIERRA DEL FUEGO	N° aislamientos
Hospital Regional Rio Grande	5
Hospital Regional Ushuaia	5
SANTA CRUZ	N° aislamientos
Hospital Regional Caleta Olivia	2
CHUBUT	N° aislamientos
Hospital Regional " Dr. Victor M. Sanguinetti"	7
Hospital Zonal Trelew	2
Hospital Zonal Esquel	1
MENDOZA	N° aislamientos
Hospital Dr. Teodoro Schestakow	1
Hospital Humberto Notti	1
Hospital Lagomaggiore	1
SAN JUAN	N° aislamientos
Hospital Guillermo Rawson	24
Hospital Marcial Quiroga	7
SAN LUIS	N° aislamientos
Policlínico Juan Domingo Perón	3
SALTA	N° aislamientos
Hospital Público Materno Infantil	4
SANTIAGO DEL ESTERO	N° aislamientos
Hospital de Niños (CePSI) "Eva Perón"	2
CATAMARCA	N° aislamientos
Hospital Interzonal de Niños "Eva Peron "	2
MISIONES	N° aislamientos
Hospital Pediátrico "Dr. Fernando Barreyro"	3
CHACO	N° aislamientos
Hospital Pediátrico "Dr. Avelino Castelán"	4
Hospital "Dr. Julio C Perrando"	5
Hospital 4 de Junio " Dr. Ramon Carrillo"	9

REFERENCIAS

Zhi X *et al*. Emerging Invasive Group A *Streptococcus* M1UK Lineage Detected by Allele-Specific PCR, England, 20201. Emerg Infect Dis. 2023 May;29(5):1007-1010. doi: 10.3201/eid2905.221887.

Johannesen TB *et al.* Increase in invasive group A streptococcal infections and emergence of novel, rapidly expanding sub-lineage of the virulent *Streptococcus pyogenes* M1 clone, Denmark, 2023. Euro Surveill. 2023 Jun;28(26):2300291. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.26.2300291.