

Matej Mavrič¹, Samo Jeverica², Janez Tomažič³

Invazivne okužbe, povzročene s *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*

Invasive Infections Caused by Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis*

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, invazivne okužbe, patogeneza, občutljivost za antibiotike

Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis* (betahemolitični streptokoki skupine C/G) so vse bolj prepoznani kot pomemben povzročitelj bakterijskih okužb pri človeku. Predstavljajo del normalne mikrobiote kože in sluznic zgornjih dihal, prebavil, spolovil in sečil, ob ustreznih pogojih pa so sposobni povzročiti tako povrhnje okužbe kože in mehkih tkiv kot tudi invazivne okužbe globokih tkiv in življenje ogrožajoči streptokokni sindrom toksičnega šoka. Rezultati številnih raziskav so pokazali, da je spekter okužb močno podoben tistemu pri *Streptococcus pyogenes* (betahemolitični streptokoki skupine A) in da si obe skupini delita številne dejavnike virulence. V nedavnih raziskavah so pokazali, da incidenca bakterijskih okužb, povzročenih s *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, narašča. Le-te se pogosteje pojavljajo pri starejših osebah in osebah s pridruženimi boleznimi. Večina osamljenih sevov še vedno kaže veliko občutljivost za betalaktamske antibiotike, vedno večja pa je odpornost proti makrolidom in tetraciklinom. V članku prikazujemo 14 primerov okužb, povzročenih s *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, ter kratek pregled literature na tem področju.

ABSTRACT

KEY WORDS: *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, invasive infections, pathogenesis, antibiotic susceptibility

Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis* (group C/G beta-hemolytic streptococcus) is increasingly being recognized as an important bacterial pathogen in humans. It is part of the normal bacterial microbiota of the human skin, upper respiratory, gastrointestinal and genitourinary tract. Under certain conditions it can cause not only superficial skin and soft tissue infections, but also invasive tissue infections, and even life-threatening streptococcal toxic shock syndrome. Recent studies report that the clinical spectrum of diseases is closely related to *Streptococcus pyogenes* (group A beta-hemolytic streptococcus)

¹ Matej Mavrič, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; mavricm@gmail.com

² Asist. dr. Samo Jeverica, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

³ Prof. dr. Janez Tomažič, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

and that the two groups also share many of the virulence factors. The incidence of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* infections has been increasing in recent years. Infections occur more often in elderly people with an underlying disease. The group still shows high susceptibility to beta-lactam antibiotics; however, macrolide and tetracycline resistance is increasing. In this paper, we present 14 cases of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* infections and a brief literature review.

UVOD

Rod *Streptococcus* najpogosteje razdelimo glede na tip hemolize, ki ga bakterija povzroča na krvnem agarju; tako poznamo alfa-hemolitične, beta-hemolitične in gama-hemolitične streptokoke. Beta-hemolitične streptokoke, ki jih pogosto imenujemo tudi piogeni streptokoki, je leta 1933 Rebecca Lancefield na podlagi specifičnih ogljikovih hidratov v celični steni dodatno razdelila v serološke skupine, ki do neke mere odražajo tudi taksonomsko razdelitev streptokokov na bakterijske vrste (1). Med njimi so klinično najpomembnejši *Streptococcus pyogenes* (streptokok skupine A; SSA), *Streptococcus agalactiae* (streptokok skupine B; SSB) in *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (streptokok skupine C/G; SDSE). Leta 1996 so Vandamme in sodelavci prvi

predlagali razdelitev vrste *S. dysgalactiae* v dve podvrsti, in sicer tiste, ki povzročajo okužbe pri ljudeh (SDSE), in tiste, ki povzročajo okužbe pri živalih (*S. dysgalactiae* subsp. *dysgalactiae*, SDSD) (2). Po klasifikaciji iz leta 1998 tako med SDSE uvrščamo beta-hemolitične streptokoke skupine C/G; med SDSD pa alfa-hemolitične ali nehemolitične streptokoke skupine C (3). Redkeje lahko SDSE izražajo tudi antigene skupine A ali na krvnem agarju povzročajo alfa-hemolizo (4, 5).

SDSE predstavlja del normalne bakterijske mikrobiote na koži ter sluznicah zgornjih dihal, prebavil, spolovil in sečil, v določenih pogojih pa lahko povzroči okužbo (6–12). Vir okužbe je človek, širjenje poteka neposredno preko stika ali kapljično. Opisani so tudi redki primeri okužb

Tabela 1. Taksonomska razdelitev in osnovne fenotipske lastnosti beta-hemolitičnih streptokokov.

Beta-hemolitični streptokoki	Skupina po Lancefieldovi	Velikost kolonije	Gostitelj
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^a	A	velika	človek
<i>Streptococcus agalactiae</i> ^a	B	velika	človek
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> ^a	C, G, (A, L)	velika	človek (žival)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>dysgalactiae</i>	C	velika	žival
<i>Streptococcus equi</i> subsp. <i>equi</i>	C	velika	žival
<i>Streptococcus equi</i> subsp. <i>zooepidemicus</i>	C	velika	žival (človek)
<i>Streptococcus canis</i>	G	velika	pes (človek)
<i>Streptococcus porcinus</i>	E, P, U, V, brez	velika	prašič (človek)
<i>Streptococcus anginosus</i> skupina	A, C, G, F, brez	majhna	človek

^a Najpomembnejši povzročitelji okužb pri človeku.

z zoonotskim SDSD, večinoma kot oportunistične okužbe pri osebah z oslabiljenim imunskim sistemom, še posebej če obstaja tesen stik z živalmi (13).

Identifikacija betahemolitičnih streptokokov je v preteklosti temeljila predvsem na dokazu Lancefieldinih antigenov v celični steni, saj je bila identifikacija do vrste z biokemičnimi testi manj zanesljiva in dolgotrajnejša. Z nedavnimi revolucionarnimi spremembami, ki jih je v identifikacijo bakterij prinesla uvedba masne spektrometrije, pa tudi betahemolitične streptokoke čedalje pogosteje identificiramo najprej do vrste, medtem ko se je pomen določevanja antigenov celične stene za identifikacijo streptokokov zmanjšal. Predvsem pri SDSE še vedno večinoma uporabljamo kombinacijo obeh načinov identifikacije.

Klinični spekter okužb, povzročenih s SDSE, je zelo raznolik (6, 8, 11, 14–18). Najpogosteje povzročajo okužbe kože in mehkih tkiv, kot so piodermija, celulitis, okužbe ran, abscesi in šen, ter okužbe zgornjih dihal. Pri dovzetnih osebah lahko koža in sluznica zgornjih dihal predstavljata vstopno mesto za vdor bakterij v telo s posledično bakteriemijo in invazivnimi okužbami, kot so septični artritis, osteomielitis, spondilodiscitis, okužbe pljuč, okužbe v trebušni votlini, meningitis, endokarditis, nekrotizirajoči fasciitis in streptokokni sindrom toksičnega šoka (7, 8, 16, 19–28).

V nedavnih raziskavah so pokazali, da incidenca bakterijskih okužb, povzročenih s SDSE, narašča (6, 7, 10, 12, 22, 29). Tako v različnih raziskavah ocenjujejo pojavnost novih primerov okužb s SDSE na 3,3 primer/100.000 prebivalcev (10, 14). Zanimivi so tudi izsledki raziskave na Finskem, kjer so avtorji pokazali, da je bil SDSE kot povzročitelj celulitisa izoliran pogosteje od SSA (29).

PRIKAZ PRIMEROV

Med leti 2011 in 2014 smo na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja Univer-

zitetnega kliničnega centra Ljubljana pri bolnikih iz krvi osamili 85 betahemolitičnih streptokokov, kar predstavlja 4,2 % vseh izolatov. Med njimi je bilo 51,8 % (n = 44) *S. pyogenes* (SSA), 23,5 % (n = 20) *S. agalactiae* (SSB) in 24,7 % (n = 21) SDSE (skupine C/G). V tabeli 2 in 3 predstavljamo klinične značilnosti 14 bolnikov (66,6 %) z invazivnimi okužbami, povzročenimi s SDSE, ki smo jih zdravili na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana v preiskovanem obdobju. Podatke smo pridobili retrospektivno s pregledom bolnišničnega informacijskega sistema. Nabor bolnikov smo navzkrižno preverili s pregledom vseh izolatov v laboratorijskem informacijskem sistemu Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo v Ljubljani. Invazivne okužbe smo opredelili kot osamitev SDSE iz krvi.

DEJAVNIKI VIRULENCE IN PATOGENEZA OKUŽBE

Rezultati številnih raziskav so pokazali, da je spekter okužb, ki jih povzroča SDSE, zelo podoben kot pri okužbah, povzročenih s SSA (6–8, 10, 14, 16, 25, 32, 33). Številne dejavnike virulence, ki so že dolgo poznani pri SSA, so v nedavnih raziskavah dokazali tudi pri SDSE. Pomemben faktor virulence v patogenezi okužb, povzročenih s SSA, je *emm*-gen oz. končni produkt njegove ekspresije – beljakovina M (6–8, 16, 25). Beljakovina M so izražene na površini streptokokov in zavrejo alternativno pot aktivacije komplementa ter tako onemogočajo fagocitozo polimorfonuklearnim levkocitom. Beljakovina M je bila osamljena iz sevov SDSE, ki povzročajo okužbe pri človeku, ne pa tudi iz sevov, ki povzročajo okužbe pri živalih (6, 16, 25). Analiza dela *emm*-gena, ki kodira aminokislinsko zaporedje N-terminalnega dela beljakovine M, se uporablja za določitev molekularne epidemiologije SDSE (12). Glede na raziskave se porazdelitev *emm*-tipov razlikuje med sevi, ki povzročajo invazivne in neinvazivne okužbe (11, 17, 34).

Tabela 2. Klinične značilnosti bolnikov z invazivnimi okužbami, povzročenimi s streptokoki skupine C/G, ki so bili zdravljeni na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana med leti 2011 in 2014. M – moški spol, Ž – ženski spol, Ž – ženski spol, Ž – ženski spol, Ž – ženski spol, Ž – ženski spol, TMT – transmetotazalni, klav. – klavulanska kislina, + – antibiotika uvedena sočasno, → – menjava antibiotika.

Primer	Starost (leta)	Spol	Diagnoza	Pridružene bolezni	Antibiotik	Kirurško zdravljenje	Trajanje zdravljenja (dnevi)	Izid
1	80	M	sepsa nejasnega izvora	srčno-žilna bolezen	flukloksacilin + ciprofloksacin → penicilin G	ne	33	preživel
2	57	Ž	šen	karcinom dojke	kloksacilin → penicilin G	ne	15	preživel
3	83	Ž	sepsa nejasnega izvora	karcinom matenice srčno-žilna bolezen	moksifloksacin → vankomicin	ne	26	preživel
4	75	Ž	celulitis in absces	sladkorna bolezen	flukloksacilin → penicilin G	da	25	preživel
5	83	M	septični šok	celulitis	flukloksacilin + ciprofloksacin → penicilin G + klindamicin	ne	6	umrl
6	77	Ž	sistemska okužba ob jetrnem abscesu	GIST jetrni absces	piperacilin/tazobaktam → imipenem	ne	22	umrl
7	47	Ž	sistemska okužba ob okužbi kroničnih razjed	sladkorna bolezen kronične kožne razjede predhodni celulitis	cefotaksim → amoksicilin/klav.	da	13	preživel
8	58	Ž	sistemska okužba ob celulitisu		klindamicin	ne	14	preživel
9	75	M	sistemska okužba ob septičnem artritisu	ankilozirajoči spondilitis	flukloksacilin → penicilin G	da	37	preživel
10	42	M	septični šok	odvisnost od prepovedanih drog	cefotaksim + gentamicin	ne	1	umrl
11	83	Ž	septični šok	sladkorna bolezen karcinom dojke	cefotaksim + azitromicin → penicilin G → ertapenem	ne	11	umrl
12	56	M	sistemska okužba ob okužbi kirurške rane	rana po TMT amputaciji sladkorna bolezen	amoksicilin/klav. → penicilin G → flukloksacilin + gentamicin	da	15	preživel
13	67	Ž	šen	sladkorna bolezen	flukloksacilin → penicilin G	ne	12	preživel
14	79	Ž	sistemska okužba ob septičnem artritisu	artriza	penicilin G → klindamicin	ne	90	preživel

Tabela 3. Klinične značilnosti bolnikov z invazivnimi okužbami, povzročenimi s streptokoki skupine C/G, ki so bili zdravljeni na Kliniki za infektivne bolezni in vročinska stanja Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana med leti 2011 in 2014. SD – standardna deviacija.

Značilnost	Število (%)
Starost	
Povprečje (SD)	69 (14)
Mediana (razpon)	75 (42–83)
Spol	
Moški	5 (36)
Ženski	9 (64)
Prídružene bolezni	
Sladkorna bolezen	5 (36)
Malignom	4 (29)
Kronična rana/kožna bolezen	3 (21)
Intravensko uživanje drog	1 (7)
Zdravljenje	
Povprečno dni terapije (SD)	22 (15)
Kirurško zdravljenje	4 (29)
Odpornost proti antibiotikom	
Penicilin	0 (0)
Cefotaksim	0 (0)
Vankomicin	0 (0)
Eritromicin	4 (29)
Klindamicin	4 (29)
Izid	
Smrt	4 (29)

Pomembno vlogo pri pogostosti invazivnih okužb pa imajo tudi gostiteljevi dejavniki in drugi virulenci dejavniki bakterij.

V naravnem poteku okužb s SDSE pri dovzetnih osebah predstavljata vstopno mesto za vdor bakterij v telo verjetno koža in sluznica zgornjih dihal s posledično bakteriemijo in invazivnimi okužbami. Med našimi bolniki je bil v štirih primerih povzročitelj osamljen tako iz krvi kot tudi iz drugega mesta (dvakrat iz brisa rane in po enkrat iz aspirata traheje ter punktata kolena), ki bi lahko predstavljalo vstopno mesto. Podobno so izolacijo iz vstopnega mesta in hemokultur pokazali le v majhnem številu raziskav (19–22). V večini od raziskav je vstopno mesto predstavljala koža, vendar pa SDSE lahko kolonizira tudi sluznico zgornjih dihal pri zdravih osebah, ki predstavljajo brezsimptomne klicenosce, od koder so opisani primeri kapljičnega

prenosa na imunsko oslabele osebe. Kalia-murthy in sodelavci tako opisujejo tri primere eksogenega endoftalmitisa s SDSE po rutinski operaciji katarakte, kjer so povzročitelja izolirali iz brisa žrela sicer zdrave medicinske sestre, ki je sodelovala pri vseh treh operacijah in je bila najverjetnejši vir okužbe (20). Zanimivi so tudi izsledki finske raziskave, kjer so dokazali prisotnost SDSE z brisom žrela le pri 7 % bolnikov s celulitisom in kar pri 13 % oseb, ki so živele v istem gospodinjstvu kot bolniki, ne pa tudi pri sicer zdravih kontrolah (29). Za vdor bakterij v kri in razvoj invazivnih okužb morajo biti tako izpolnjeni določeni pogoji tako na strani bakterije kot gostitelja.

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA OKUŽBO

Različni avtorji so pokazali, da se okužbe, povzročene s SDSE, pogosteje pojavljajo pri starejših osebah in osebah s pridruženimi

bolezni (6–8, 10, 11, 16, 18, 22, 25, 30, 31). Bolj dovzetne za okužbo so tako osebe s sladkorno boleznijo, rakavimi boleznimi, srčno-žilnimi obolenji, kroničnim alkoholizmom, intravenski uživalci drog in bolniki z opeklinami ali poškodbami kože. Med našimi bolniki so imeli vsi bolniki vsaj eno pridruženo bolezen, najpogosteje sta bili to sladkorna bolezen (5/14) in malignom (4/14). Povprečna starost bolnikov je bila 69 let (47–83 let), kar kaže, podobno kot v drugih raziskavah, na večjo dovzetnost za okužbo pri starejših bolnikih. Glede na zgoraj omenjena dejstva so v patogenezi okužb, povezanih s SDSE, pomembni tako dejavniki virulence bakterij kot tudi dejavniki gostitelja. V patogenezi je pomembna okrnjena imunost kot posledica pridruženih bolezni ali same starosti, ki omogoči bakterijam, ki imajo sicer manjši virulentni potencial v primerjavi s SSA, da lahko povzročijo tudi invazivne okužbe. Slabša prognoza okužb, povzročenih s SDSE, v primerjavi s SSA je vsaj delno posledica okoliščin, da se okužbe pojavljajo pri starejših osebah s pridruženimi boleznimi.

IZID BOLEZNI

Število smrtnih primerov okužb, povzročenih s SDSE, je primerljivo kot pri SSA (16). Različni avtorji poročajo o 5–30 % deležu umrlih bolnikov, ponekod pa je bila smrtnost še večja (64 %) (7, 30). Upoštevati je treba, da se okužbe, povzročene s SDSE, navadno pojavljajo pri starejših bolnikih z več pridruženimi boleznimi v primerjavi s SSA. V eni od raziskav so pokazali, da sta bila statistično pomembna napovedna dejavnika za večjo smrtnost pri okužbi s SDSE višja starost bolnika in pojav streptokoknega sindroma toksičnega šoka (30). Pri naši skupini bolnikov je prišlo do smrti pri štirih osebah (29 %), kar je primerljivo z drugimi raziskavami. Pri treh bolnikih je šlo za septični šok, pri enem za sistemsko okužbo ob jetrnem abscesu, vsi bolniki pa so imeli pridružene bolezni.

OBČUTLJIVOST ZA ANTIBIOTIKE IN ZDRAVLJENJE

Velik delež sevov SDSE je še vedno dobro občutljiv za betalaktamske antibiotike; naravni penicilin tako ostaja najprimernejše zdravilo za zdravljenje okužb, ki so povzročene s SDSE. Tudi v številnih tujih raziskavah niso osamili tovrstnih bakterij, ki bi bile odporne proti penicilinu G; minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) v povprečju znaša $< 0,05 \mu\text{g/ml}$ (6, 10, 14, 15, 34, 35). V primeru toksičnega šoka se lahko v terapijo kot zdravilo doda tudi klindamicin, ki zaradi inhibicije tvorbe bakterijskih proteinov zmanjša proizvodnjo toksinov. Odpornost proti makrolidnim antibiotikom pri izolatih SDSE je razširjena povsod po svetu in znaša, glede na izsledke raziskav, do 16 % v Evropi, 19 % v ZDA in 24 % v Aziji (6). V različnih raziskavah se je občutljivost osamljenih sevov za makrolidne antibiotike gibala med 67 in 93 %, občutljivost za klindamicin pa je bila visoka (86–97 %) (14, 15, 34, 35). Osamljeni sevi so bili še v manjšem deležu občutljivi za tetracikline, 31–65 % (6, 10, 34, 35). Vsi osamljeni sevi so bili občutljivi za vankomicin, velik delež sevov je bil dokazano tudi dobro občutljiv za kloramfenikol. Treba pa je upoštevati, da se stopnja odpornosti sevov na testirane antibiotike močno razlikuje glede na geografske in sezonske dejavnike, serološko skupino in serotip ter demografske značilnosti bolnikov. Med našimi bolniki so bili vsi osamljeni sevi občutljivi za penicilin, cefotaksim in vankomicin. Pri 4/14 izolatov (29 %) smo opažali odpornost proti eritromicinu in klindamicinu, vendar je število izolatov premajhno, da bi izsledke posplošili na celotno populacijo. V večini primerov so bili naši bolniki zdravljeni z naravnim penicilinom (kristalni penicilin, penicilin G, benzatin penicilin), ki predstavlja zdravilo izbora za zdravljenje okužb, povzročenih s SDSE. Večinoma je bilo najprej uvedeno izkustveno antibiotično zdravljenje (9/14), ki smo ga ob osamitvi povzročitelja zame-

njali s kristalnim penicilinom. V dveh primerih je bilo ob znani alergiji na penicilin pri enem bolniku uvedeno zdravljenje s klinedamicinom, pri drugem pa je bil najprej ob sumu na okužbo spodnjih dihal uveden moksifloksacin, ki smo ga nato ob osamitvi SDSE, odpornih proti eritromicinu in klinedamicinu, zamenjali z vankomicinom. V dveh primerih je bil usmerjeni penicilin G zaradi vztrajanja klinične slike ob polimikrobni okužbi po nekaj dneh zamenjan z antibiotiki širšega spektra. Pri prvi bolnici je ob septičnem šoku prišlo do bolnišnične pljučnice, zato je bilo ob sumu na okužbo z večkratno odpornimi bakterijami uvedeno antibiotično zdravljenje z ertapenemom, pri drugem bolniku pa sta bila zaradi sistemske prizadetosti ob polimikrobni okužbi kirurške rane uvedena flukloksacilin in gentamicin. Pri bolnici z okužbo kroničnih razjed na stopalih je bilo usmerjeno zdravljenje s cefotaksimom, glede na osamitve, zamenjano z amoksicilinom s klavulansko kislino. Eden od bolnikov pa je zaradi sistemske okužbe ob jetrnih abscesih prejel piperacilin/tazobaktam, ki je bil kasneje zamenjan za imipenem ob dodatni bolnišnični pljučnici (tabela 2).

ZAKLJUČEK

SDSE postajajo vse pomembnejši povzročitelj invazivnih bakterijskih okužb. Predstavljajo del normalne mikrobiote na koži in sluznicah in so znan povzročitelj okužb kože in mehkih tkiv ter okužb zgornjih dihal. V zadnjem času pa je vse več poročil o večjem številu invazivnih okužb, predvsem pri starejših bolnikih s pridruženimi boleznimi. Čeprav še niso razjasnjeni vsi patogenetski mehanizmi, ki so vpleteni v naravni potek tovrstnih okužb, pa se zdi, da so le-ti zelo podobni tistim pri okužbah s SSA. Svetla stran za zdaj ostaja dobra občutljivost SDSE za betalaktamske antibiotike, še posebno za penicilin G, ki še vedno ostaja najprimernejše zdravilo (ob odsotnosti alergije); zaskrbljujoča pa je naraščajoča odpornost proti makrolidnim antibiotikom. Vsekakor se zdi, da so okužbe s SDSE trenutno še obvladljive, za preprečevanje razvoja okužbe v hudo sepsa/septični šok pa je potrebna hitra diagnostika in usmerjeno zdravljenje z dovolj velikimi odmerki antibiotika.

LITERATURA

1. Lancefield R. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. *J Exp Med.* 1933; 57: 571–95.
2. Vandamme P, Pot B, Falsen E, et al. Taxonomic study of Lancefield streptococcal groups C, G and L (*Streptococcus dysgalactiae*) and proposal of *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* subsp. nov. *Int J Syst Bacteriol.* 1996; 46 (3): 774–81.
3. Vieira V, Teixeira L, Zahner V, et al. Genetic relationships among the different phenotypes of *Streptococcus dysgalactiae* strains. *Int J Syst Bacteriol.* 1998; 48: 1231–43.
4. Brandt CM, Haase G, Schnitzler N, et al. Characterization of blood culture isolates of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* possessing Lancefield's group A antigen. *J Clin Microbiol.* 1999; 37 (12): 4194–7.
5. Woo PC, Teng JL, Lau SK, et al. Analysis of a viridans group strain reveals a case of bacteremia due to lancefield group G alpha-hemolytic *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in a patient with pyomyositis and reactive arthritis. *J Clin Microbiol.* 2003; 41 (2): 613–8.
6. Brandt CM, Spellerberg B. Human infections due to *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*. *Clin Infect Dis.* 2009; 49 (5): 766–72.
7. Hagiya H, Okita S, Kuroe Y, et al. A fatal case of streptococcal toxic shock syndrome due to *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* possibly caused by an intramuscular injection. *Intern Med.* 2013; 52 (3): 397–402.
8. Ikebe T, Murayama S, Saitoh K, et al. Surveillance of severe invasive group-G streptococcal infections and molecular typing of the isolates in Japan. *Epidemiol Infect.* 2003; 132: 145–9.
9. Kumar A, Sandoe J, Kumar N. Three cases of vertebral osteomyelitis caused by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. *J Med Microbiol.* 2005; 54: 1103–5.
10. Lopardo HA, Vidal P, Sparo M, et al. Six-month multicenter study on invasive infections due to *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in Argentina. *J Clin Microbiol.* 2005; 43 (2): 802–7.
11. Rantala S, Vähäkuopus S, Vuopio-Varkila J, et al. *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* bacteremia, Finland, 1995–2004. *Emerg Infect Dis.* 2010; 16 (5): 843–6.
12. Takahashi T, Ubukata K, Watanabe H. Invasive infection caused by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*: characteristics of strains and clinical features. *J Infect Chemother.* 2011; 17 (1): 1–10.
13. Park MJ, Eun IS, Jung CY, et al. *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *dysgalactiae* infection after total knee arthroplasty: a case report. *Knee Surg Relat Res.* 2012; 24 (2): 120–3.
14. Anantha RV, Kasper KJ, Patterson KG, et al. Fournier's gangrene of the penis caused by *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*: case report and incidence study in a tertiary-care hospital. *BMC Infect Dis.* 2013; 13 (1): 381.
15. Liao CH, Liu LC, Huang YT, et al. Bacteremia caused by group G *Streptococci*, Taiwan. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14 (5): 837–40.
16. Nei T, Akutsu K, Shima A, et al. A case of streptococcal toxic shock syndrome due to Group G streptococci identified as *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. *J Infect Chemother.* 2012; 18 (6): 919–24.
17. Pinho MD, Melo-Cristino J, Ramirez M. Clonal relationships between invasive and noninvasive Lancefield group C and G streptococci and emm-specific differences in invasiveness. *J Clin Microbiol.* 2006; 44 (3): 841–6.
18. Rantala S, Tuohinen S. Two cases of cardiac device-related endocarditis due to *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (group C or G streptococci). *BMC Infect Dis.* 2014; 14: 174.
19. Hilmarsdóttir I, Valsdóttir F. Molecular typing of beta-hemolytic streptococci from two patients with lower-limb cellulitis: identical isolates from toe web and blood specimens. *J Clin Microbiol.* 2007; 45 (9): 3131–2.
20. Kaliyamurthy J, Cuteri V, Jesudasan N, et al. Post-operative ocular infection due to *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*. *J Infect Dev Ctries.* 2011; 5 (10): 742–4.
21. Lestin F, Mann S, Podbielski A. Spondylodiscitis and paraspinous abscess caused by beta-haemolytic group G streptococci spreading from infected leg ulcers. *J Med Microbiol.* 2008; 57: 1157–60.
22. Milito C, Carello R, Fantauzzi A, et al. *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* bacteraemia in an HIV-1 patient with HBV/HCV co-infections: case report and literature review. *Infez Med.* 2014; 22 (3): 241–6.
23. Hori D, Noguchi K, Nomura Y, et al. Perivalvular pseudoaneurysm caused by *Streptococcus dysgalactiae* in the presence of prosthetic aortic valve endocarditis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 18 (3): 262–5.
24. Horii T, Izumida S, Takeuchi K, et al. Acute peritonitis and salpingitis associated with streptococcal toxic shock syndrome caused by Lancefield group G alpha-haemolytic *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. *J Med Microbiol.* 2006; 55: 953–6.

25. Kittang BR, Langeland N, Skrede S, et al. Two unusual cases of severe soft tissue infection caused by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. *J Clin Microbiol.* 2010; 48 (4): 1484–7.
26. Nei T, Akutsu K, Shima A, et al. A case of streptococcal toxic shock syndrome due to Group G streptococci identified as *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. *J Infect Chemother.* 2012; 18 (6): 919–24.
27. Waltereit R, Herrlinger U, Stark M, et al. Meningitis in a pregnant woman caused by *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*. *Pol J Microbiol.* 2013; 62 (2): 217–9.
28. Yong AS, Lau SY, Woo TH, et al. *Streptococcus dysgalactiae* endocarditis presenting as acute endophthalmitis. *Infect Dis Rep.* 2012; 4 (1): e16.
29. Siljander T, Karpelin M, Vähäkuopus S, et al. Acute bacterial, nonnecrotizing cellulitis in Finland: microbiological findings. *Clin Infect Dis.* 2008; 46 (6): 855–61.
30. Bruun T, Kittang BR, Aardal S, et al. Necrotizing soft tissue infections caused by *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* of groups C and G in western Norway. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19: E545–50.
31. Takahashi T, Asami R, Tanabe K, et al. Clinical aspects of invasive infection with *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in elderly patients. *J Infect Chemother.* 2010; 16 (1): 68–71.
32. Galán-Sánchez F, Guerrero-Lozano I, Rubio-Quinones F, et al. Haemolytic uraemic syndrome associated with bloody diarrhoea caused by *Streptococcus dysgalactiae*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013; 31 (1): 60–1.
33. Hashikawa S, Iinuma Y, Furushita M, et al. Characterization of group C and G streptococcal strains that cause streptococcal toxic shock syndrome. *J Clin Microbiol.* 2004; 42 (1): 186–92.
34. Loubinoux J, Plainvert C, Collobert G, et al. Adult invasive and noninvasive infections due to *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in France from 2006 to 2010. *J Clin Microbiol.* 2013; 51 (8): 2724–7.
35. Uh Y, Hwang GY, Jang IH, et al. Macrolide resistance trends in beta-hemolytic streptococci in a tertiary Korean hospital. *Yonsei Med J.* 2007; 48 (5): 773–8.

Prispelo 2. 8. 2015