



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Streptococcus bovis, situación taxonómica, relevancia clínica y sensibilidad antimicrobiana

Beatriz Romero-Hernández, Rosa del Campo y Rafael Cantón*

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal e Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:
Streptococcus bovis
Clasificación taxonómica
Cáncer de colon
Endocarditis

Streptococcus bovis constituye un grupo de cocos grampositivos anaerobios facultativos que incluye diferentes especies relacionadas genéticamente. Tradicionalmente, según sus diferencias bioquímicas se han clasificado en *S. bovis* biotipo I (fermentación de manitol), *S. bovis* biotipo II/1 (manitol negativo y β -glucuronidasa negativa) y biotipo II/2 (manitol negativo y β -glucuronidasa positiva). En las últimas décadas y tras la aplicación de las técnicas de microbiología molecular se ha demostrado que *S. bovis* biotipo I corresponde a *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus*, que el biotipo II/1 es *Streptococcus infantarius* subsp. *infantarius*, posteriormente renombrado como *Streptococcus lutetiensis*, y el biotipo II/2 se corresponde con *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus*, conocido habitualmente como *Streptococcus pasteurianus*. Aunque en la actualidad esta nomenclatura está muy aceptada en el ámbito taxonómico, en la práctica clínica habitual no está totalmente integrada.

Es importante una correcta identificación porque hay una elevada asociación entre bacteriemia, endocarditis y/o cáncer de colon con las diferentes subespecies. En general, *S. bovis* presenta mayor sensibilidad a los antimicrobianos que otros estreptococos, aunque se han descrito porcentajes de resistencia elevados a los macrólidos y a las tetraciclinas.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

***Streptococcus bovis*, taxonomic status, clinical relevance and antimicrobial susceptibility**

ABSTRACT

Keywords:
Streptococcus bovis
Taxonomic classification
Colon cancer
Endocarditis

Streptococcus bovis is a large bacterial complex of facultative anaerobic Gram-positive cocci that includes distinct, genetically-related species. Traditionally, *S. bovis* was classified into three biotypes: I (mannitol fermentation-positive), II/1 (mannitol-negative and β -glucuronidase-negative), and II/2 (mannitol-negative and β -glucuronidase-positive). The introduction of molecular techniques in the last few decades has led to proposals for a genetic classification of this complex: *S. bovis* biotype I belongs to *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus*, *S. bovis* biotype II/1 is, in fact, *Streptococcus infantarius* subsp. *infantarius*, designated as *Streptococcus lutetiensis*, and *S. bovis* biotype II/2 is *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus*, commonly designated as *Streptococcus pasteurianus*. Although this modern taxonomy is currently accepted, many clinicians remain unfamiliar with these terms.

The importance of correct identification lies in the strong association between bacteriemia, endocarditis and/or colon cancer and the various subspecies. In general, *S. bovis* is more susceptible to antimicrobial agents than other streptococci, but high levels of resistance to macrolides and tetracycline have been described.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rcanton.hrc@salud.madrid.org (R. Cantón).

Introducción

Bajo la denominación global de *Streptococcus bovis* se agrupa un conjunto de microorganismos definidos como cocos grampositivos anaerobios facultativos que expresan el antígeno D de Lancefield en su superficie. Estas bacterias forman parte habitual de la microbiota gastrointestinal en humanos (entre un 5 y un 16%)¹, aunque también pueden causar bacteriemia y endocarditis, principalmente en varones y en personas mayores². Desde 1951 se conoce la asociación entre un cuadro clínico de bacteriemia o endocarditis causada por *S. bovis* y la existencia oculta de un cáncer de colon³. Esta asociación ha sido confirmada en repetidas ocasiones por otros autores⁴. A su vez se comprobó que los pacientes que presentaban endocarditis por *S. bovis* tenían una carga bacteriana 5 veces mayor en sus heces por este microorganismo⁵. Recientemente, también se ha descrito la asociación entre una bacteriemia y diferentes cuadros de patología hepato-biliar⁶. En los últimos años, y tras la aplicación de métodos moleculares para la identificación, se ha observado que bajo el epígrafe de *S. bovis* existen diferentes (sub)especies, y que hay una clara asociación entre algunas de ellas y diferentes cuadros patológicos.

Taxonomía del grupo *Streptococcus bovis*

El género *Streptococcus* es un grupo muy heterogéneo de especies grampositivas con forma de cocos y con tendencia a formar cadenas o parejas. Son catalasa y oxidasa negativos, anaerobios facultativos y que pueden presentar propiedades hemolíticas. Su contenido de guanina y citosina en el cromosoma es bajo (G + C = 34 – 46 mol%). Las distintas especies del género *Streptococcus* crecen bien en medios enriquecidos con sangre, suero o carbohidratos, a 35-37 °C, especialmente si se incuban en una atmósfera con dióxido de carbono al 5-7%. Algunas especies precisan la ausencia total de oxígeno para crecer⁷.

La clasificación de los estreptococos en función de la hemólisis, aunque tiene sus limitaciones, es un buen marcador para reconocer inicialmente los aislamientos clínicos. En agar sangre algunos aislados inducen un halo de hemólisis completa alrededor de la colonia (beta-hemólisis), otros inducen una zona de coloración verdosa (alfa-hemólisis), mientras que otros estreptococos no inducen ningún cambio (colonias no hemolíticas o gamma-hemolíticas). A su vez, dentro de esta clasificación, se distinguen varios serogrupos según la clasificación serológica de Lancefield, basada en los carbohidratos de la pared celular⁸. El grupo *bovis* pertenece al serogrupo D de Lancefield, que se define por crecer en presencia de bilis e hidrolizar la esculina. En la tabla 1 aparecen reflejadas las diferentes especies de

Tabla 2

Pruebas bioquímicas útiles en la identificación de las especies incluidas en el grupo de *Streptococcus bovis* implicadas en patología humana

	<i>S. gallolyticus</i>	<i>S. pasteurianus</i>	<i>S. lutetiensis</i>	<i>S. infantarius</i>
Esculina	+	+	+	V
Manitol	+	–	–	–
Trealosa	+	+	–	–
Rafinosa	+	+	+	V
Melobiosa	–	+	–	+
Glucógeno	+	–	–	+
α-galactosidasa	+	+	+	+
β-galactosidasa	–	+	–	–
β-glucosidasa	–	+	+	V
β-glucuronidasa	–	+	–	–
β-manosidasa	–	+	–	–
Tanasa	+	–	–	–

V: variable.

este género y las principales pruebas bioquímicas que las caracterizan. Asimismo, en la tabla 2 se recogen las principales pruebas bioquímicas utilizadas en la identificación de las especies de *S. bovis* implicadas en patología humana.

En la actualidad, el grupo *S. bovis* ha pasado a ser considerado como un complejo y se denomina *Streptococcus bovis/equinus*. En él se incluyen tanto especies aisladas en infecciones en humanos (*Streptococcus gallolyticus*, *Streptococcus infantarius*) como en animales (*S. bovis*, *Streptococcus equinus*, *Streptococcus alactolyticus*).

Clásicamente, los aislados de *S. bovis* se han clasificados en función de sus características fenotípicas, distinguiéndose 2 biotipos en base a su habilidad (biotipo I) o no de fermentar el manitol (biotipo II). La aplicación de técnicas moleculares basadas en hibridación ADN-ADN y en la secuenciación del gen 16S rARN produjo el primer cambio en la clasificación de este complejo, describiéndose 3 nuevas especies: *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus*, *S. gallolyticus* subsp. *macedonicus* y finalmente *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus*. A su vez se definieron 6 grupos diferentes dentro del complejo *S. bovis/equinus* en función de sus secuencias de ADN⁹. En la figura 1 se incluye un dendrograma de relación filogenética entre las diferentes especies de estreptococo basado en el gen 16S rARN.

Tabla 1

Características fenotípicas de los principales grupos de *Streptococcus* spp.

Grupo	Voges-Proskauer	Esculina	Manitol	Sorbitol	Lactosa	Inulina	Hidrólisis arginina	Hidrólisis urea
<i>S. mitis</i>	–	V	–	V	+	V	V	–
<i>S. anginosus</i>	+	+	–	–	v	– ^b	+	–
<i>S. mutans</i>	–	+	+	+	+	+	–	+
<i>S. salivarius</i>	+	V	–	–	+ ^a	+	–	V
<i>S. bovis</i>	+	V	V	–	+	V	–	–

V: variable.

Grupo *S. mitis* agrupa las siguientes especies: *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. parasanguinis*, *S. gordonii*, *S. cristatus*, *S. oralis*, *S. infantis*, *S. peroris*, *S. australis*, *S. sinensis*, *S. orisratti*, *S. oligofermentans* y *S. massiliensis*.

Grupo *S. anginosus* agrupa las siguientes especies: *S. anginosus*, *S. constellatus* y *S. intermedius*.

Grupo *S. mutans* agrupa las siguientes especies: *S. mutans*, *S. sobrinus*, *S. criceti*, *S. ratti* y *S. downei*.

Grupo *S. salivarius* agrupa las siguientes especies: *S. salivarius*, *S. vestibularis* y *S. thermophilus*.

Grupo *S. bovis* agrupa las siguientes especies: *S. equinus*, *S. gallolyticus* subsp. *macedonicus*, *S. infantarius* subsp. *infantarius*, *S. alactolyticus*, *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus*, *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus*, y *S. lutetiensis*.

^a21-79% de la población positiva.

^b3% de la población positiva.

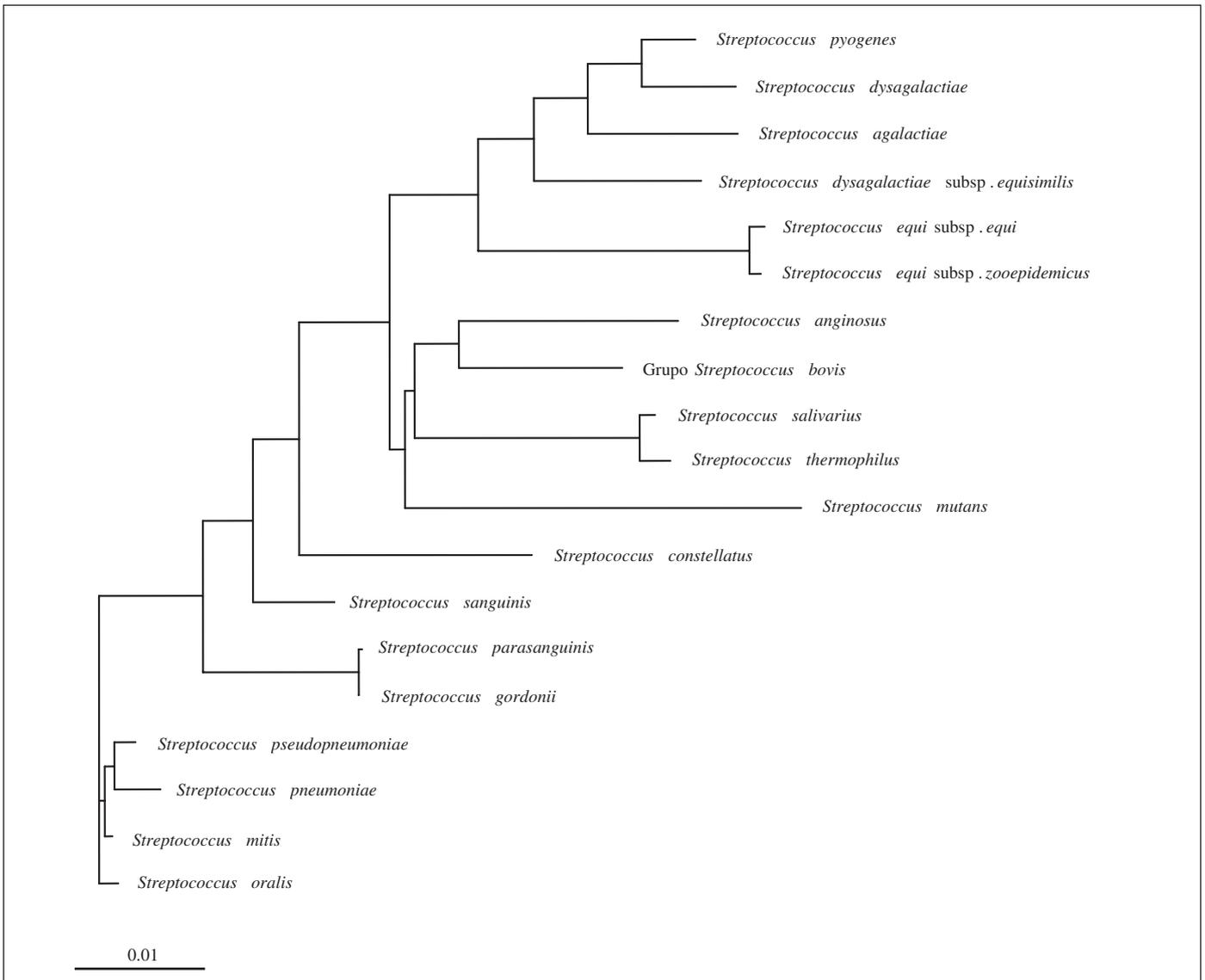


Figura 1. Dendrograma de relación filogenética basado en el gen 16S ARNr entre las diferentes especies de *Streptococcus*.

Cuando se utiliza el gen 16S rARN en la filogenia de las especies incluidas en *S. bovis*, el nivel de identidad obtenido oscila entre el 97,1 y el 99,8%, lo cual no permite diferenciar adecuadamente las distintas especies (fig. 2). Es por ello que, tras varios estudios, se aceptó el gen *sodA* como la mejor diana para identificar estos microorganismos, ya que presenta un mayor poder de discriminación. El gen *sodA* codifica una superóxido dismutasa dependiente del manganeso y basándonos en su secuencia de nucleótidos podemos diferenciar 5 grupos, que se corresponden con 5 especies distintas. Tras esta nueva reclasificación, *S. infantarius* subsp. *coli* pasó a denominarse *S. lutetiensis*, y *S. bovis* biotipo II.2 finalmente pasó a ser *S. pasteurianus*¹⁰ (fig. 2).

Aunque todavía hay poca experiencia, recientemente se ha propuesto la utilización de la espectrometría de masas con el sistema MALDI-TOF MS para la identificación de las especies del grupo *S. bovis*¹¹.

Las clasificaciones taxonómicas tan complejas suelen inducir a error y, a pesar de que en la literatura científica se aceptan los nuevos cambios, en la práctica clínica todavía no se han implantado adecuadamente, y coloquialmente el complejo se divide en los 2 biotipos clásicos. El biotipo I incluye *S. gallolyticus*, con 2 subespecies, *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* y *S. gallolyticus* subsp. *macedonicus*; y el

biotipo II agrupa aislados más heterogéneos y se divide en biotipo II.1, que incluye a *S. infantarius* subsp. *coli* y *S. lutetiensis*, y biotipo II.2, que se corresponde con *S. pasteurianus* (fig. 2).

Importancia clínica del grupo *Streptococcus bovis*

Todas las especies integrantes del complejo *S. bovis* pueden causar bacteriemia y endocarditis infecciosa en adultos, y además es conocida su asociación con el cáncer de colon. La incidencia de adenomas y adenocarcinomas de colon en los pacientes que han presentado bacteriemia o endocarditis por este microorganismo varía ampliamente entre el 6 y el 67%¹². Sin embargo, la importancia de la identificación a nivel de subespecie radica en que hay asociaciones con diversas patologías específicas.

Así, la infección por *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* (biotipo I), especialmente la endocarditis, presenta una mayor asociación con lesiones malignas y premalignas en colon. Por ello, numerosos protocolos de estudio de endocarditis infecciosa incluyen la exploración mediante colonoscopia para descartar la presencia de procesos oncológicos¹³. Recientemente, la infección por esta subespecie también se ha vinculado con procesos neoplásicos en otras localizaciones del tracto digestivo (páncreas, vesícula biliar, duodeno, etc.), con enfer-

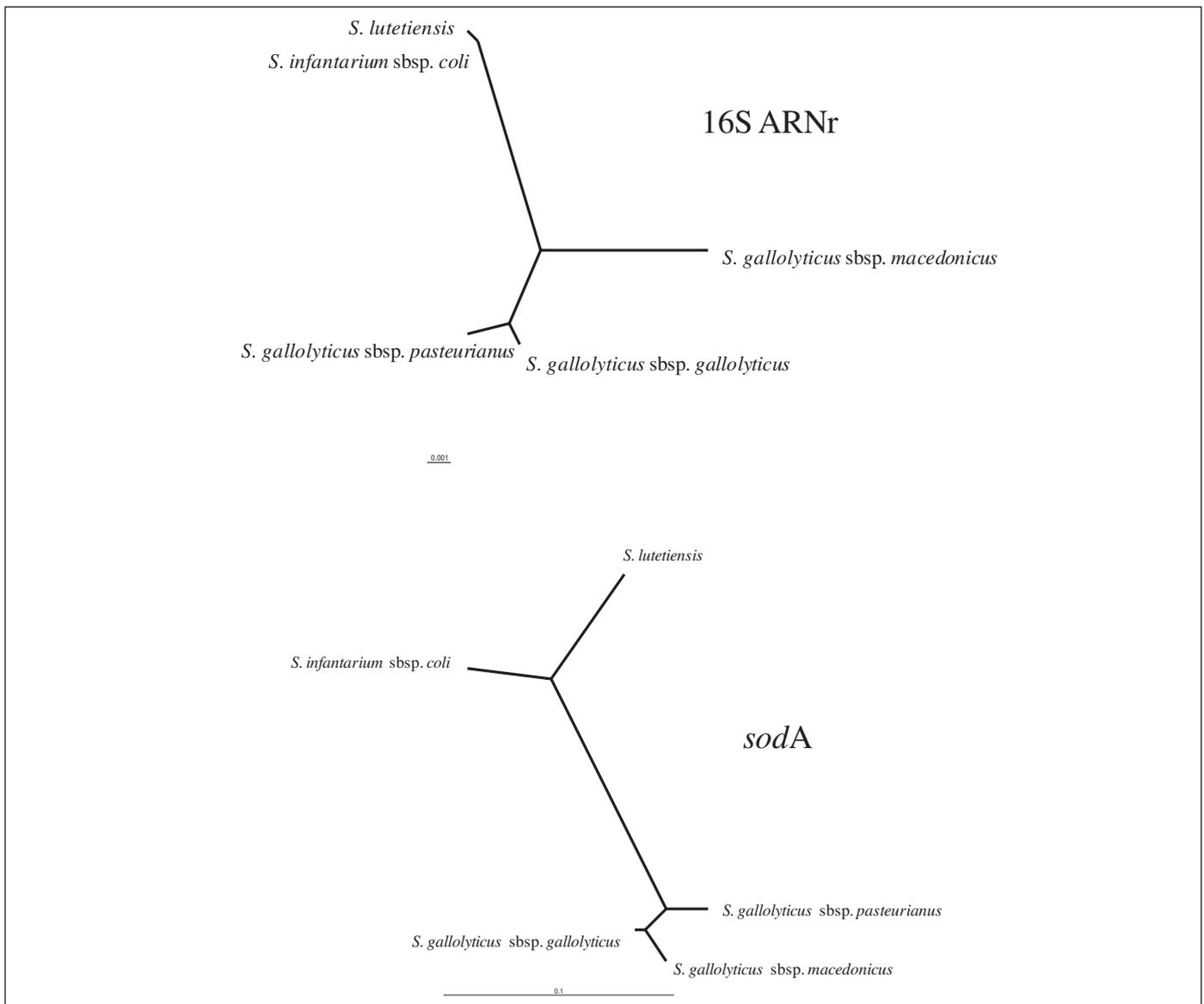


Figura 2. Árboles filogenéticos basados en los genes 16S ARNr y *sodA* de las especies incluidas en el complejo *Streptococcus bovis*. Nótese la diferencia en las escalas de distancia.

medades intestinales no tumorales e incluso con neoplasias extradi digestivas, como las hematológicas¹⁴.

La asociación estadística entre bacteriemia y endocarditis causada por *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* es del 94%, mientras que con el biotipo II es tan solo del 18%. A su vez, la asociación entre bacteriemia y cáncer de colon es del 71% para el biotipo I y del 17% para el biotipo II¹⁵. La coincidencia entre la presencia en el colon de *S. bovis* biotipo II y otra patología extradi digestiva es menos conocida, y los escasos trabajos publicados relacionan la bacteriemia con el desarrollo de infecciones del tracto biliar y cirrosis¹⁶.

Patogenia

Alrededor de un 65% de la población mayor de 65 años presenta un elevado riesgo de padecer cáncer de colon, lo que indica la necesidad de un diagnóstico precoz¹⁷. Los escasos estudios sobre las tasas de colonización por este microorganismo en individuos sanos señalan cifras que oscilan entre el 2,5 y el 16%, mientras que en los pacientes con cáncer colorrectal las tasas de colonización son 5 veces más elevadas¹². De todas las especies del grupo, *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* es la más frecuente y se asocia con el cáncer de colon¹⁸.

Los mecanismos bacterianos implicados en el desarrollo de la oncogénesis que se han postulado son: alteraciones fisiológicas en el hospedador, como inflamación, linfoproliferación e inducción de hormonas que incrementan la proliferación de las células, y un efecto directo sobre las células o a través de la producción de metabolitos tóxicos¹⁹.

Alteraciones en el intestino debidas al cáncer de colon o la presencia de pólipos pueden afectar al flujo del contenido intestinal, provocando la acumulación de materia fecal muy próxima a las células epiteliales y al tumor. En el colon, esta materia es metabólicamente pobre, pero muy rica en carbohidratos y taninos, los cuales pueden ser degradados por *S. bovis*²⁰. Este ambiente es muy favorable para la proliferación de *S. gallolyticus* y, a su vez, el resto de microorganismos son inhibidos por los polifenoles alimentarios. La proliferación en el lumen intestinal, junto con la alteración del epitelio de la mucosa, puede favorecer la traslocación de la bacteria y su paso al torrente sanguíneo, lo que provoca la aparición de endocarditis.

Con relación a la asociación con el cáncer colorrectal, lo que aún no está claro es si la colonización intestinal es la causa o la consecuencia del proceso oncológico. En este sentido, *S. gallolyticus* posee

una cápsula polisacárida que lo protege de la respuesta inmune, y junto con sus proteínas de superficie y los *pili* favorecen su adherencia al endotelio celular como paso preliminar en el desarrollo de la endocarditis infecciosa²¹. Recientemente se ha estudiado la interacción de *S. gallolyticus* con las células endoteliales humanas. Aunque se ha demostrado una gran variabilidad entre diferentes aislados, se ha comprobado que presenta una gran capacidad de adherencia e invasión a las células endoteliales, así como la capacidad para formar biopelículas²².

La secuenciación completa del genoma de *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* ha ayudado a identificar los factores genéticos implicado en la patogenia y adhesión de este microorganismo al endotelio celular, que hasta este momento no estaban demasiado claros. Algunas de estas propiedades destacables son su habilidad para degradar taninos y otros compuestos tóxicos, y su capacidad para hidrolizar las sales biliares y así eludir su efecto inhibitorio. También la presencia de una cápsula extracelular, importante en el proceso de adhesión de la bacteria y evasión del sistema inmune, su síntesis de polisacáridos y mucopolisacáridos que favorecen la adhesión de la bacteria e hipotéticamente la formación de biofilm, y, por último, que algunas cepas pueden expresar diversas proteínas de superficie y *pili*, relacionadas con la colonización y la virulencia, igualmente²³.

Todavía está en estudio la posible utilización de anticuerpos monoclonales contra los *pili* de *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* para la detección en fases tempranas y monitorización del desarrollo del cáncer²⁴.

Sensibilidad antibiótica de *Streptococcus bovis*

En general, los aislados del complejo *S. bovis* son más sensibles a las penicilinas que otros microorganismos de los géneros *Streptococcus* y *Enterococcus* debido a la mayor afinidad de los β-lactámicos por las proteínas fijadoras de penicilina²⁵. Es por ello por lo que se consideran antimicrobianos de elección, tanto en endocarditis como en la bacteriemia. No obstante, en este tipo de infecciones es recomendable añadir, al menos inicialmente, un aminoglucósido para obtener una sinergia bactericida, por lo general gentamicina (1 mg/kg/8 h por vía intravenosa [i.v.] o intramuscular). Otros regímenes de tratamiento incluyen la asociación con ceftriaxona (2 g/día i.v.), netilmicina o gentamicina. La sensibilidad de *S. bovis* a las cefalosporinas los diferencia de otros cocos grampositivos que expresan el antígeno D de Lancefield, como los enterococos.

S. bovis también suele ser sensible a rifampicina y a vancomicina. Esta última es una buena opción en pacientes con alergia a β-lactámicos (a dosis de 15 mg/kg/12 h i.v. durante 4 semanas)²⁶. Dado el escaso número de aislados descritos con resistencia a los glucopéptidos, la identificación de cepas con estas características requiere una confirmación posterior. Recientemente, Gómez-Garcés et al²⁷ han detectado resistencia tanto a vancomicina como a teicoplanina en un aislado de un hemocultivo de un paciente ingresado en el Hospital Universitario de Móstoles, en Madrid. Hasta la fecha se habían descrito cepas de *S. bovis* que presentan fenotipo de resistencia a glucopéptidos VanB en heces de un paciente²⁸ y 4 aislados procedentes de las heces de un ternero, que presentaron tanto el fenotipo VanA como VanB²⁹.

La daptomicina presenta también una buena actividad frente a *S. bovis*, con valores de concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) modales de 0,03 mg/l y siempre ≤ 0,12 mg/l³⁰. Por contra, en algunas series se han encontrado porcentajes de resistencias importantes a varios antimicrobianos, como las tetraciclinas (78%), los macrólidos (59%), la clindamicina (50%), la estreptomina y la kanamicina (~35%)³¹. En nuestro país, en un estudio reciente, también se han encontrado resistencias a eritromicina (45,6%), clindamicina (27,7%) y telitromicina (4%)³². En cuanto a las quinolonas, conviene recordar que hay altos niveles de resistencias a las más antiguas, como ciprofloxacino, pero las más recientes, como moxifloxacino, presentan mejor actividad³³.

Por último, tigeciclina muestra también una buena actividad frente a *S. bovis*, con valores de CMI ≤ 0,25 mg/l³⁴.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Noble CJ. Carriage of group D streptococci in the human bowel. *J Clin Pathol.* 1978;31:1182-6.
- Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, Tripodi MF, Barsic B, Bouza E, et al. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2008;168:2095-103.
- McCoy W, Manson JM. Enterococcal endocarditis associated with carcinoma of the sigmoid; report of a case. *J Med Assoc State Ala.* 1951;21:162-6.
- Hoppes WL, Lener PI. Nonenterococcal group-D streptococcal endocarditis caused by *Streptococcus bovis*. *Ann Intern Med.* 1974;81:588-93.
- Boleij A, Van Gelder M, Swinkels D, Tjalsma H. Clinical Importance of *Streptococcus gallolyticus* infection among colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2011;53:870-8.
- Tripodi MF, Adinolfi LE, Ragone E. *Streptococcus bovis* endocarditis and its association with chronic liver disease: underestimated risk factor. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1394-400.
- Hardie JM. Genus *Streptococcus* Rosenbach 1984, 22AL. En: Sneath PHA, Mair NS, Sharpe ME, Holt JG, editors. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Vol. 2. Baltimore: Williams & Wilkins Co.; 1986. p.1043-71.
- Lancefield RC. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. *J Exper Med.* 1933;57:571-95.
- Schlegel L, Grimont F, Ageron E, Grimont PA, Bouvet A. Reappraisal of the taxonomy of the *Streptococcus bovis*/*Streptococcus equines* complex and related species: description of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* subsp. nov., *Streptococcus gallolyticus* subsp. *macedonicus* subsp. nov. and *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus* subsp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2003;53:631-45.
- Poyart C, Quesne G, Trieu-Cout P. Taxonomic dissection of the *Streptococcus bovis* group by analysis of manganese-dependent superoxide dismutase gene (*sodA*) sequences: reclassification of *Streptococcus infantarius* subsp. *coli* as *S. lutetiensis* sp. nov. and *Streptococcus bovis* biotype II.2 as *Streptococcus pasteurianus* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2002;52:1247-55.
- Hinse D, Vollmer T, Erhard M, Welker M, Moore E, Kleesiek K, et al. Differentiation of species of the *Streptococcus bovis/equines*-complex by MALDI-TOF Mass Spectrometry in comparison to *sodA* sequence analyses. *Syst Applied Microbiol.* 2011;34:52-7.
- Klein RS, Recco RA, Catalano MT, Edberg SC, Casey JI, Steigbigel NH. Association of *Streptococcus bovis* with carcinoma of the colon. *N Engl J Med.* 1977;297:800-2.
- Gupta A, Mandani R, Mukhtar H. *Streptococcus bovis* endocarditis; a silent sign for colonic tumour. *Clorectal Dis.* 2010;12:164-71.
- Gold JS, Bayar S, Salem SS. Association of *Streptococcus bovis* bacteremia with colonic neoplasia and extracolonic malignancy. *Arch Surg.* 2004;139:760-5.
- Abdulmir AS, Hafidh RR, Abu Bakar F. The association of *Streptococcus bovis/gallolyticus* with colorectal tumors: The nature and the underlying mechanisms of its etiological role. *J Exp Clin Cancer Res.* 2011;30:11.
- Corredoira J, Alonso MP, Coira A, Varela J. Association between *Streptococcus infantarius* (formerly *S. bovis* II/1) bacteremia and noncolonic cancer. *J Clin Microbiol.* 2008;46:1570.
- Rougier P, Mitry E. Epidemiology, treatment and chemoprevention in colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2003;14 Suppl 2:3-5.
- Burns CA, McCaughey R, Lauter CB. The association of *Streptococcus bovis* fecal carriage and colon neoplasia: possible relationship with polyps and their premalignant potential. *Am J Gastroenterol.* 1985;80:42-6.
- Mager DL. Bacteria and cancer: cause, coincidence or cure? A review. *J Transl Med.* 2006;4:14.
- O'Donovan L, Brooker JD. Effect of hydrolysable and condensed tannins on growth, morphology and metabolism of *Streptococcus gallolyticus* (*S. caprinus*) and *Streptococcus bovis*. *Microbiol.* 2001;147:1025-33.
- Hinse D, Vollmer T, Rückert C, Blom J, Kalinowski J, Knabbe C, et al. Complete genome and comparative analysis of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus*, an emerging pathogen of infective endocarditis. *BMC Genomics.* 2011;12:400.
- Vollmer T, Hinse D, Kleesiek K, Dreier J. Interactions between endocarditis-derived *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* isolates and human endothelial cells. *BMC Microbiol.* 2010;10:78.
- Rusniok C, Couvé E, Da Cunha V, El Gana R, Zidane N, Bouchier C, et al. Genome sequence of *Streptococcus gallolyticus*: insights into its adaptation to the bovine rumen and its ability to cause endocarditis. *J Bacteriol.* 2010;192:2266-76.
- Boleij A, Roelofs R, Danne C, Bellais S, Dramsi S, Kato I, et al. Selective antibody response to *Streptococcus gallolyticus* pilus proteins in colorectal cancer patients. *Cancer Prev Res.* 2012;6:260-5.
- Williamson R, Calderwood SB, Moellering RC Jr, Tomasz A. Studies on the mechanism of intrinsic resistance to β-lactam antibiotics in group D streptococci. *J Gen Microbiol.* 1983;129:813-22.
- Puerto Alonso JL, Asencio Méndez C, Gómez Rodríguez F. *Streptococcus bovis*: Un patógeno emergente. *Med Clin (Barc).* 2007;129:349-51.

27. Gómez-Garcés JL, Gil Y, Burillo A, Wilhelmi I, Palomo M. Cuadros clínicos asociados a bacteriemia causada por las nuevas especies incluidas en el antiguo grupo de *Streptococcus bovis*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:175-9.
28. Poyart C, Pierre C, Quesne G, Pron B, Berche B, Trieu-Cuot P. Emergence of vancomycin resistance from the genus *Streptococcus*: characterization of a VanB transferable determinant in *Streptococcus bovis*. *Antimicrob Agents Chemoter*. 1997;41:24-9.
29. Mevius Dik, Devriese L, Butaye P, Vandamme P, Verschure M, Veldman K. Isolation of glycopeptides resistant *Streptococcus gallolyticus* strains with *vanA*, *vanB* and both *vanA* and *vanB* genotypes from faecal samples of veal calves in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother*. 1998;42:275-6.
30. Streit JM, Steenbergen JN, Thorne GM, Alder J, Jones RN. Daptomycin tested against 915 bloodstream isolates of *viridans* group streptococci (eight species) and *Streptococcus bovis*. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55:574-8.
31. Leclercq R, Huet C, Picherot M, Trieu-Cuot P, Poyart C. Genetic basis of antibiotic resistance in clinical isolates of *Streptococcus gallolyticus* (*Streptococcus bovis*). *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:1646-8.
32. Rodríguez-Avial I, Rodríguez-Avial C, Culebras E, Picazo JJ. *In vitro* activity of telithromycin against *viridans* group streptococci and *Streptococcus bovis* isolated from blood: antimicrobial susceptibility patterns in different groups of species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:820-3.
33. Hoogkamp-Korstanje JA, Roelofs-Willemsse J. Comparative *in vitro* activity of moxifloxacin against Gram-positive clinical isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2000;45:31.
34. Moet GJ, Dowzicky MJ, Jones RN. Tigecycline (GAR-936) activity against *Streptococcus gallolyticus* (*bovis*) and *viridans* group streptococci. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;57:333-6.