



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Cuadros clínicos asociados a bacteriemia causada por las nuevas especies incluidas en el antiguo grupo *Streptococcus bovis*

José Luis Gómez-Garcés^{a,*}, Yolanda Gil^a, Almudena Burillo^a, Isabel Wilhelmi^b y Maria Palomo^c

^a Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Móstoles, Móstoles, Madrid, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España

^c Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de abril de 2011

Aceptado el 10 de septiembre de 2011

On-line el 28 de febrero de 2012

Palabras clave:

Streptococcus bovis

Endocarditis

Patología colon

Patología hepato-biliar

R E S U M E N

Objetivo: Establecer posibles asociaciones entre las nuevas especies incluidas en grupo *Streptococcus bovis* aisladas de hemocultivos, con los datos clínicos de los pacientes correspondientes.

Métodos: Cuarenta y cuatro hemocultivos debidos a *S. bovis* se identificaron mediante pruebas fenotípicas y se correlacionaron con los datos clínicos de los pacientes correspondientes.

Resultados: Identificamos 15 *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus*, 24 *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus*, y 5 *Streptococcus infantarius* en los 44 episodios de bacteriemia.

Conclusiones: La asociación entre bacteriemia por *S. bovis* y endocarditis y/o cáncer de colon está fuertemente asociada a la especie causal.

Streptococcus gallolyticus subsp. *gallolyticus* se relaciona con endocarditis y/o enfermedad colónica, mientras *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus* está significativamente relacionado con patología hepato-biliar.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Diseases associated with bloodstream infections caused by the new species included in the old *Streptococcus bovis* group

A B S T R A C T

Objective: We sought to identify possible diseases associated with bloodstream infections caused by new species of *S. bovis* group isolated in blood cultures and by studying patient records

Methods: Forty-four consecutive blood culture isolates initially designated *S. bovis* were further characterised using phenotypic methods Patient records were examined.

Results: We identified 15 *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus*, 24 *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus*, and 5 *Streptococcus infantarius* isolates in 44 BSI episodes.

Conclusions: The association between *S. bovis* bacteraemia and endocarditis and/or colon carcinoma is highly dependent on the causative species.

Streptococcus gallolyticus subsp. *gallolyticus* is a surrogate for endocarditis and/or bowel disease, whereas *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus* is a surrogate for hepato-biliary disease.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Streptococcus bovis

Endocarditis

Bowel diseases

Liver diseases

Biliary tract diseases

Introducción

La asociación entre neoplasias de colon y aislamiento de *Streptococcus bovis* en hemocultivos es conocida desde hace tiempo¹. Además *S. bovis* constituye uno de los grupos de estreptococos frecuentemente relacionados con endocarditis bacteriana² y la conjunción de ambos cuadros clínicos ha sido descrita

abundantemente³⁻⁵. Más recientemente se ha descrito la posible asociación de bacteriemia por estos microorganismos con diferentes cuadros de patología hepato-biliar⁶.

En la actualidad se sabe que el término *S. bovis* incluye un grupo de cocos gram-positivos pertenecientes a un conjunto de especies relacionadas genéticamente que tradicionalmente se habían dividido en tres biotipos con arreglo a sus comportamientos bioquímicos⁷. En la actualidad, el biotipo *S. bovis* I, que comprendía cepas fermentadoras de manitol y capaces de hidrolizar almidón, se adscribe a la especie *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus*, mientras que los llamados *S. bovis* II/2 carentes de esta

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jlgarces@microb.net (J.L. Gómez-Garcés).

Tabla 1
Características demográficas y comorbilidades de los 44 pacientes estudiados

	<i>S. gallolyticus</i> subsp. <i>gallolyticus</i> (n = 15)	<i>S. gallolyticus</i> subsp. <i>pasteurianus</i> (n = 24)	<i>S. infantarius</i> (n = 5)	p
Edad (mean, SD)	72,07 (9,77)	72,19 (21,15)	78,20 (7,66)	0,690
Sexo				0,943
Hombre	8 (32%)	14 (56%)	3 (12%)	
Mujer	7 (36,8%)	10 (52,6%)	2 (10,5%)	
Diabetes mellitus	3 (25%)	7 (58,3%)	2 (16,7%)	0,655
ADVP	1 (100%)	0	0	0,349
Alcoholismo	0	7 (100%)	0	0,008
Inmunodepresión	4 (50%)	3 (37,5%)	1 (12,5%)	0,615
Neutropenia <1,000/ μ l	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0	0,652
Tratamiento inmunosupresor	1 (25%)	3 (75%)	0	0,476
Esteroides	1 (50%)	1 (50%)	0	0,728
Insuficiencia renal crónica	3 (37,5%)	2 (25%)	3 (37,5%)	0,080
Enfermedad respiratoria crónica	3 (37,5%)	4 (50%)	1 (12,5%)	0,976
Infección tracto urinario	2 (40%)	3 (60%)	0	0,497
Valvulopatía previa	8 (72,7%)	2 (18,2%)	1 (9,1%)	0,052
Prótesis valvular cardiaca	4 (66,7%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)	0,260
Neoplasia de órgano sólido	4 (50%)	4 (50%)	0	0,264
Neoplasia hematológica	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0	0,674
Número de hemocultivos positivos (media, DS)*	2,93 (1,71)	1,83 (0,48)	1,80 (0,44)	0,010
Evolución				0,206
Curación	11 (29,7%)	21 (56,8%)	5 (13,5%)	
Mortalidad atribuible	2 (100%)	0	0	
Mortalidad no atribuible	2 (40%)	3 (60%)	0	

* *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* vs. *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus*.

capacidad sacarolítica, pero con presencia de β -glucuronidasa y α -galactosidasa, se clasifican como *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus*. Finalmente, los encuadrados como *S. bovis* II/1, que poseen este último enzima pero carecen de β -glucuronidasa y conservan la capacidad hidrolítica para el almidón, se encuadran como *Streptococcus infantarius* subsp. *coli*^{8,9}.

La posible asociación entre cada una de estas nuevas especies y subespecies con los distintos cuadros clínicos relacionados con el conjunto de estos microorganismos se ha intentado poner de manifiesto con resultados contradictorios^{10,11}.

En un intento de aportar nuevos datos a la hora de establecer estas posibles asociaciones, hemos estudiados los aislamientos de hemocultivos de estos últimos años, previamente identificados como *S. bovis*, confrontándolos con los datos clínicos de los pacientes correspondientes, de acuerdo a la actual clasificación de estos microorganismos.

Material y métodos

Cuarenta y cuatro aislados inicialmente identificados como *S. bovis*, procedentes de hemocultivos obtenidos de otros tantos pacientes vistos en nuestros hospitales durante el periodo 2003-2009, y que habían sido conservados en leche descremada a -20°C hasta el momento de su estudio, fueron subcultivados en placas de agar Müller-Hinton suplementado con 5% de sangre de carnero (Oxoid, Bashington, Reino Unido) durante 18-24 horas a 35°C en una atmósfera con 5% de CO_2 .

Las cepas se identificaron, en esta ocasión, utilizando galerías comerciales API20 Strep (bio-Merieux, Marcy l'Etoile, Francia) conforme a las instrucciones del fabricante y con arreglo a la versión 2.0 del citado sistema. Además se estudió la capacidad de crecimiento y desdoblamiento de la esculina en tubos de agar bilis-esculina (Oxoid, Bashington, Reino Unido) y la presencia en las cepas de antígeno grupo D de Lancefield mediante antiseros comerciales (Oxoid, Bashington, Reino Unido).

La sensibilidad de los microorganismos se llevó a cabo utilizando paneles de microdilución del sistema Wyder. Los resultados se interpretaron siguiendo las recomendaciones del CLSI¹².

Los historiales clínicos de los 44 pacientes fueron revisados de acuerdo a un protocolo previamente establecido que incluía la edad y el sexo de los mismos, número de hemocultivos positivos por cada episodio, comorbilidades preexistentes y el diagnóstico clínico en el momento de la bacteriemia, junto con la evolución clínica de los pacientes, entre otros datos.

Resultados

En las 44 bacteriemias estudiadas, causadas por el previamente denominado *Streptococcus* grupo *bovis* y correspondientes a otros tantos pacientes, identificamos 15 *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* (SGG), 24 *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* (SGP) y 5 *S. infantarius* (SI), 2 correspondientes a la subespecie *coli* y 3 pertenecientes a la subespecie *infantarius*.

Todas las cepas hidrolizaban esculina en presencia de 40% de bilis y acidificaban sacarosa, lactosa y rafinosa, pero solo 29 (65%) reaccionaban con el antisuero correspondiente al antígeno del grupo D de Lancefield. La identificación a nivel de especie y subespecie se llevó a cabo mediante el sistema API 20Strep v7.0 con porcentajes de identificación superiores en cualquier caso al 90%.

En la tabla 1 se expresan las características demográficas y comorbilidades preexistentes en los pacientes estudiados, relacionándolos con los microorganismos correspondientes aislados de sus hemocultivos. No existieron diferencias en la distribución de sexo, edad y patologías previas asociadas en relación al microorganismo aislado, excepto la existencia de valvulopatía previa en bacteriemia por SGG, 8 casos (72,7%) vs. 3 (28,3%) para el resto, o el antecedente de alcoholismo con 7 casos encontrados, todos ellos con bacteriemia por SGP. El número de hemocultivos positivos fue significativamente más alto en los casos de aislamiento de SGG ($p \leq 0,010$).

Las formas de presentación clínica asociadas a los microorganismos estudiados se representan en la tabla 2. Un tercio del total de los pacientes desarrollaron una endocarditis. Los aislamientos de SGG fueron significativamente más frecuentes para esta patología (71,4% para SGG vs. 14,3% para SGP, $p \leq 0,001$), mientras

Tabla 2
Formas de presentación clínica asociadas a bacteriemia por *Streptococcus* grupo *bovis*

	<i>S. gallolyticus</i> subsp. <i>gallolyticus</i> (n = 15)	<i>S. gallolyticus</i> subsp. <i>pasteurianus</i> (n = 24)	<i>S. infantarius</i> (n = 5)	p*
Patología colónica	11 (55%)	6 (30%)	3 (15%)	0,063
Pólipo adenomatoso/adenoma vellosos	7 (70%)	2 (20%)	1 (10%)	
Cáncer de colon	4 (80%)	1 (20%)	0	
Otras (diverticulosis, angiодisplasia)	0	3 (60%)	2 (40%)	
Endocarditis	10 (71,4%)	2 (14,3%)	2 (14,3%)	<0,001
Mitral	2 (50%)	0	2 (50%)	
Aórtica	4 (80%)	1 (20%)	0	
Mitro-aórtica	4 (80%)	1 (20%)	0	
Patología hepatobiliar	0	14 (87,5%)	2 (12,5%)	<0,001
Alteración vía biliar (colecistitis/colangitis)	0	10 (83,3%)	2 (16,7%)	
Alteración parénquima (cirrosis, carcinoma)	0	4 (100%)	0	

* *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* vs. *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus*.

que las bacteriemias ocasionadas por SGP presentan una fuerte asociación con cuadros de patología biliar (colecistitis, colangitis) o hepática (cirrosis, carcinoma hepático) ($p \leq 0,001$). En el 50% de todos los pacientes, se practicó una colonoscopia con diagnósticos de poliposis adenomatosa/vellosa en 10 de ellos, cáncer de colon en 5 y otras patologías (diverticulitis, angiодisplasia) en otros 5 casos. En conjunto, la patología colónica fue más frecuente entre los pacientes con bacteriemia por SGG, 55 vs. 30% o 15%, que entre los pacientes con aislamiento en los hemocultivos de SGP o SI, respectivamente.

Siete pacientes murieron durante su estancia en el hospital aunque solo en 2 casos esta mortalidad puede ser atribuible a la bacteriemia debida a estos microorganismos.

En las tablas 3 y 4 se señalan el intervalo, CMI₅₀, CMI₉₀ y porcentajes de sensibilidad encontrados para cada una de las especies/subespecies estudiadas. Los 44 aislamientos se mostraron uniformemente sensibles a daptomicina con CMI $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ del antibiótico en todos los casos. Por otro lado no se observaron cepas resistentes a penicilina aunque el 23% de las mismas se categorizan como de sensibilidad intermedia al presentar una CMI de $0,5 \mu\text{g/ml}$ para el betalactámico. Solamente una cepa era resistente a los glicopéptidos probados, con altas CMI de los mismos, $16 \mu\text{g/ml}$ para vancomicina y $> 16 \mu\text{g/ml}$ para teicoplanina. También una única cepa se consideró resistente a linezolid con una CMI de $> 4 \mu\text{g/ml}$ para este antimicrobiano. Los porcentajes de resistencia para eritromicina y clindamicina fueron elevados, el 48% para el macrólido y el 27% para la lincosamina. La categorización de sensible frente a levofloxacina solo se obtuvo en el 59% de los casos, considerándose el resto como resistentes o de sensibilidad intermedia. La resistencia al cotrimoxazol fue igualmente elevada, ascendiendo al 57% de los aislados. En general, los porcentajes de resistencia más altos ocurrieron entre las cepas de SGP, especialmente los referidos a eritromicina y cotrimoxazol (tabla 4). Además las únicas dos cepas resistentes a los glicopéptidos o a linezolid pertenecían también a esta subespecie.

Tabla 3
Sensibilidad antimicrobiana de 44 aislamientos del grupo *Streptococcus bovis*

Total <i>S. bovis</i> n = 44	Intervalo	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Sensibles (%)	Intermedias (%)	Resistentes (%)
Penicilina	$\leq 0,12-0,5$	$\leq 0,12$	0,5	34/44 (77)	10/44 (23)	0/44 (0)
Eritromicina	$\leq 0,5-\geq 4$	$\leq 0,5$	≥ 4	22/44 (50)	1/44 (2)	21/44 (48)
Clindamicina	$\leq 0,5-\geq 2$	$\leq 0,5$	≥ 2	32/44 (73)	0/44 (0)	12/44 (27)
Vancomicina	$\leq 1-16$	≤ 1	≤ 1	43/44 (98)	0/44 (0)	1/44 (2)
Teicoplanina	$\leq 2-\geq 16$	≤ 2	≤ 2	42/44 (96)	0/44 (0)	1/44 (2)
Daptomicina	$\leq 0,5-1$	$\leq 0,5$	$\leq 0,5$	44/44 (100)	0/44 (0)	0/44 (0)
Linezolid	$\leq 1-\geq 4$	≤ 1	2	43/44 (98)	0/44 (0)	1/44 (2)
Levofloxacina	$\leq 0,5-\geq 4$	2	> 4	26/44 (59)	8/44 (18)	10/44 (23)
Trimetoprim-sulfametoxazol	$\leq 1/19-\geq 2/38$	$> 2/38$	$> 2/38$	19/44 (43)	0/44 (0)	25/44 (57)

Discusión

La adaptación de nuevas nomenclaturas a microorganismos previamente conocidos suele ser, en ocasiones, fuente de conflictos entre clínicos y microbiólogos, ya que la mayoría de las veces tiene como objetivo preferente una modernización en la sistemática que suele seguir a un conocimiento estructural más profundo del microorganismo. Pero también, otras veces, la nueva nomenclatura sirve para clasificar nuevas especies, subespecies o genoespecies con peculiaridades en su implicación en diferentes cuadros infecciosos.

La separación dentro del grupo *S. bovis* de dos nuevas especies, *S. gallolyticus* y *S. infantarius* con otras dos subespecies para cada una de ellas, *S. gallolyticus* subs. *gallolyticus*, y *S. gallolyticus* subs. *pasteurianus* por una parte y *S. infantarius* subsp. *infantarius* y *S. infantarius* subsp. *coli* por otra puede ser un ejemplo de lo anterior.

En nuestro estudio se recogieron 44 bacteriemias por el grupo *S. bovis* correspondientes a otros tantos pacientes, sin encontrar diferencias significativas en cuanto al sexo de los mismos, siendo la edad media del grupo más alta en nuestra serie que en otros estudios similares, presentando los pacientes una edad media superior a los 72 años.

Las comorbilidades encontradas más frecuentemente y que afectaban, como mínimo, a más de una tercera parte de los pacientes incluían patología cardiovascular en el 56% de los casos, enfermedad colónica en el 45,5% y patología hepatobiliar en el 36%.

S. gallolyticus subs. *pasteurianus*, antiguo *S. bovis* II/2, fue la especie más frecuentemente encontrada con 24 aislamientos y una fuerte correlación con alteraciones de la vía biliar y/o del parénquima hepático, ya que el 90% de las bacteriemias debidas a este agente ocurrían en cuadros de patología hepatobiliar. De forma inversa, los aislamientos de *S. gallolyticus* subs. *gallolyticus*, antiguo *S. bovis* I, en ningún caso se asociaron con esta patología.

Por el contrario, la presencia de endocarditis, tanto sobre válvula nativa como protésica se presentó en un tercio de los pacientes y se relacionó de forma significativa con el aislamiento

Tabla 4Intervalo, CMI₅₀, CMI₉₀ y porcentajes de cepas no sensibles de *S. gallolyticus* subs. *gallolyticus* y *S. gallolyticus* subs. *pasteurianus*

Microorganismos	Intervalo	CMI ₅₀ (µg/ml)	CMI ₉₀ (µg/ml)	Intermedio (%)	Resistente (%)
<i>S. gallolyticus</i> subs. <i>gallolyticus</i> n = 15					
Penicilina	≤0,12-0,5	≤0,12	0,5	4/15 (26)	0/15 (0)
Eritromicina	≤0,5-≥4	≤0,5	≥4	1/15 (7)	5/15 (33)
Clindamicina	≤0,5-≥2	≤0,5	≥2	0/15 (0)	3/15 (20)
Vancomicina	≤1	≤1	≤1	0/15 (0)	0/15 (0)
Teicoplanina	≤2	≤2	≤2	0/15 (0)	0/15 (0)
Daptomicina	≤0,5	≤0,5	≤0,5	0/15 (0)	0/15 (0)
Linezolid	≤1-2	≤1	2	0/15 (0)	0/15 (0)
Levofloxacina	1-≥4	1	>4	1/15 (7)	2/15 (13)
Trimetoprim-sulfametoxazol	≤1/19-≥2/38	≤1/19	≥2/38	0/15 (0)	4/15 (26)
<i>S. gallolyticus</i> subs. <i>pasteurianus</i> n = 24					
Penicilina	≤0,12-0,5	≤0,12	0,5	4/24 (17)	0/24 (0)
Eritromicina	≤0,5-≥4	≤0,5	≥4	0/24 (0)	15/24 (62)
Clindamicina	≤0,5-≥2	≤0,5	≥2	0/24 (0)	8/24 (33)
Vancomicina	≤1-16	≤1	≤1	0/24 (0)	1/24 (4)
Teicoplanina	≤2->16	≤2	≤2	0/24 (0)	1/24 (4)
Daptomicina	≤0,5-1	≤0,5	≤0,5	0/24 (0)	0/24 (0)
Linezolid	≤1->4	≤1	2	0/24 (0)	1/24 (4)
Levofloxacina	≤0,5->4	2	>4	5/24 (21)	8/24 (33)
Trimetoprim-sulfametoxazol	≤1/19->2/38	>2/38	>2/38	0/24 (0)	17/24 (71)

de SGG. La existencia de diferentes tipos de adhesinas fijadoras al colágeno presentes en este microorganismo, con gran capacidad de adherencia a distintas matrices extracelulares, ha sido puesta de manifiesto en la literatura¹³ y estaría en la base de esta asociación.

También la patología colónica se relacionó más frecuentemente con bacteriemia por SGG, con un 64% de estos pacientes con poliposis colónica y hasta un 36% con carcinoma de colon en nuestra serie. Una explicación completamente satisfactoria para esta asociación no parece encontrarse en la literatura, aunque se especula con la hipótesis de la estimulación en la producción de citoquinas pro-inflamatorias y la inducción de lesiones premalignas a través de la formación de criptas colónicas aberrantes por medio de distintos antígenos de membrana de estos microorganismos¹⁴. Estas citoquinas condicionarían a su vez un aumento de la permeabilidad vascular que facilitarían el acceso del microorganismo al torrente circulatorio, cerrando la secuencia que habría empezado con el incremento de SGG en la flora intestinal, continuaría con la citada producción de lesiones precancerosas y culminaría con el cuadro de bacteriemia en estadios posteriores.

El pequeño número de bacteriemias causadas por *S. infantarius* no permite avistar correlaciones con las patologías apuntadas u otras, aunque en la literatura, y en nuestros mismos datos a pesar de su escasez, se entrevé una posible similitud con los resultados observados para SGP¹⁵.

Los datos de sensibilidad muestran que el antiguo grupo *S. bovis* sigue sin presentar cepas resistentes a penicilina^{11,16}, aunque en nuestra serie un 23% puede catalogarse como de sensibilidad intermedia, hecho reseñado para otras especies próximas como *S. salivarius*¹⁷, correspondiéndose estos organismos preferentemente con SGG. Curiosamente, encontramos una cepa de SGP resistente a glicopéptidos con una CMI de 16 mg/l de vancomicina y > 16 mg/l de teicoplanina, hecho muy infrecuente pero ya reflejado en la literatura¹⁸ y otra de ellas resistente a linezolid con CMI > 4 mg/l. Los porcentajes de sensibilidad a eritromicina por un lado y a levofloxacina por el otro fueron más bajos en nuestra serie que en otros estudios similares, especialmente los referidos a la fluorquinolona^{11,19}.

Nuestros resultados, a diferencia de los señalados por Beck et al.¹¹ en los que las bacteriemias por el grupo *S. bovis* en conjunto y patologías asociadas no tienen una relevancia suficiente, sí están en consonancia con otras series clásicas como la de Ruoff et al.¹⁰ que asocian la bacteriemia por SGG y endocarditis en un 94% de los casos, mientras que la bacteriemia por SGP o SI solo se relacionaba en un 18% de los mismos.

De igual manera la bacteriemia por SGG se correlacionaba con neoplasia colónica subyacente en un 71% de los casos estudiados, siendo esta correlación tan solo del 17% para las bacteriemias por SGP o SI.

Del mismo modo, Corredoira et al. observan en su serie¹⁷ una fuerte asociación de bacteriemias por SGG con endocarditis (74%) y cáncer de colon (57%). Por otro lado estos autores señalan que la bacteriemia causada por SGP o SI tenía un origen hepatobiliar en el 50% de sus pacientes¹⁵.

Nuestras cifras de 71,4% para la asociación de bacteriemia por SGG y endocarditis o del 55% en pacientes con patología colónica están de acuerdo con ellas. Además, nuestros porcentajes de bacteriemia por SGP y patología hepatobiliar concomitante llega hasta el 87,5% y en ninguna ocasión se asoció esta última con el aislamiento en sangre de SGG.

Podemos concluir, por tanto, que a partir de los resultados obtenidos, se refuerza la hipótesis que incide en la asociación destacada entre la presencia de bacteriemias por el grupo *S. bovis* con cuadros de endocarditis, patología colónica o hepatobiliar.

Además estas asociaciones están igualmente relacionadas con las diferentes especies y/o subespecies del grupo, estableciéndose una correlación preferente entre las bacteriemias por SGG con cuadros de endocarditis y/o patología del colon, mientras que la bacteriemia por SGP se asocia fuertemente con la existencia de patología hepatobiliar.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Klein RS, Recco RA, Catalano MT, Edberg SC, Casey JJ, Steigbigel NH. Association of *Streptococcus bovis* with carcinoma of the colon. *N Engl J Med.* 1977;297:800–2.
- Kupferwasser I, Darius H, Muller AM. Clinical and morphological characteristics in *Streptococcus bovis* endocarditis: a comparison with other causative microorganisms in 177 cases. *Heart.* 1998;80:276–80.
- Levy BS, von Reyn CF, Arbeit RD, Friedland J, Crumpacker C. More on *Streptococcus bovis* endocarditis and bowel carcinoma. *N Engl J Med.* 1978;298:572–3.
- Reynolds JG, Silva E, McCormack WM. Association of *Streptococcus bovis* bacteremia with bowel disease. *J Clin Microbiol.* 1983;17:696–7.
- Lepout C, Bure A, Lepout J, Vilde JL. Incidence of colonic lesions in *Streptococcus bovis* and enterococcal endocarditis. *Lancet.* 1987;1:748.
- Tripodi MF, Adinolfi LE, Ragone E. *Streptococcus bovis* endocarditis and its association with chronic liver disease: an underestimated risk factor. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1394–400.

7. Facklam RR. Recognition of group D streptococcal species of human origin by biochemical and physiological tests. *Appl Microbiol.* 1972;23:1131–9.
8. Schlegel L, Grimont F, Ageron PA, Grimont D, Bouvet A. Reappraisal of the taxonomy of the *Streptococcus bovis*/*Streptococcus equinus* complex and related species: description of *S. gallolyticus* subs.*gallolyticus* subsp. nov., *S. gallolyticus* subs. *macedonicus* subsp. nov., and *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus* subsp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2003;53:631–45.
9. Schlegel L, Grimont F, Collins MD, Regnault B, Grimont PAD, Bouvet A. *Streptococcus infantarius* subsp. nov., *Streptococcus infantarius* subsp. *infaiarium* subsp. nov. and *Streptococcus infantarius* subsp. *coli* subsp. nov., isolated from humans abd food. 2000. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2003;50:1425–34.
10. Ruoff KL, Miller SI, Garner CV, Ferraro MJ, Calderwood SB. Bacteremia with *Streptococcus bovis* and *Streptococcus salivarius*: clinical correlates of more accurate identification of isolates. *J Clin Microbiol.* 1989;305–8.
11. Beck M, Frodl R, Funke G. Comprehensive study of strains previously designated *Streptococcus bovis* consecutively isolated from human blood cultures and emended description of *S. gallolyticus* and *Streptococcus infantarius* subsp. *coli*. *J Clin Microbiol.* 2008;46:2966–72.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Nineteenth Informational Supplement. Vol. 29 Wayne, Pa. 2009. CLSI document M100-S19.
13. Sillanpää J, Nallapareddy SR, Qin X, Singh KV, Muzny DM, Kovar CL, et al. A collagen-adhesin, Acb, and ten other putative MSCRAMM and pilus family proteins of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *Gallolyticus* (*Streptococcus bovis* group, biotype I). *J Bacteriol.* 2009;191:6643–53.
14. Vaska VL, Faoagali JL. *Streptococcus bovis* bacteraemia; identification within organism complex and association with endocarditis and colonic malignancy. *Pathology.* 2009;41:183–6.
15. 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.
16. Thornsberry C, Baker CN, Facklam RR. Antibiotic susceptibility of *Streptococcus bovis* and other group D streptococci causing endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1974;5:223–8.
17. Corredoira J, Alonso MP, Garcia JF, Casariego E, Coira A, Rodriguez A, et al. Clinical characteristics and significance of *Streptococcus salivarius* bacteremia and *Streptococcus bovis* bacteremia: a prospective 16-year study. 2005 *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 24:250–5.
18. Mevius D, Devriese L, Butaye 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. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:275–6.
19. 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.