



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Editorial

### ¿Es necesario identificar correctamente y a nivel de subespecie los aislados del grupo *Streptococcus bovis*?

### Is it necessary to identify the isolates of the *Streptococcus bovis* group correctly at subspecies level?

Rosa Del Campo-Moreno

Servicio de Microbiología y CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

En los últimos años de la década de los noventa, y tras varias propuestas diferentes, el grupo *Streptococcus bovis/equinus* fue reclasificado en base a sus diferencias fenotípicas y genotípicas en: a) *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus*<sup>1</sup> (fermentador de manitol y productor de glucano a partir de sucrosa), antiguamente denominado *S. bovis* biotipo I; b) *Streptococcus lutetiensis* (manitol negativo,  $\beta$ -glucuronidasa negativo y  $\alpha$ -galactosidasa positivo), renombrado del previamente denominado como *Streptococcus infantarius* subsp. *coli*<sup>2</sup>, que a su vez se corresponde con *S. bovis* biotipo II/1, y finalmente c) *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus* (manitol negativo,  $\beta$ -glucuronidasa negativo y  $\beta$ -manosidasa positivo), que clásicamente se había denominado *S. bovis* biotipo II/2<sup>2</sup>. La nomenclatura actual está muy aceptada en el ámbito taxonómico, pero sin embargo en la práctica clínica no está integrada por su aparente complejidad y esto suele generar confusión. Por esta razón, la mayoría de los Servicios y Laboratorios de Microbiología informan estos aislados como «*S. bovis*», añadiéndose en algún caso el biotipo correspondiente o el nombre actual correcto.

Otra confusión muy frecuente es la que ocurre entre *S. lutetiensis* y *S. infantarius* subsp. *coli*, aunque Poyart et al. en 2002 demostraron que la identidad en la hibridación ADN-ADN entre el clúster de *S. infantarium* subsp. *infantarium* y el de *S. infantarium* subsp. *coli* es muy bajo (62-78%) y por ello decidieron renombrarlo como *S. lutetiensis*<sup>2</sup>. Sin embargo, este cambio no ha sido del todo asimilado, y en muchos artículos, como el publicado en este mismo número por Gómez-Garcés et al.<sup>3</sup>, sigue apareciendo la antigua nomenclatura.

Otras especies que también forman parte de este grupo pero con menor relación con el hombre son *Streptococcus equinus*, *Streptococcus gallolyticus* subsp. *macedonicus*, *Streptococcus infantarius* subsp. *infantarius*, y *Streptococcus alactolyticus*<sup>4</sup>. La correcta identificación de estos aislados nos puede permitir detectar infecciones

procedentes de diferentes ambientes, como el veterinario o el medio ambiente, que por el momento no son documentadas. Estos aislados, mucho más infrecuentes, suelen ser incluidos dentro del grupo *S. bovis*, pero una correcta identificación puede ayudar a definir y a estudiar las entidades clínicas que pueden causar cada una de las especies.

Cuando utilizamos como marcador filogenético el gen 16S rRNA de las especies de este grupo, el nivel de identidad entre ellas es muy alto, entre el 97,1 y el 99,8%. Sin embargo, se acepta que la mejor diana es el gen *sodA*, que codifica una superóxido dismutasa magnesio-dependiente en copia única en el cromosoma. Con el análisis de un fragmento interno de este gen *sodA* se obtiene un mayor poder de discriminación, y además los resultados se correlacionan muy bien con las diferencias fenotípicas observadas en las cepas<sup>2</sup>. La reciente incorporación del sistema MALDI-TOF MS en los procedimientos de identificación de los Servicios y Laboratorios de Microbiología es también muy útil para la correcta identificación de este patógeno<sup>5</sup>.

La importancia de la identificación a nivel de subespecie radica en que la asociación entre bacteriemia y/o endocarditis y cáncer de colon es subespecie-específica<sup>6-8</sup>. En 1951 se sugirió por primera vez la asociación entre la endocarditis causada por *S. bovis* y el carcinoma de colon<sup>9</sup>, y en la década de los ochenta se demostró que esta asociación es estadísticamente significativa<sup>10</sup>.

De todas las especies del grupo, *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* es la principal causante de endocarditis pero también la que más frecuentemente se detecta asociada a cáncer colorrectal<sup>11</sup>. Cuando el cáncer ya se ha desarrollado, existe una relajación de las estructuras que sellan las uniones intercelulares de la mucosa intestinal, lo que facilita la translocación bacteriana y la producción de la endocarditis. Lo que todavía no está muy claro es si la colonización intestinal de *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* es la causa o la consecuencia del cáncer colorrectal. La presencia de esta bacteria en la microbiota intestinal se ha documentado en un 5-16% de la población sana, mientras que en los pacientes con cáncer colorrectal esta proporción aumenta hasta 5 veces más<sup>12</sup>. Recientemente se ha sugerido la utilización de anticuerpos monoclonales contra los pili de *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* para detectar en

Véase contenido relacionado en DOI: [10.1016/j.eimc.2011.09.015](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.09.015)

Correo electrónico: [rosacampo@yahoo.com](mailto:rosacampo@yahoo.com)

fases temprana su colonización y poder monitorizar el desarrollo del cáncer<sup>13</sup>.

La secuenciación del genoma completo de *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* ha permitido conocer la existencia de un operón que codifica una cápsula muy similar a la de *Streptococcus pneumoniae*. Esta cápsula es crucial en el proceso de adhesión de la bacteria al epitelio y en la evasión del sistema inmune<sup>14</sup>.

A pesar de que la mayoría de los Servicios y Laboratorios de Microbiología continúan empleando la nomenclatura tradicional, los recientes hallazgos científicos demuestran la importancia de ofrecer en los informes del laboratorio de una correcta identificación a nivel de subespecie. El problema es que se requieren técnicas moleculares de amplificación y secuenciación nucleotídica que no siempre están disponibles en todos los laboratorios, y que a su vez el proceso necesario para una correcta identificación no es inmediato en el tiempo. En ausencia de técnicas moleculares, el mejor sistema que se puede utilizar para una correcta identificación es el API 20 Strep (BioMérieux, Francia), ya que es capaz de identificar los biotipos que se asocian muy bien con las distintas subespecies. Una buena alternativa a la secuenciación del gen *sodA* también podría ser el sistema MALDI-TOF MS, pero aún es necesario incluir en las bases de datos que utilizan estos sistemas cuál es el perfil específico de cada subespecie.

En el artículo de Gómez-Garcés et al.<sup>3</sup> se destaca que un 65% de aislados reaccionaron con el antisuero del antígeno del grupo D de Lancefield. En un trabajo de nuestro grupo detectamos una aglutinación positiva con el mismo antisuero en 4 aislados de *Leuconostoc mesenteroides* y 3 de *Lactococcus lactis*<sup>15</sup>. Todos estos resultados apoyan la necesidad de técnicas moleculares para confirmar la identificación.

La vigilancia de la sensibilidad antibiótica en estos aislados es necesaria, especialmente en los casos de endocarditis. A pesar de que no se ha detectado ningún aislado resistente a la penicilina en nuestro medio, está aumentando la prevalencia de resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol, a macrólidos y a aminoglucósidos. De especial relevancia en la serie de Gómez-Garcés et al.<sup>3</sup> es la resistencia a linezolid detectada en un aislado y a glucopéptidos en otro aislado, que probablemente corresponda con un mecanismo de resistencia transferible y pueda ser diseminada a otros aislados del grupo. La resistencia a glucopéptidos en *S. bovis* solamente se ha descrito un caso similar en 1997<sup>16</sup>.

Como resumen final podemos decir que una correcta identificación de todos estos aislados es muy importante para poder entender las diferencias en la etiología de los diferentes cuadros que pueden causar. Así mismo puede ser relevante en la vigilancia y en la prevención del cáncer de colon y de otras enfermedades hepatobiliares.

Sin duda, la innovación tecnológica que se realiza de forma continua en los Servicios y Laboratorios de Microbiología contribuirá a esta labor.

## Bibliografía

1. Farrow JAE, Krueze J, Phillips BA, Bramley AJ, Collins MD. Taxonomic studies on *Streptococcus bovis* and *Streptococcus equinus*: description of *Streptococcus gallolyticus* sp. nov. and *Streptococcus saccharolyticus* sp. nov. Syst Appl Microbiol. 1984;5:467-82.
2. Poyart C, Quesne G, Trieu-Cuot 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 *Streptococcus lutetiensis* sp. nov. and of *Streptococcus bovis* biotype II.2 as *Streptococcus pasteurianus*. Int J Syst Evol Microbiol. 2002;52:1247-55.
3. 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 *Streptococcus bovis*. Enferm Infecc Microbiol Clin. En prensa 2012. doi:10.1016/j.eimc.2011.09.015.
4. Schlegel L, Grimont F, Ageron E, Grimont PAD, Bouvet A. Reappraisal of the taxonomy of the *Streptococcus bovis/Streptococcus equinus* complex and related species: description of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* subsp. nov., *S. gallolyticus* subsp. *macedonicus* subsp. nov. and *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* subsp. nov. Int J Syst Evol Microbiol. 2003;53:631-45.
5. Hinse D, Vollmer T, Erhard M, Welker M, Moore ER, Kleesiek K, et al. Differentiation of species of the *Streptococcus bovis/equinus*-complex by MALDI-TOF Mass Spectrometry in comparison to *sodA* sequence analyses. Syst Appl Microbiol. 2011;34:52-7.
6. Abdulmir AS, Hafidh RR, Bakar FA. 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.
7. Boleij A, Schaeps RM, Tjalsma H. Association between *Streptococcus bovis* and colon cancer. J Clin Microbiol. 2009;47:516.
8. Gupta A, Madani R, Mukhtar H. *Streptococcus bovis* endocarditis, a silent sign for colonic tumour. Colorectal Dis. 2010;12:164-71.
9. Beeching NJ, Christmas TI, Ellis-Pegler RB, Nicholson GI. *Streptococcus bovis* bacteraemia requires rigorous exclusion of colonic neoplasia and endocarditis. Q J Med. 1985;56:439-50.
10. Vaska VL, Faoagali JL. *Streptococcus bovis* bacteraemia: identification within organism complex and association with endocarditis and colonic malignancy. Pathology. 2009;41:183-6.
11. Noble CJ. Carriage of group D streptococci in the human bowel. J Clin Pathol. 1978;31:1182-6.
12. 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.
13. 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;5:260-5.
14. 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.
15. Romero B, Morosini MI, Loza E, Rodríguez-Baños M, Navas E, Cantón R, et al. Reidentification of *Streptococcus bovis* isolates causing bacteremia according to the new taxonomy criteria: still an issue. J Clin Microbiol. 2011;49:3228-33.
16. Poyart C, Pierre C, Quesne G, Pron B, Berche P, Trieu-Cuot P. Emergence of vancomycin resistance in the genus *Streptococcus*: characterization of a *vanB* transferable determinant in *Streptococcus bovis*. Antimicrob Agents Chemother. 1997;41:24-9.