



## Neumonía necrotizante hemorrágica y SARM-AC como causa emergente

Armando Rojo Enríquez,\* Fernando Videgaray Ortega,† Isaac Raffoul Cohen§

### Resumen

*Staphylococcus aureus* ha sido reconocido como una causa de neumonía adquirida en la comunidad. La neumonía por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) se ha limitado a hospitales, principalmente a neumonía asociada a cuidados de la salud y a ventilación mecánica. En 1999, cuatro muertes pediátricas fueron reportadas secundarias a neumonía necrotizante por SARM adquirido en la comunidad (SARM-AC). Estas infecciones fueron causadas por cepas que difieren de las típicas cepas nosocomiales de acuerdo a sus patrones de sensibilidad a los antibióticos y a la electroforesis en campo pulsado (PFGE). En 2002, se encontró una asociación entre la presencia de leucocidina Panton-Valentine (PVL) una toxina estafilocócica asociada con necrosis de tejido y este síndrome descrito previamente de neumonía necrotizante hemorrágica aguda en los individuos sanos que presentan neumonía estafilocócica de la comunidad. Presentamos el caso de un paciente con neumonía necrotizante por SARM-AC, así como revisión de los orígenes, fisiopatogenia, manifestaciones clínicas y opciones de tratamiento para esta entidad emergente.

**Palabras clave:** Neumonía necrotizante, neumonía necrotizante hemorrágica, PVL, SARM-AC.

### Summary

*Staphylococcus aureus* has been recognized as a cause of community acquired pneumonia. Methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) pneumonia has been limited to hospitals, mainly with health care associated pneumonia and mechanical ventilation. In 1999, four pediatric deaths were reported necrotizing pneumonia secondary to community-acquired MRSA (CA-MRSA). These infections were caused by strains that differ from typical nosocomial strains according to their patterns of antibiotic susceptibility and pulsed field gel electrophoresis (PFGE) characteristic. In 2002, an association between the presence of Panton-Valentine leukocidin (PVL) staphylococcus toxin associated with tissue necrosis and the syndrome described previously in acute hemorrhagic necrotizing pneumonia in healthy subjects who have staphylococcal community acquired pneumonia was found. We present the case of CA-MRSA necrotizing pneumonia and review of the origins, pathophysiology, clinical features and treatment options for this emerging entity.

**Key words:** Necrotizing pneumonia, hemorrhagic necrotizing pneumonia, PVL, CA-MRSA.

\* Residente Medicina Interna.

† Infectólogo.

§ Jefe del Departamento de Medicina Interna.

Hospital Ángeles Lomas.

#### Correspondencia:

Armando Rojo Enríquez

Correo electrónico: roea90@hotmail.com.

Aceptado: 23-02-2011.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

### INTRODUCCIÓN

*Staphylococcus aureus* ha sido reconocido como una de las causas de neumonía adquirida en la comunidad representando el 10%, incrementándose de un 20-50% de manera intrahospitalaria. La neumonía por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) se ha limitado a los centros hospitalarios, representando 10-20% de los patógenos asociados a neumonía asociada a cuidados de la salud y asociada a ventilación mecánica.<sup>1-4</sup>

En 1999, cuatro muertes pediátricas fueron reportadas secundarias a neumonía necrotizante por SARM adquirido en la comunidad (SARM-AC). Estas infecciones fueron

causadas por cepas que difieren de las típicas cepas nosocomiales de acuerdo a sus patrones de sensibilidad a los antibióticos y a la electroforesis en campo pulsado (PFGE) característico.<sup>5</sup> En 2002, se encontró una asociación entre la presencia de leucocidina Pantón-Valentine (PVL), una toxina estafilocócica asociada con necrosis de tejido y este síndrome descrito previamente de neumonía necrotizante hemorrágica aguda en los pacientes sanos que presentan neumonía estafilocócica de la comunidad. Desde entonces, muchos reportes de casos y series han sido descritos; sin embargo, la incidencia global de neumonía por SARM-AC se desconoce.<sup>6,7</sup>

El primer reporte de infecciones por SARM-AC fue en Australia en 1993.<sup>8</sup> En EUA, reportes de neumonía necrotizante por SARM-AC en niños sanos aparecieron a finales del decenio de 1990 y fueron seguidos por reportes de brotes de infecciones por SARM-AC en piel y tejidos blandos entre reclusos, homosexuales, nativos americanos y equipos deportivos.<sup>9-11</sup> La transmisión de infecciones entre estos grupos de alto riesgo de pacientes infectados a los contactos familiares y la transmisión de colonización nasal dentro de las familias fue documentada.<sup>12,13</sup>

Como resultado, las infecciones por SARM-AC ya no están restringidas a ciertos grupos de riesgo, ahora están extendidas tanto en la comunidad, así como en los centros de salud y se han reportado en casi todos los continentes.<sup>14, 15</sup>

El espectro de enfermedades causadas por SARM-AC se produce en todo el mundo y abarca principalmente infecciones de piel y tejidos blandos; sin embargo, infecciones profundas tales como piomiositis, osteomielitis, artritis séptica y las infecciones graves como la neumonía necrotizante y bacteriemia también han sido reportadas.<sup>16,17</sup> La prevalencia e incidencia de las infecciones invasoras por SARM-AC varía geográficamente. En EUA, por ejemplo, 6% de las infecciones por SARM-AC son causa de enfermedad invasora (la neumonía constituye 2% del total) y el 14% de todas las infecciones invasoras por SARM se deben a SARM-AC (14% representan neumonía por SARM-AC).<sup>18</sup>

La caracterización genotípica de SARM tiene importantes fines epidemiológicos con el objetivo de diferenciar entre SARM asociado a cuidados de la salud (SARM-AH) y SARM-AC.

SCCmec, es el elemento móvil genético que porta el gen *mecA* que codifica la resistencia a meticilina, se clasifica en tipos I-VII (sobre la base del complejo *mec* y CCR) y cada tipo se clasifica en subtipos basados en las diferencias en la región J.<sup>19-21</sup> SARM-AH suele llevar SCCmec más grandes (tipos I, II y III), mientras que SARM-AC tiene casetes más pequeños (SCCmec tipos IV, V y VII).<sup>22</sup> El menor tamaño en SARM-AC puede representar una ventaja evolutiva, permitiendo la propagación horizontal entre bacterias. Sin embargo, los elementos más grandes asociadas con SARM-

AH representan genes de resistencia no  $\beta$ -lactámicos lo que confiere capacidad de supervivencia intrahospitalaria.<sup>23</sup>

La caracterización genética de SARM se puede hacer mediante escritura de secuencia multilocus (MLST) o mediante electroforesis en campo pulsado de gel (PFGE). Fuera de EUA los aislamientos de SARM se hacen por MLST. La presencia de genes PVL es más común entre SARM-AC que SARM-AH.<sup>24</sup>

Desde el punto de vista clínico, las infecciones por SARM-AC más comúnmente involucran piel y tejidos blandos y tienden a afectar pacientes más jóvenes que SARM-AH. Los aislados de SARM-AC son típicamente susceptibles a un mayor número de antibióticos no  $\beta$ -lactámicos, tales como clindamicina, macrólidos, trimetoprima-sulfametoxazol, tetraciclinas y fluoroquinolonas.<sup>25</sup> No obstante, el traspaso de genes de resistencia a los antimicrobianos puede variar según el tipo de secuencia de SARM-AC, por lo tanto la susceptibilidad a estos antibióticos no está implícita.<sup>26</sup>

La neumonía por SARM-AC afecta generalmente pacientes jóvenes y previamente sanos, principalmente durante temporada de influenza o asociado a un cuadro gripal previo en el 33-71% de los pacientes.<sup>27</sup> La presentación clínica suele ser la de una neumonía grave con fiebre alta, hipotensión y hemoptisis seguido por una rápida progresión a choque séptico y necesidad de ventilación mecánica. A diferencia de otras neumonías bacterianas en la que la leucocitosis es un rasgo prominente, la leucopenia puede observarse en una proporción sustancial de los casos como uno de los predictores de mal pronóstico (además de eritrodermia y hemorragia de las vías respiratorias).<sup>28,29</sup>

Más de una cuarta parte de los pacientes con neumonía por SARM-AC presentan infiltrados múltiples y/o cavitaciones en los estudios de imagen, lo que correlaciona con el examen patológico que generalmente revela una neumonía necrotizante hemorrágica con alta cuenta bacteriana.<sup>30,31</sup> La neumonía por SARM-AC conlleva una considerable morbilidad y mortalidad; en EUA y Europa se reporta una mortalidad superior al 50%.<sup>32</sup>

## FISIOPATOGENIA

El daño epitelial inicial en la neumonía por *S. aureus* históricamente ha sido atribuido a una infección viral.<sup>33</sup> *S. aureus* no se une al epitelio de las vías respiratorias intactas, pero tiene una mayor afinidad para la colágena I y II de la membrana basal, al encontrarse expuesta adhiriéndose a las monocapas de células infectadas con el virus de influenza A en un mayor grado que a las células no infectadas.<sup>34,35</sup> PVL, una toxina del *S. aureus* que crea poros en las membranas de las células huésped, puede mediar esta primera lesión.<sup>36,37</sup>

A continuación se lleva a cabo la cascada inflamatoria mediada por la unión de la proteína A hacia un receptor para el factor de necrosis tumoral (TNFR1), que está ampliamente distribuido en la vía aérea, generando la producción de interleucina 8. Esta vía de la proteína A-TNFR1 es la responsable de mediar la respuesta inflamatoria y la virulencia.<sup>38</sup>

#### PAPEL DE LA PVL Y OTROS FACTORES DE VIRULENCIA

La toxina del estafilococo que ha recibido el mayor interés es la PVL, que está presente en la mayoría de SARM-AC, pero rara vez (< 5%) en SARM-AH. PVL es responsable de lisis y apoptosis de neutrófilos y necrosis de tejidos.<sup>39</sup>

En un modelo murino de neumonía por SARM, los ratones infectados con cepas PVL-positivas mostraron evidencia de inflamación y necrosis de tejido en comparación con sólo la infiltración de neutrófilos en ratones infectados con PVL-negativos.<sup>40</sup> Cuando PVL codificada por plásmidos se introdujo en los ratones PVL-negativos, se generó daño tisular masivo con aumento en la mortalidad dentro de 24 horas. A pesar de estas observaciones, el papel directo de PVL en la patogénesis de infecciones por SARM-AC está en debate.<sup>41</sup>

#### TRATAMIENTO

El uso de vancomicina o linezolid se ha recomendado como tratamiento empírico de neumonía adquirida en la comunidad en los casos en los que SARM-AC es una consideración.<sup>42</sup> Sin embargo, existen reportes de fracasos al tratamiento para SARM con concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) de vancomicina tanto en rangos susceptibles como no susceptibles.<sup>43,44</sup> La Sociedad Torácica Americana (ATS) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) en sus guías para neumonía recomienda el objetivo de las concentraciones mínimas de vancomicina de 15-20 mg/mL.

El tratamiento óptimo para neumonía nosocomial y SARM-AC queda incompletamente definido debido a la falta de estudios prospectivos.<sup>45</sup>

Las afirmaciones de que linezolid es superior a vancomicina en el tratamiento de neumonía nosocomial por SARM ha sido motivo de controversia e incluso criticado, por lo que se requieren más estudios en comparación de estos dos antibióticos.<sup>46-48</sup>

Entre otros agentes disponibles con actividad para SARM, daptomicina no debe utilizarse para tratamiento de infecciones pulmonares debido a que la actividad del medicamento es inhibida por el surfactante pulmonar, además de su inferioridad en comparación con otros antibióticos.<sup>49</sup> La falta de datos sobre la eficacia de tigeciclina para la

neumonía por SARM limita su uso. Por último, el papel de los agentes más nuevos incluyendo una nueva gama de glucopéptidos (dalbavancina, oritavancina y telavancina) y las cefalosporinas anti-SARM (ceftobiprol y ceftaroline) deben ser estudiados en ensayos clínicos antes de emitir recomendaciones sobre su uso.<sup>50</sup>

El uso concomitante de antibióticos que inhiben la producción de toxinas se ha recomendado para el tratamiento de las infecciones por SARM-AC graves e invasoras incluyendo neumonía.<sup>51</sup> Por ejemplo, clindamicina ha demostrado disminuir la producción de exotoxinas estafilocócicas *in vitro* e *in vivo*.<sup>52,53</sup> Otro ejemplo es linezolid, que ha demostrado potenciar la opsonización y la fagocitosis de *S. aureus* en concentraciones por debajo de la MIC.<sup>54</sup> Por el contrario, los antibióticos  $\beta$ -lactámicos tienen el potencial de aumentar la síntesis de exoproteínas, específicamente la de PVL.<sup>55,56</sup> Por lo que es recomendable durante el tratamiento de neumonía por SARM-AC agentes que inhiben la producción de toxinas, así como evitar el uso de agentes que puedan conducir a una mayor producción de PVL y otras exotoxinas ( $\beta$ -lactámicos).

Un segundo enfoque es orientado hacia el bloqueo sobre la producción de toxinas. La inmunoglobulina intravenosa posee anticuerpos anti-PVL que son capaces de prevenir los efectos citopáticos *in vitro*.<sup>57</sup> Empero, no existen datos clínicos para orientar su uso *in vivo*.

Otra cuestión importante es si la detección y el tratamiento de los contactos colonizados con SARM debe ser llevado a cabo. La colonización nasal con *S. aureus* es un factor de riesgo conocido para infección posterior, el riesgo parece mayor con SARM-AC.<sup>58,59</sup> Sin embargo, no existen recomendaciones por el momento y los casos deben ser individualizados.

#### CONCLUSIÓN

La neumonía por SARM-AC se ha convertido en una de las causas de neumonía adquirida en la comunidad, por lo general después de influenza o enfermedad tipo influenza y más a menudo entre pacientes previamente sanos. La fisiopatogenia no está completamente entendida, aunque algunos datos sugieren que PVL u otras toxinas o ambas, podrían desempeñar un papel importante en la patogénesis de la enfermedad. SARM-AC se manifiesta como una neumonía grave, necrotizante, asociada a una elevada morbilidad y mortalidad. Esta entidad debe sospecharse en pacientes de la comunidad con choque séptico, hemoptisis, infiltrados multilobares y leucopenia. En estos pacientes, el tratamiento estándar de neumonía adquirida en la comunidad será inadecuado por lo que un antibiótico con actividad contra SARM (por ejemplo, vancomicina o linezolid) debe ser incluido en el régimen

empírico hasta los resultados del cultivo. A pesar de la falta de ensayos clínicos para apoyar el uso de medidas contra la disminución de toxinas, los datos *in vitro*, junto con una alta tasa de mortalidad en ocasiones obligan al uso de un antibiótico que disminuya la producción de toxinas y el uso complementario de la inmunoglobulina intravenosa puede ser indicado con la finalidad de bloquear la producción de toxinas.

### CASO CLÍNICO

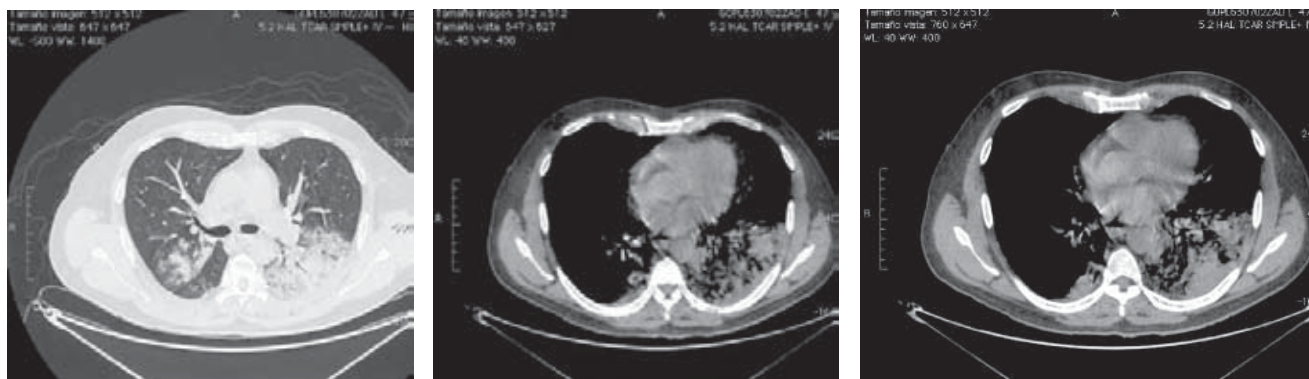
A continuación presentamos el caso de un paciente sano que desarrolló neumonía necrotizante hemorrágica de rápida evolución por SARM-AC.

Varón de 46 años de edad previamente sano. Ingresó al hospital durante la temporada de influenza pandémica con un infiltrado pulmonar de rápida progresión a neumonía multilobar y en las siguientes 24 horas desarrolló deterioro hemodinámico, respiratorio, choque séptico y falla multiorgánica. Antecedentes epidemiológicos de importancia: viaje a San Diego, California siete días previos a su ingreso sin antecedentes exposicionales o factores de riesgo; refiere presencia de forúnculos principalmente en cara, tórax y piernas.

Inició su padecimiento catorce días previos a su ingreso con malestar general y fiebre de 39 °C, con un médico al que acudió inició tratamiento con ceftriaxona más ribavirina por ocho días con mejoría parcial. Dos días previos a su ingreso presentó ataque al estado general y fiebre de 40 °C con datos de bacteriemia. A su ingreso en urgencias, se encontró con ataque al estado general, fiebre de 40 °C, tos no productiva, con una evolución a las dos horas hacia el deterioro clínico y respiratorio, con la presencia de hemoptisis y disnea progresiva. En la exploración física presión arterial de 120/70 mmHg, frecuencia cardíaca de 100 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 25 respiraciones por minuto, temperatura de 40 °C y saturación de oxígeno de 88% al aire ambiente. El paciente se encontraba consciente, orientado y cooperador. Piel con forúnculos en cara, tórax anterior y pierna derecha con huellas de manipulación por parte del paciente, algunas lesiones en fase de costra. Pupilas isocóricas, normorreflécticas, movimientos oculares conservados, faringe eritematosa, sin exudado; cuello sin ingurgitación yugular, adenomegalias bilaterales dolorosas a la palpación. Tórax, regiones pulmonares con estertores subcrepitantes infraescapulares izquierdos, síndrome de consolidación izquierdo; ruidos cardíacos rítmicos, aumento de la frecuencia cardíaca, sin soplo. Abdomen blando, no doloroso, ruidos peristálticos presentes, sin datos de irritación peritoneal, hepatomegalia 2 cm por debajo del borde costal, no esplenomegalia. Extremidades inferiores con la presencia de forúnculo en pierna derecha.

Se realizaron estudios de laboratorio y gabinete, los hemocultivos fueron negativos, el examen general de orina sin alteraciones, tinción de Gram y cultivo de expectoración con la presencia de cocos Gram positivos abundantes y posteriormente identificación de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, sensible a clindamicina, tetraciclina y trimetoprima-sulfametoxazol. Las serologías para *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, así como el antígeno para *Legionella* en orina fueron negativos. Hisopado para influenza A y B, así como PCR para influenza AH1N1 negativos. En la radiografía de tórax inicial, se observó un infiltrado en lóbulo superior izquierdo. Posteriormente se realizó una segunda radiografía de tórax por el rápido deterioro clínico en la cual se evidenció progresión de la afectación pulmonar con infiltrados bilaterales. Se solicitó valoración por Neumología e Infectología decidiendo el ingreso a terapia intermedia con aislamiento respiratorio en cuarto con presión negativa; se inició cobertura empírica con ceftriaxona, moxifloxacino, vancomicina y oseltamivir. Un día después de su ingreso presentó deterioro severo con datos de insuficiencia respiratoria, así como pancitopenia, principalmente neutropenia absoluta y trombocitopenia grave, con tiempos de coagulación muy prolongados. Se realizó TC tórax (*Figuras 1 a 3*) en la cual se evidenció neumonía multilobar bilateral. Se traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos, requiriendo apoyo con factor estimulante de colonias de granulocitos y aféresis plaquetarias; se sustituyó ceftriaxona por cefepime. Durante la intubación presentó bradicardia extrema, actividad eléctrica sin pulso y paro cardiorrespiratorio, se realizaron maniobras de reanimación avanzadas, con respuesta a los 9 minutos, recuperando frecuencia cardíaca y pulso; se procedió a la colocación de marcapaso transcutáneo presentando nuevo evento de bradicardia durante la colocación y posteriormente asistolia y paro cardíaco, iniciándose nuevamente maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzadas. Durante las maniobras de reanimación cardiopulmonar se realizó ecocardiograma transtorácico documentándose acinesia global por asistolia y disociación electromecánica sin respuesta a manejo intensivo durante 25 minutos, por lo que se declaró muerte clínica.

El caso presentado sugiere al SARM-AC como agente etiológico responsable de la neumonía necrotizante hemorrágica. Dada la severidad y rápida evolución del cuadro con desenlace fatal, no fue posible realizar las pruebas genéticas pertinentes para identificación de PVL y SARM-AC; sin embargo, la presentación clínica, el aislamiento de *S. aureus* con un patrón de sensibilidad característico de SARM-AC, así como la rápida evolución y desenlace orientan a SARM-AC como agente etiológico de la neumonía necrotizante hemorrágica en este paciente.



Figuras 1 a 3. TC tórax en la cual se evidenció neumonía multilobar bilateral.

### REFERENCIAS

- Bradley SF. *Staphylococcus aureus* pneumonia: emergence of MRSA in the community. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 643-649.
- Laupland KB, Church DL, Mucenski M, Sutherland LR, Davies HD. Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for invasive *Staphylococcus aureus* infections. *J Infect Dis* 2003; 187: 1452-1459.
- Lynch J. Hospital-acquired pneumonia: risk factors, microbiology, and treatment. *Chest* 2001; 119(Suppl 2): 373S-384S. Kollef MH, 4.
- Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest* 2005; 128: 3854-3862.
- Centers for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Minnesota and North Dakota, 1997-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48: 707-710.
- Naimi TS, LeDell KH, Boxrud DJ et al. Epidemiology and clonality of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Minnesota, 1996-1998. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 990-996.
- Gillet Y, Issartel B, Vanhems P et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002; 359: 753-759.
- Udo EE, Pearman JW, Grubb WB. Genetic analysis of community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Western Australia. *J Hosp Infect* 1993; 25: 97-108.
- Centers for Disease Control and Prevention. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin or soft tissue infections in a state prison, Mississippi, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50: 919-922.
- Centers for Disease Control and Prevention. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among competitive sports participants: Colorado, Indiana, Pennsylvania, and Los Angeles County, 2000-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52: 793-795.
- Centers for Disease Control and Prevention. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in correctional facilities: Georgia, California, and Texas, 2001-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52: 992-996.
- Jones TF, Creech CB, Erwin P, Baird SG, Woron AM, Schaffner W. Family outbreaks of invasive community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2006; 42: e76-78.
- Zafar U, Johnson LB, Hanna M et al. Prevalence of nasal colonization among patients with community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and their household contacts. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 966-969.
- Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ et al. Methicillin-resistant *S aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006; 355: 666-674.
- Vandenesch F, Naimi T, Enright MC et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 978-984.
- King MD, Humphrey BJ, Wang YF, Kourbatova EV, Ray SM, Blumberg HM. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 clone as the predominant cause of skin and soft-tissue infections. *Ann Intern Med* 2006; 144: 309-317.
- Wallin TR, Hern HG, Frazee BW. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Med Clin North Am* 2008; 26: 431-455.
- Klevens RM, Morrison MA, Nadle J et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 2007; 298: 1763-1771.
- Ito T, Katayama Y, Asada K et al. Structural comparison of three types of staphylococcal cassette chromosome mec integrated in the chromosome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1323-1336.
- Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K. A new class of genetic element, *Staphylococcus* cassette chromosome mec, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1549-1555.
- Zhang K, McClure JA, Elsayed S, Louie T, Conly JM. Novel multiplex PCR assay for characterization and concomitant subtyping of staphylococcal cassette chromosome mec types I to V in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5026-5033.
- Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infect Genet Evol* 2008; 8: 747-763.
- Ma XX, Ito T, Tiensasitorn C et al. Novel type of staphylococcal cassette chromosome mec identified in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1147-1152.
- Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1128-1132.
- Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003; 290: 2976-2984.
- Tristan A, Bes M, Meugnier H et al. Global distribution of Panton-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 2006. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 594-600.

27. Centers for Disease Control and Prevention. Severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia associated with influenza; Louisiana and Georgia, December 2006-January 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 325-329.
28. Boussaud V, Parrot A, Mayaud C et al. Life-threatening hemoptysis in adults with community-acquired pneumonia due to Pantone-Valentine leukocidin-secreting *Staphylococcus aureus*. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1840-1843.
29. Francis JS, Doherty MC, Lopatin U et al. Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Pantone-Valentine leukocidin genes. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 100-107.
30. Gillet Y, Vanhems P, Lina G et al. Factors predicting mortality in necrotizing community-acquired pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* containing Pantone-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 315-321.
31. Garnier F, Tristan A, Francois B et al. Pneumonia and new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 498-500.
32. Dufour P, Gillet Y, Bes M et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Pantone-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 819-824.
33. Hageman JC, Uyeki TM, Francis JS et al. Severe community-acquired pneumonia due to *Staphylococcus aureus*, 2003-04 influenza season. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 894-899.
34. de Bentzmann S, Tristan A, Etienne J, Brousse N, Vandenesch F, Lina G. *Staphylococcus aureus* isolates associated with necrotizing pneumonia bind to basement membrane type I and IV collagens and laminin. *J Infect Dis* 2004; 190: 1506-1515.
35. Davison VE, Sanford BA. Adherence of *Staphylococcus aureus* to influenza A virus-infected Madin-Darby canine kidney cell cultures. *Infect Immun* 1981; 32: 118-126.
36. Finck-Barbancon V, Duportail G, Meunier O, Colin DA. Pore formation by a two-component leukocidin from *Staphylococcus aureus* within the membrane of human polymorphonuclear leukocytes. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1182: 275-282.
37. Ward PD, Turner WH. Identification of staphylococcal Pantone-Valentine leukocidin as a potent dermonecrotic toxin. *Infect Immun* 1980; 28: 393-397.
38. Gomez MI, Lee A, Reddy B et al. *Staphylococcus aureus* protein A induces airway epithelial inflammatory responses by activating TNFR1. *Nat Med* 2004; 10: 842-848.
39. Genestier AL, Michallet MC, Prevost G et al. *Staphylococcus aureus* Pantone-Valentine leukocidin directly targets mitochondria and induces Bax-independent apoptosis of human neutrophils. *J Clin Invest* 2005; 115: 3117-3127.
40. Labandeira-Rey M, Couzon F, Boisset S et al. *Staphylococcus aureus* Pantone-Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. *Science* 2007; 315: 1130-1133.
41. Wardenburg JB, Bae T, Otto M, Deleo FR, Schneewind O. Poring over pores: alpha-hemolysin and Pantone-Valentine leukocidin in *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Nat Med* 2007; 13: 1405-1406.
42. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44(Suppl 2): S27-72.
43. Moise PA, Schentag JJ. Vancomycin treatment failures in *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16(Suppl 1): S31-34.
44. Geisel R, Schmitz FJ, Thomas L et al. Emergence of heterogeneous intermediate vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus* isolates in the Dusseldorf area. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 846-848.
45. Skrupky LP, Micek ST, Kollef MH. Optimizing therapy for MRSA pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 615-623.
46. Wunderink RG, Cammarata SK, Oliphant TH, Kollef MH. Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study of linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia. *Clin Ther* 2003; 25: 980-992.
47. Powers JH, Ross DB, Lin D, Soreth J. Linezolid and vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: the subtleties of subgroup analyses. *Chest* 2004; 126: 314-316.
48. Powers JH, Lin D, Ross D. FDA evaluation of antimicrobials: subgroup analysis. *Chest* 2005; 127: 2298-2301.
49. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Alder J. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: *in vitro* modeling and clinical impact. *J Infect Dis* 2005; 191: 2149-2152.
50. Ge Y, Biek D, Talbot GH, Sahm DF. *In vitro* profiling of ceftaroline against a collection of recent bacterial clinical isolates from across the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 3398-3407.
51. Wenzel RP, Bearman G, Edmond MB. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): new issues for infection control. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 210-212.
52. van Langevelde P, van Dissel JT, Meurs CJ, Renz J, Groeneveld PH. Combination of flucloxacillin and gentamicin inhibits toxic shock syndrome toxin 1 production by *Staphylococcus aureus* in both logarithmic and stationary phases of growth. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1682-1685.
53. Gemmell CG, O'Dowd A. Regulation of protein A biosynthesis in *Staphylococcus aureus* by certain antibiotics: its effect on phagocytosis by leukocytes. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12: 587-597.
54. Gemmell CG, Ford CW. Virulence factor expression by Gram-positive cocci exposed to subinhibitory concentrations of linezolid. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 665-672.
55. Dumitrescu O, Boisset S, Badiou C et al. Effect of antibiotics on *Staphylococcus aureus* producing Pantone-Valentine leukocidin. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1515-1519.
56. Stevens DL, Ma Y, Salmi DB, McIndoo E, Wallace RJ, Bryant AE. Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 2007; 195: 202-211.
57. Gauduchon V, Cozon G, Vandenesch F et al. Neutralization of *Staphylococcus aureus* Pantone Valentine leukocidin by intravenous immunoglobulin *in vitro*. *J Infect Dis* 2004; 189: 346-353.
58. von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *N Engl J Med* 2001; 344: 11-16.
59. Ellis MW, Hospenthal DR, Dooley DP, Gray PJ, Murray CK. Natural history of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in soldiers. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 971-979.