



La malattia da Streptococco B nel neonato

Carmine D'Incecco

Neonatologia e TIN

Ospedale Civile di Pescara

“ SEPSI FOBIA ”

Ogni neonato che “non sta bene” deve essere considerato a rischio di sepsi (fino a prova contraria) e deve iniziare una terapia antibiotica “appropriata “, subito dopo aver eseguito esami colturali

Anche se non è possibile eseguire esami colturali, la somministrazione di antibiotici non deve essere dilazionata

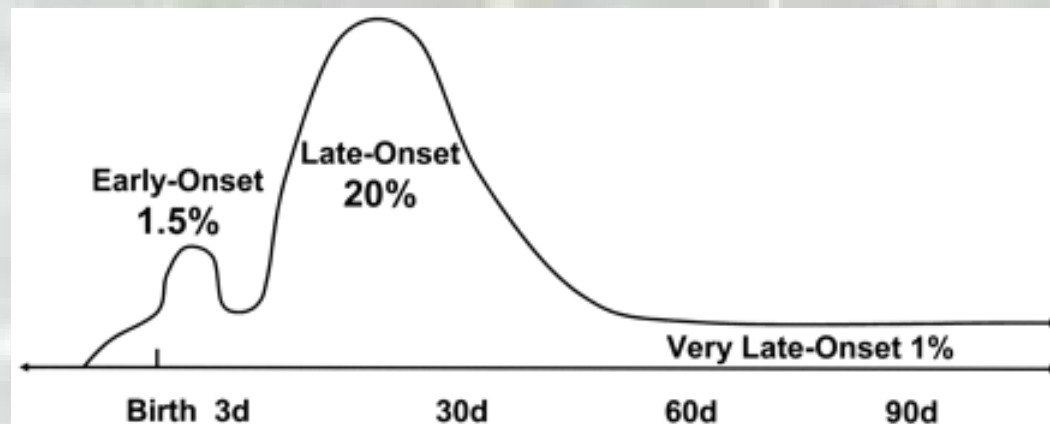
Sepsi : risposta sistemica alla infezione

sepsi severa, shock settico, disfunzione multipla di organo è una stadiazione che mal si adatta alle infezioni del neonato, spesso fulminanti e con decorso imprevedibile

**Sepsi: nel nato a termine da 1 a 8 casi per mille nati
nel prematuro 10 volte più frequente**

Sepsi precoce nelle prime 48 ore di vita

Sepsi tardiva oltre le 48 ore di vita



SEPSI

precoce

- Spesso si manifesta con polmonite
- Rapporto maschi/femmine 1:1
- Alta mortalità: 10-30%
- Infezione da organismi acquisiti dal canale del parto o da infezione ematogene o da lesioni dell'amnios prima e durante il parto
- Nella metà dei casi il germe in causa è lo Streptococco di gruppo B

tardiva

- I germi in causa possono essere acquisiti durante il parto, ma spesso sono germi nosocomiali
- > 70% dovuto a CONS e Stafilo Aureo; 10-15% dovuto a Gram negativi; la Candida è un patogeno emergente per i VLBW
- Si ammalano più maschi
- Mortalità = 5%
- Sono ad alto rischio i neonati di più basso peso

Volume di sangue insufficiente, batteriemia intermittente o a basso titolo, antibiotici somministrati durante il parto che inibiscono la crescita batterica determinano una bassa positività delle emocolture (60% di falsi negativi) e hanno convinto molti Neonatologi a utilizzare la clinica e il laboratorio nella diagnosi di Sepsì

- **MANIFESTAZIONI GENERALI**
- **pallore, letargia, ittero**
- **febbre, ipotermia, instabilità della temperatura (1/3 delle sepsi sono normotermici)**
- **scarsa reattività**
- **ipoglicemia/iperglicemia**
- **Alterazioni emogas (spesso acidosi e accumulo di lattato)**
- **CIRCOLAZIONE**
- **tachicardia**
- **bradicardia**
- **cattiva perfusione**
- **ipotensione**
- **SEGNI CUTANEI**
- **petecchie**
- **ecchimosi**
- **Sanguinamento da punture**

Sintomatologia nella sepsi neonatale

- **RESPIRATORIO**

- polipnea
- apnea
- gemito
- cianosi

SISTEMA NERVOSO

- letargia
- irritabilità
- convulsioni

- **GASTROENTERICO**

- Suzione debole
- vomito
- distensione addominale
- Intolleranza alimentare
- Ristagno o vomito biliare
- Feci liquide

DIAGNOSI LABORATORISTICA DI SEPSI

PROTEINA C REATTIVA > 10 mg/L

(aumenta dopo 12 ore dall'inizio della sepsi e si normalizza in 2-7 giorni di trattamento efficace)

(o 2 esami a distanza di 24-48 ore)

NEUTROFILI : rapporto N. immaturi/totali > 0,25

(o 2 esami a distanza di 24-48 ore)

Esami aggiuntivi (promettenti): Interleuchina 6

(anche IL8 e TNF) e procalcitonina

Procalcitonin in preterm infants during the first few days of life: introducing an age related nomogram Turner D. *Arch Dis Child- Fet Neon* 2006

Umbilical cord blood procalcitonin and C reactive protein concentrations as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection

N Joram *Arch. Dis. Child. Fet Neon* 2006

In era preantibiotica la Streptococco beta emolitico di gruppo A è il patogeno più pericoloso per donne e neonati, con la scoperta della penicillina le sepsi neonatali sono maggiormente sostenute dai germi Gram negativi (E. Coli), successivamente lo Stafilococco aureo penicillino resistente conquista il ruolo di patogeno emergente

Le prime segnalazioni di sepsi neonatali da Streptococco beta emolitico di gruppo B , gravate da alta mortalità , risalgono agli anni 60.

Nei prematuri le alterazioni radiologiche della “malattia da membrana ialina “sono indistinguibili dalle lesioni determinate dalla infezione polmonare da GBS; questa situazione determina un uso indiscriminato di antibiotici

La malattia da GBS è spesso precocissima (ore dalla nascita) e l’esito è fatale nonostante l’uso di antibiotici appropriati

La maggioranza dei neonati presenta malattia entro 24 ore dalla nascita

I sintomi più comuni comprendono distress respiratorio, apnea, disturbi circolatori con centralizzazione del circolo e tempo di ricircolo allungato (>3 secondi), shock

La setticemia è presente nel 25-40% dei casi

La polmonite nel 35-55% dei casi

La meningite nel 5-10% dei casi

La mortalità va dal 4 al 30% dei casi e dipende dalla età gestazionale

Il GBS è considerato un commensale del tratto gastroenterico e urogenitale
IL 30 % delle donne sono colonizzate durante la gravidanza e circa il 20% presenta colture retto-vaginali positive a termine di gestazione
IL 50-70% dei neonati viene colonizzato alla nascita e l'1% di questi manifesta una infezione

Il trattamento antibiotico durante la gravidanza non bonifica lo stato di portatrice

Il trattamento generalizzato con penicillina dei neonati dopo la nascita non mostra differenze di malattia e di prognosi:

10 su 589 (17%) dei neonati trattati verso 14 su 598 (23%) dei controlli presentano sepsi precoce,

6 trattati su 10 (60%) e 8 controlli su 14 (57%) muoiono

Pyati SP, Pildes RS, Jacobs NM, et al. Penicillin in infants weighing two kilograms or less with early-onset group B streptococcal disease. N Engl J Med. 1983

**Il trattamento della madre, con penicillina,
intra-partum interrompe la trasmissione del GBS:
85 neonati sani da madri trattate,
5 neonati malati da 79 madri non trattate**

Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med.* 1986

Quando l'antibiotico viene somministrato alla madre

1 ora prima del parto	il 46% dei nati è colonizzato
da 1 a 2 ore dal parto	il 28% dei nati è colonizzato
➤ a 2 ore fino a 4 ore dal parto	il 2,9% dei nati è colonizzato
> a 4 ore dal parto	solo 1,2% dei nati è colonizzato da GBS

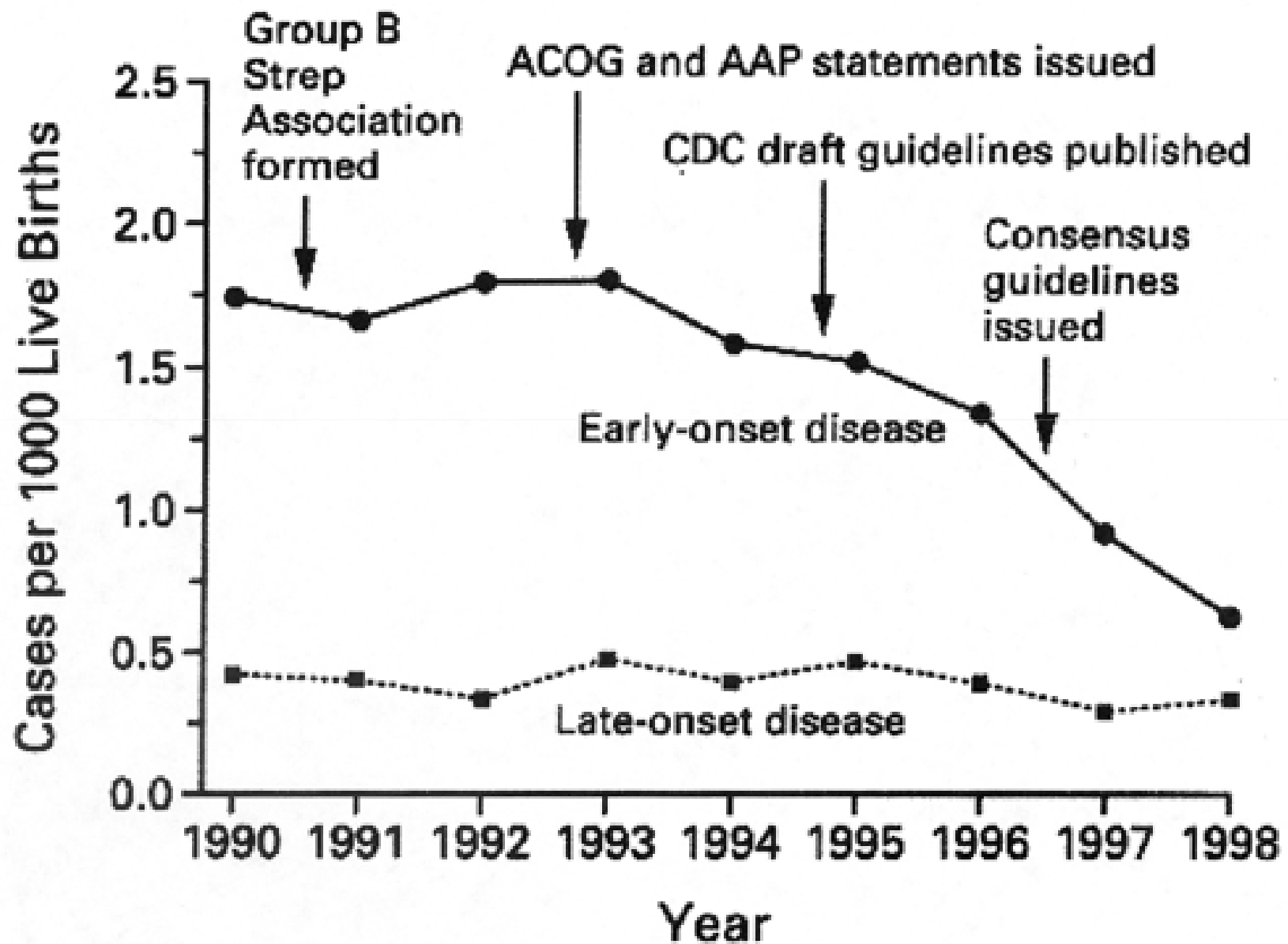
De Cueto M, et al. *Obstet Gynecol.* 1998

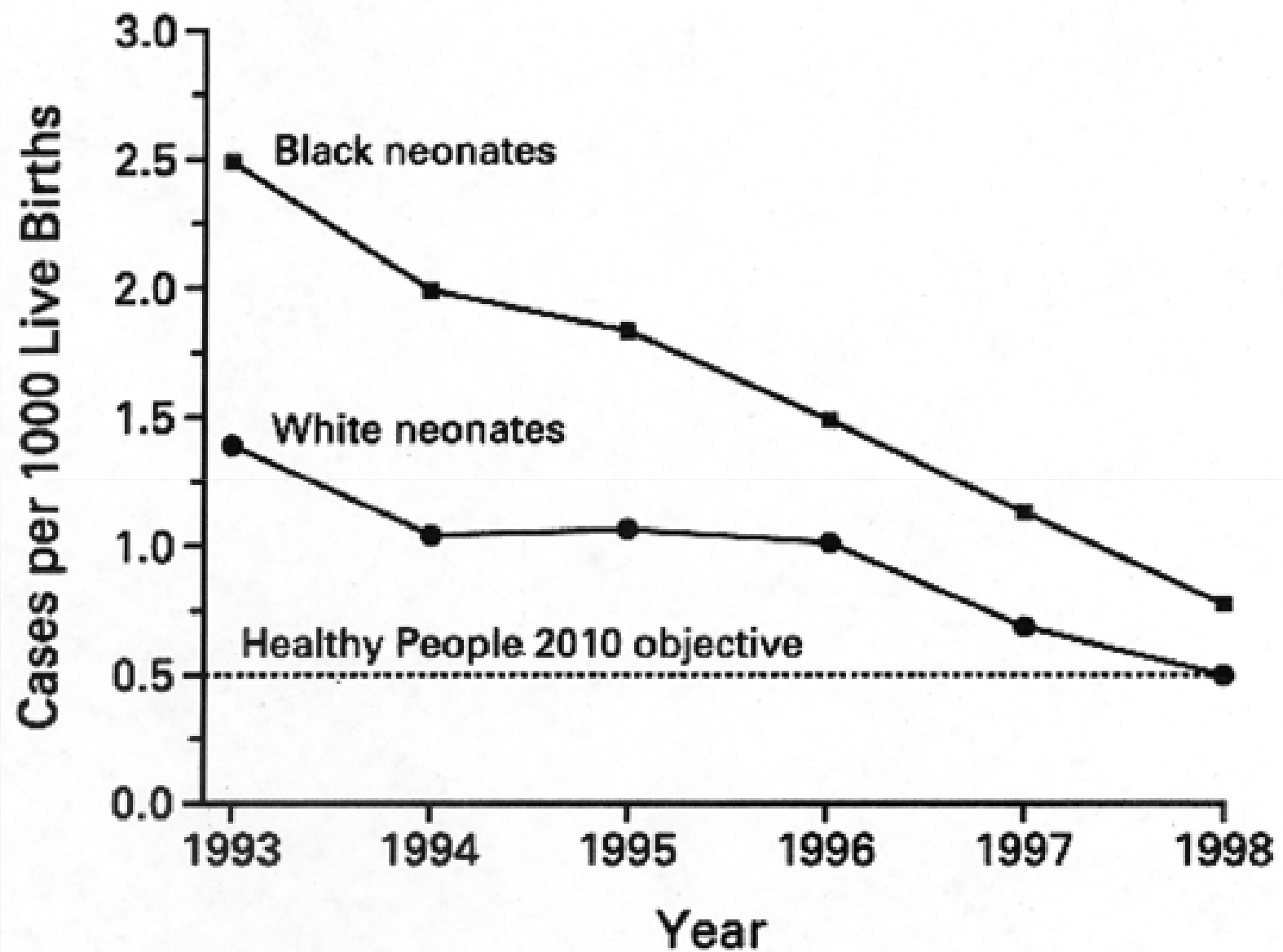
Nel 1996 AAP, OCOG e CDC individuano 2 tipi di strategie per prevenire la infezione da GBS :**Strategia basata sui fattori di rischio o strategia basata sullo screening universale**

- **Fattori di rischio :**
 - **Precedente nato con malattia invasiva da GBS**
 - **Batteriuria durante la attuale gravidanza**
 - **Parto a meno di 37 sett. di E.G.**
 - **Rottura prematura di membrana (> 18 h.)**
 - **Febbre intraparto > 38 G.**
- **Screening universale:**
 - **Tamponi vaginale e rettale tra 35 e 37 sett. E.G.,**
 - **se positivo** si effettua la profilassi intrapartum
 - **Se negativo** nessun trattamento
 - **Se tampone non eseguito o incompleto** la profilassi viene eseguita solo in presenza di un fattore di rischio

Vantaggi e svantaggi tra le due strategie

- **Strategia basata su fattori di rischio:**
 - **Minor uso di antibiotici**
 - **Minori costi**
 - **Fino al 60% dei nati a termine con malattia da GBS nascono da madri senza fattori di rischio**
 - **La febbre e la PROM a insorgenza improvvisa non sempre permettono una profilassi antibiotica tempestiva**
- **Strategia basata sullo screening universale:**
 - **Maggior uso di antibiotici con rischio di anafilassi e resistenze batteriche aumentate**
 - **Maggiori costi**
 - **5% di falsi negativi**
 - **8,5% negative a 26-28 sett. sono positive a termine** (Boyer KM, *J Infect Dis.* 1983)
 - **4% di 826 gravide negative colonizzate al momento del parto** (Yancey MK, *Obstet Gynecol.* 1996)





Risultati delle linee guida

Dopo le linee guida del 1996, le due strategie insieme permettono una riduzione cumulativa del 65% delle infezioni da GBS nel nato a termine, da **1,7 casi per 1000 nati a 0,6 casi per mille nati per anno** (Schrag NEJM 2000).

Nel 1999 si ottiene una ulteriore riduzione della malattia (**0,39 per 1000 nati**).

Su 629912 nati : **0,44 casi x 1000 nati con FdR e 0,32 casi x 1000 nati con screening** (Schrag 2002)

Nel 2002 le stesse società scientifiche indicano delle nuove linee guida. aggiornate con le esperienze più recenti, per meglio controllare la sepsi precoce da GBS:

- **lo screening universale deve essere offerto a tutte le gravide tra 35 e 37 settimane di età gestazionale,**
- **vanno comunque valutati i fattori di rischio e le condizioni cliniche del neonato nelle prime 24-48 ore di vita**
- **l'allergia alla penicillina prevede una profilassi con antibiotici alternativi (eritromicina, clindamicina)**
- **Non è necessaria la profilassi in gravida positiva allo GBS che effettua taglio cesareo senza travaglio di parto e rottura prematura di membrane**

Vaginal and rectal GBS screening cultures at 35 to 37 wk gestation for ALL pregnant women (unless patient had GBS bacteriuria during current pregnancy or a previous infant who had invasive GBS disease)

Give intrapartum prophylaxis

- Previous infant who had invasive GBS disease
- GBS bacteriuria during current pregnancy
- Positive GBS screening culture during current pregnancy (unless a planned cesarean delivery, in the absence of labor or amniotic membrane rupture, is performed)
- Unknown GBS status (culture not done, incomplete, or results unknown) and any of the following:
 - Delivery at <37 wk gestation
 - Amniotic membrane rupture ≥ 18 h
 - Intrapartum temperature $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$ ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

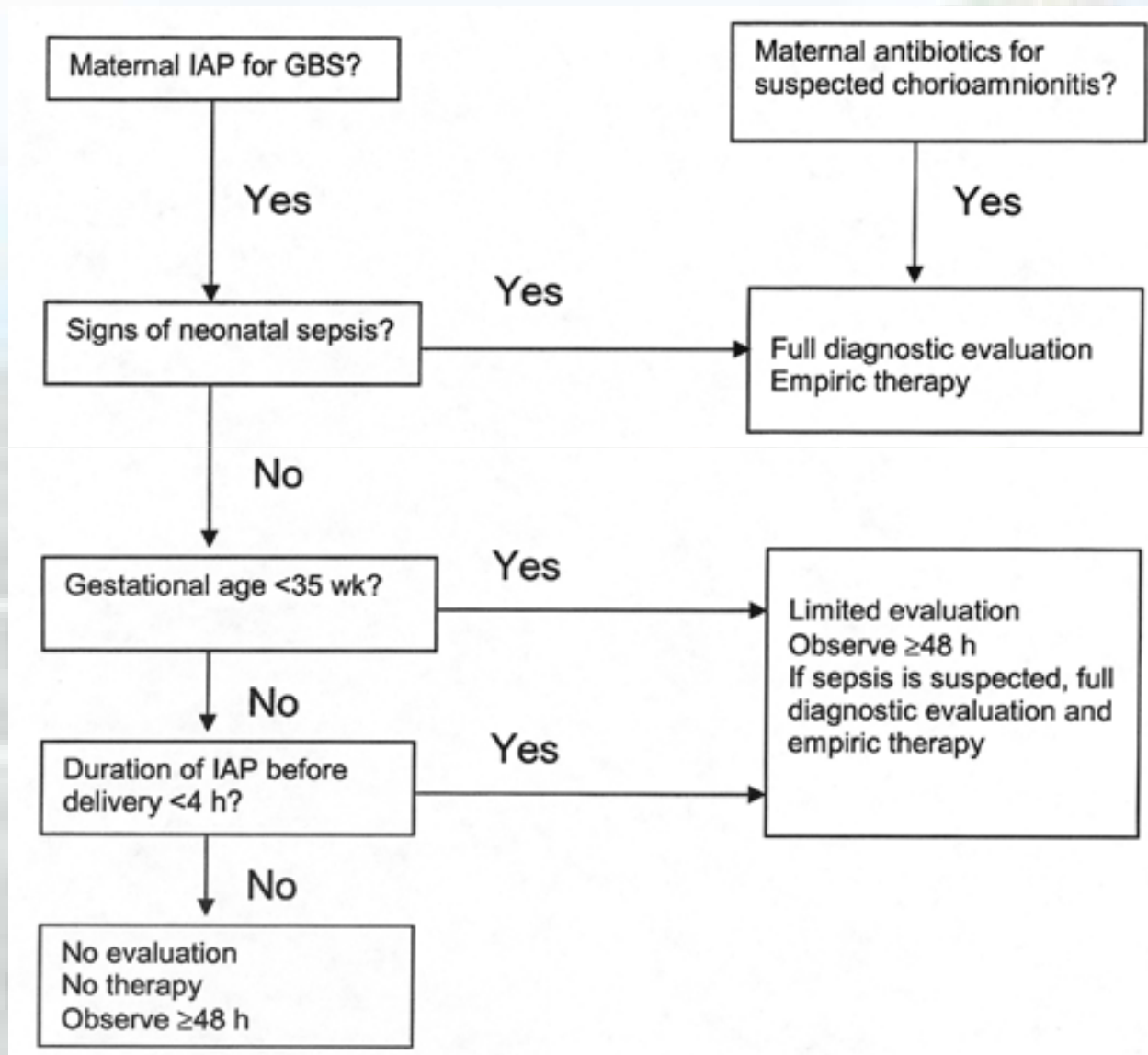
No intrapartum prophylaxis

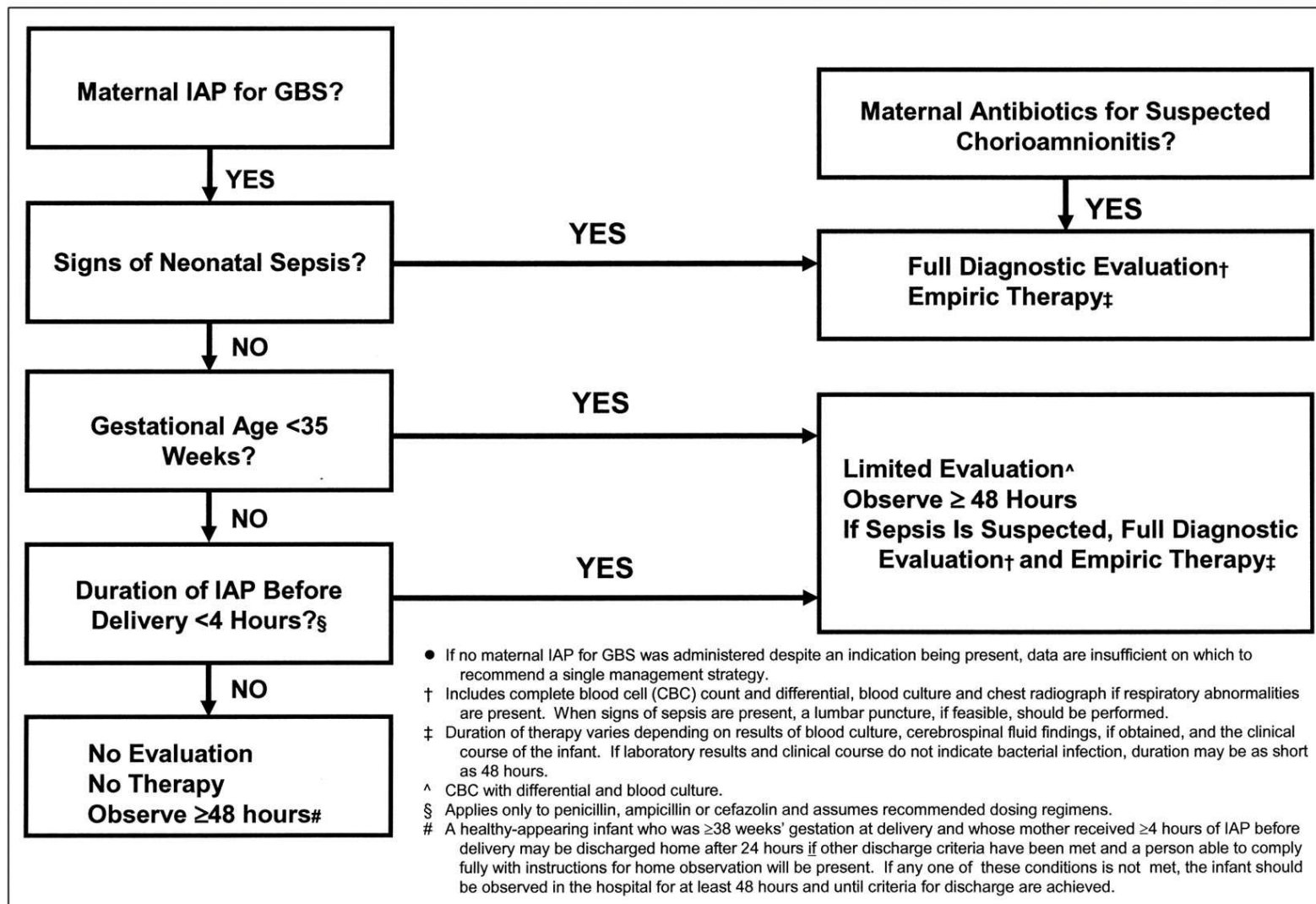
- Previous pregnancy with a positive GBS screening culture (unless a culture was also positive during the current pregnancy)
- Planned cesarean delivery performed in the absence of labor or membrane rupture (regardless of maternal GBS culture status)
- Negative vaginal and rectal GBS screening culture in late gestation during current pregnancy, regardless of intrapartum risk factors

Profilassi antibiotica nella gravida

- Penicillina G. 5 milioni di unità, 2,5 milioni ogni 4 ore fino al parto
- Ampicillina 2 grammi, 1 grammo ogni 4 ore fino al parto
- Cefazolina 2 grammi, 1 grammo ogni 8 ore fino al parto (in caso di allergia a Penicillina senza anafilassi)
- In caso di allergia a Penicillina con anafilassi (incidenza 4:10000/ 4: 100000) :
- Vancomicina 1 grammo ogni 12 ore
- Clindamicina 900 mg. ogni 8 ore
- Eritromicina 500 mg. ogni 6 ore

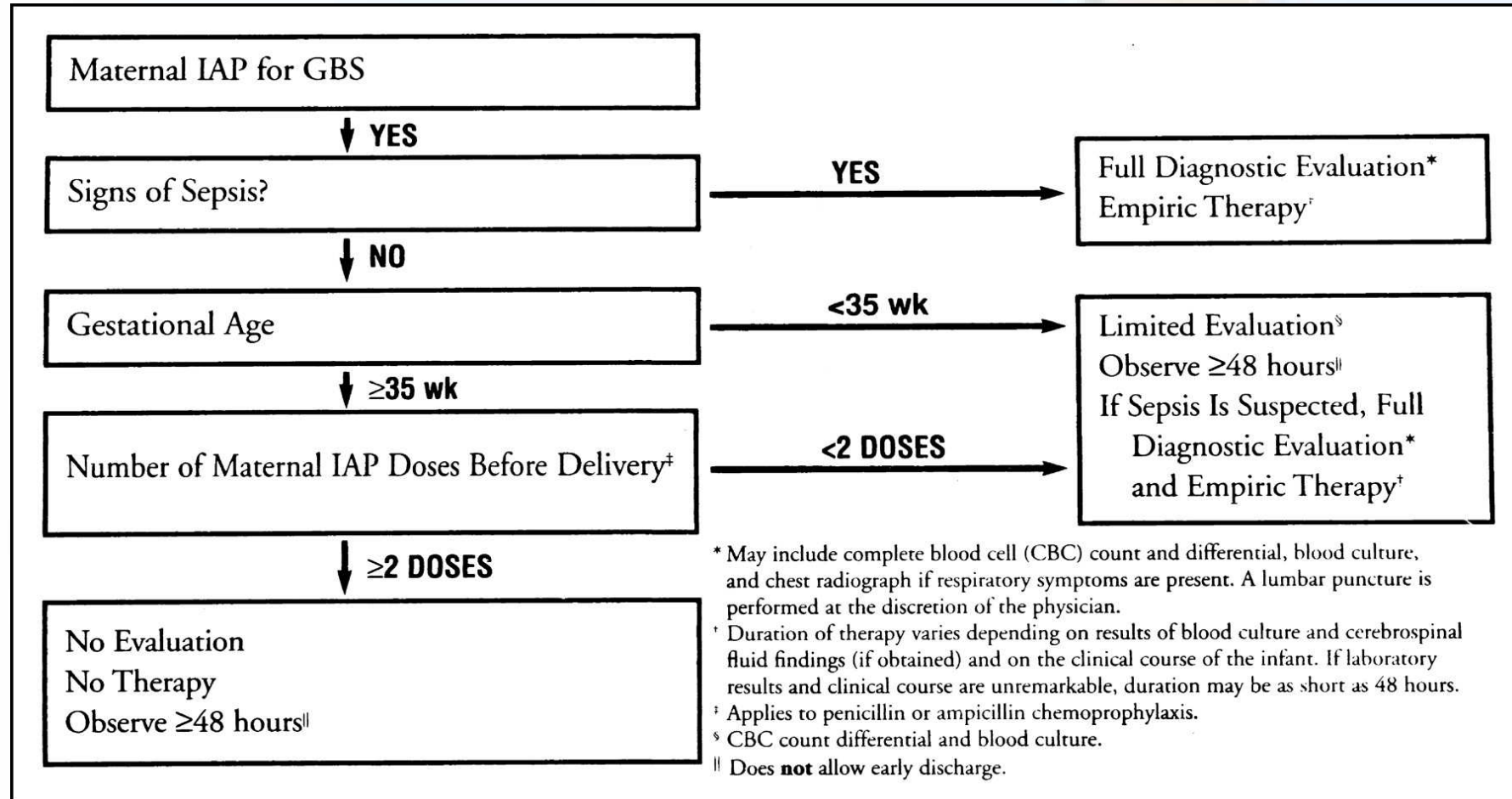
ANCHE SE LA MAMMA FA PROFILASSI IL NEONATO VA CONTROLLATO





Kanto, W. P. et al. Pediatrics in Review 2003;24:219-221

Empiric management of a neonate born to a mother who received intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of GBS EOD



Terapia antibiotica empirica nel neonato

Ampicillina (50-100 mg./kg/die + gentamicina 2.5-5 mg/kg/die

- **Rischio di infezione basso**, bimbo in buone condizioni, indici di infezione negativi: **sospende la terapia dopo 48 ore**
- **Sepsi fortemente probabile** anche con emocoltura negativa : **continua gli antibiotici per 5** giorni fino a normalità degli indici infettivologici / **continua la terapia per 48 ore** dalla normalizzazione degli indici
- **Batteriemia da GBS senza meningite** : **terapia per 10 giorni**
- **Batteriemia da G-** : **terapia per 14 giorni**
- **Meningite** :
14 giorni di terapia per GBS,
21 giorni di terapia per G-
(o 14 giorni di terapia dopo la normalizzazione del liquor)
- **UTI:** antibiotico per **5** giorni per E.V., se la risposta è soddisfacente si continua **5** giorni per os (profilassi in attesa di approfondimento diagnostico: US, CUM)

Con le nuove linee guida il numero di infezioni precoci da GBS si riduce ma non si azzerava : 0,34 per mille nati/anno
(dati CDC 2004)

Early-Onset Group B Streptococcal Disease in the Era of Maternal Screening K. M. Puopolo PEDIATRICS 2005

67260 nati tra il 1997 e 2003 a Boston; 25 casi di sepsi precoce da GBS (0,37%)

17 casi (68%) in nati a termine (1 decesso), 8 casi (32%) in pretermine (3 decessi)

14 madri (82%) dei 17 nati a termine sono negative allo screening per GBS, 8 su 14 presentano fattori di rischio, ma non vengono profilassate, 10 dei 17 neonati vengono valutati per sospetta sepsi alla nascita, gli altri 7 per fattori di rischio materni

Solo 3 mamme degli 8 prematuri sono positive allo GBS, 2 sono negative, 3 non hanno eseguito l'esame

1 gravida su 25 aveva correttamente eseguita la profilassi, ma lo GBS era resistente alla Clindamicina somministrata

La maggior parte dei casi di infezione precoce da streptococco B nel neonato si verifica quando le madri sono falsamente negative allo screening

E' necessario eseguire correttamente i tamponi retto-vaginali e processarli secondo le indicazioni del CDC

L'uso di antibiotici nella gestante può determinare transitorie negativizzazioni della colonizzazione materna o basso inoculo, allo stesso modo possono agire lavande vaginali , creme e lubrificanti

Il tasso di falsa negatività delle colture è del 4%, per una frequenza di colonizzazione materna del 20-30% ne deriva una incidenza di infezioni dello 0,3 per mille nati/anno

La profilassi materna non impedisce comunque un tasso di colonizzazione del neonato del 1-2%

Aumento delle resistenze dello GBS agli antibiotici (20-30 % per i macrolidi. Correlates of Antibiotic-Resistant Group B Streptococcus Isolated From Pregnant Women, Shannon *Obstetrics & Gynecology* 2003)

USO DI ANTIBIOTICI E RESISTENZA BATTERICA

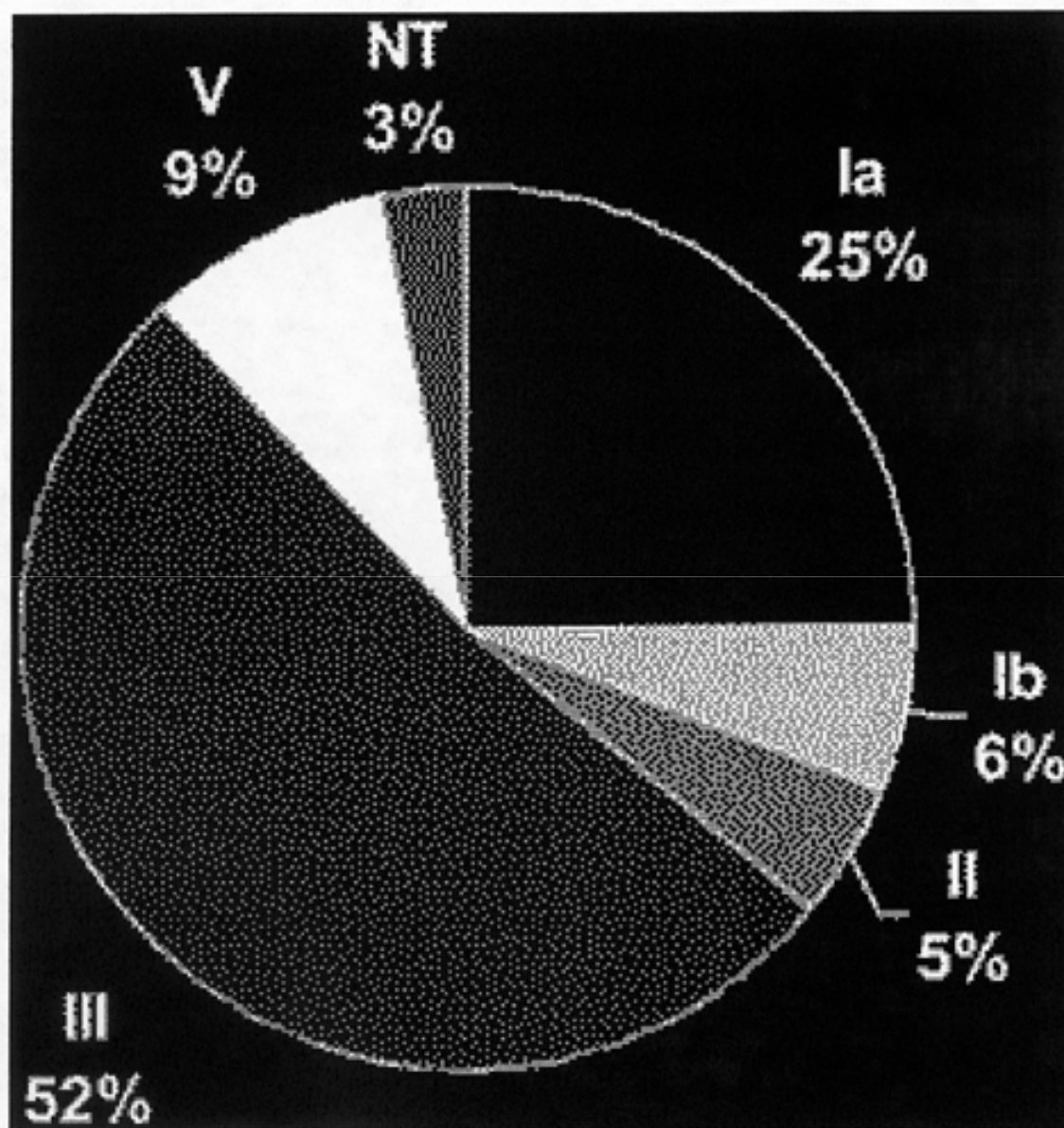
- **Changes in Pathogens Causing Early-Onset Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants** *B.J. Stoll, NEJM 2002*
- **5447 vlbw** (peso tra 401 and 1500 g) seguiti dal Neonatal Research Network of the National Institute of Child Health and Human Development Center **tra 1998 e il 2000** con emocoltura positiva nei primi 3 giorni di vita comparati con **7606 VLBW** nati tra il **1991 e il 1993**:
- **La sepsi precoce** si manifesta in 84 prematuri (**1.5%**) nell'ultimo gruppo, c'è una marcata **riduzione nelle sepsi da GBS (da 5.9 to 1.7 per 100 VLBW** $P < 0.001$) e un **aumento nelle sepsi da *Escherichia coli* (da 3.2 to 6.8 per 100 nati,** $P = 0.004$); **il numero totale di sepsi non è significativamente cambiato**. La maggioranza (85%) degli isolati di *E. coli* negli anni 98-2000 sono resistenti alla ampicillina.

USO DI ANTIBIOTICI E RESISTENZA BATTERICA

- Antibiotic Prophylaxis and **Non-Group B** Streptococcal Neonatal Sepsis, G. Sutkin *Obstetrics & Gynecology* 2005;
- La prevalenza di **sepsi non-GBS** dal gennaio 1992 fino a giugno 1995 è confrontata con quella risultata dall'ottobre 1995 fino al 1999, dopo l'adozione della guida del CDC, basata sullo screening universale.
- La prevalenza di **sepsi non-GBS** è del **1.2 per 1,000 nati** nel primo periodo (36 of 31,133) e dell' **1.1 per 1,000 nati** (32 of 28,733) nel secondo periodo di osservazione
- **Le sepsi neonatali da Gram-negativi e da Gram-positivi non sono significativamente differenti nei due periodi.**
- **La aderenza alle linee guida del CDC ha portato il Pittsburgh Womens Hospital a ridurre l'incidenza delle sepsi da GBS dell'87%, la compliance delle donne alla profilassi intraparto è stata del 94% fin dal 1996.**
- **La resistenza agli antibiotici dell' *Escherichia coli* e del GBS non è cambiata.**

Nuovi approcci: migliorare la diagnosi

- **Rapid detection of group B streptococci in pregnant women at delivery.** *Bergeron MG., N Engl J Med. 2000* :
PCR fluorogenico (IDI-Strep B test, Cepheid, Sunnyvale)
permette la diagnosi di colonizzazione materna in tempi rapidi (30-45 minuti)
- **Real-Time Polymerase Chain Reaction for the Rapid Detection of Group B Streptococcal Colonization in Neonates** *G Natarajan, PEDIATRICS 2006*:
Tamponi del naso, orecchio esterno, retto e gastro-aspirato cimentati con real-time PCR per cercare il DNA dello GBS, la metodica aumenta di tre volte la diagnosi di colonizzazione del neonato



Nuovi approcci: i vaccini

- I pretermine con meno di 32 settimane di E.G. non possono beneficiare dei vaccini perché gli anticorpi materni non attraversano la placenta al di sotto di quella età gestazionale.
- Il polisaccaride capsulare (CPS), che è alla base della classificazione sierologica, è il target dell'immunità anticorpale. Un vaccino deve essere multivalente, includendo i sierotipi più comuni nella malattia da GBS. Un vaccino efficace dovrebbe includere i 5 sierotipi patogeni: Ia, Ib, II, III, V.
- L'immunogenicità dei vaccini è ancora molto variabile. Il vaccino monovalente CPS coniugato ha migliorato la sua immunogenicità, e attualmente sono disponibili vaccini coniugati per i sierotipi I, II, and III.
- Nove sierotipi di GBS sono stati identificati sulla base del loro CPS, la loro distribuzione appare cambiare con il tempo. I sierotipi Ia e III sono implicati nelle forme di malattia a maggiore invasività. Il sierotipo V è ora emergente negli USA (11% versus 5% in America Latina). Un vaccino efficace deve includere il V sierotipo perché è un ceppo molto resistente agli antibiotici.

CONCLUSIONI

- La prevenzione della sepsi del neonato è il “sogno” di ogni neonatologo
- La soluzione del problema necessita di un approccio multidisciplinare che deve coinvolgere contemporaneamente il personale sanitario ostetrico, neonatologico e del laboratorio di analisi cliniche
- L’educazione sanitaria delle famiglie e dei futuri genitori, nei corsi di preparazione al parto, deve permettere l’attivazione un circolo virtuoso che permette alle mamme di offrire il massimo di protezione al neonato, partecipando consapevolmente alla salute personale e a quella dei propri cari