

Ricerca



LE INFEZIONI DA STREPTOCOCCO B IN EMILIA-ROMAGNA: UN PROBLEMA SEMPRE PIÙ PEDIATRICO

A. Berardi, L. Lugli, R. Pagano, A. Biasini¹, F. Calanca², I. Dodi³, E. Galuppi⁴, M.S. Morini⁵, M.L. Moro⁶, M. Sarti⁷, D. Silvestrini⁸, E. Solari⁹, P. Somenzi¹⁰, E. Tridapalli¹¹, C. Rivi, M. Riva, F. Vagnarelli¹², F. Ferrari

TIN, Azienda Ospedaliera Policlinico, Modena; ¹TIN, Ospedale M. Bufalini, Cesena; ²Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Maggiore, Bologna; ³Pediatria, Ospedale Policlinico, Parma; ⁴Laboratorio di Microbiologia, Ospedale S. Orsola, Bologna; ⁵Pediatria, Ospedale Morgagni-Pierantoni, Forlì; ⁶Agenzia Sanitaria, Regione Emilia-Romagna; ⁷Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Baggiovara, Modena; ⁸Pediatria, Ospedale Montecatone, Imola; ⁹TIN, Ospedale Policlinico, Parma; ¹⁰Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Policlinico, Parma; ¹¹TIN, Ospedale S. Orsola, Bologna; ¹²TIN, Ospedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

Indirizzo per corrispondenza: berardi.alberto@policlinico.mo.it

GROUP B STREPTOCOCCAL INFECTIONS IN EMILIA-ROMAGNA: ISSUE OF INCREASING PEDIATRIC RELEVANCE

Key words Group B Streptococcus, Infant, Sepsis, Septic shock, Intrapartum chemoprophylaxis

Summary Group B Streptococcus (GBS) is still a leading cause of neonatal sepsis and meningitis. It can result in death or long-term disabilities, including mental retardation and hearing or vision loss. Even if the adoption of preventive strategies significantly decreased the rate of early-onset infections, cases of GBS infection continue to occur. **Methods:** We determined incidence and clinical features of disease in Emilia-Romagna, a Northern region of Italy where GBS preventive strategies have been implemented. **Results:** The total number of live births was 12,933. Early-onset infections (EOD) were 30 (2 infants died), whereas late-onset diseases (LOD) were 26 (4 infants died), with the latter accounting for most meningitis and deaths. Risk factors were found in 12 and 7 infants with EOD and LOD respectively. 2 women. Twenty-one term mothers had antenatal screening: four were GBS colonized but 17 were culture negative. **Conclusion:** The incidence of EOD found in Emilia-Romagna is one of the lowest in Europe. Several early infections were still observed because of negative screening results. LODs accounted for most meningitis cases and deaths.

Introduzione - Lo streptococco beta-emolitico di gruppo B (SGB) è un comune commensale della donna gravida, principale responsabile di severe infezioni batteriche verticali (sepsi, meningiti, polmoniti) e infezioni sistemiche o focali nel lattante. L'infezione ha distribuzione bimodale.

La forma *precoce* (cosiddetta "early-onset" o EOD) si trasmette per via verticale e si manifesta durante la prima settimana (entro le prime 12 ore di vita in circa il 90% dei casi). È frequentemente associata a complicazioni ostetriche materne e può essere prevenuta mediante la somministrazione endovenosa di antibiotici durante il travaglio.

La forma *tardiva* (cosiddetta "late-onset" o LOD) compare dopo la prima settimana; nella metà dei casi si trasmette per via verticale e nei casi rimanenti per via orizzontale. Generalmente non è associata a complicazioni materne e dà luogo a meningiti, sepsi o più raramente a infezioni focali. Fino ad oggi non esiste alcuna modalità di prevenzione.

Il prerequisito per la trasmissione madre-neonato dell'infezione precoce è la colonizzazione vaginale della gravida, particolarmente se ad alta carica (colonizzazione "densa" o "heavy"). I terreni selettivi per lo SGB permettono di identificare la colonizzazione a bassa carica, che interessa circa il 50% delle gravide. In questo secondo caso il rischio di trasmissione è molto minore (15% di trasmissioni). Virtualmente, tutte le portatrici possono essere svelate eseguendo colture ottimali (tampone vagino-rettale coltivato sui terreni selettivi). La coltura vagino-rettale, effettuata entro 5 settimane dal parto, permette di predire la colonizzazione al parto con una sensibilità dell'87% e una specificità del 96%. Anche 5 condizioni ostetriche sono strettamente associate all'infezione precoce (vedi Tabella). In assenza di profilassi intrapartum l'EOD colpisce da 0,76 a 5,4/1000 nati vivi. L'epidemiologia dell'infezione è ben conosciuta nelle aree di sorveglianza attiva statunitensi, dove l'introduzione di programmi di prevenzione ha ridotto i casi da 1,8 a 0,34/1000 nati vivi, mentre la LOD è rimasta sostanzialmente invariata e attualmente si aggira intorno allo 0,35/1000. La mortalità, un tempo elevata, è scesa sotto il 10%. Si hanno poche informazioni sull'epidemiologia dell'infezione da SGB e sulle strategie preventive in Europa e in particolare in Italia.

Nei centri dell'Emilia-Romagna si effettua la profilassi in travaglio, somministrando antibiotici alle gravide colonizzate in sede vaginale (o vagino-rettale) o, in mancanza di dati sulla colonizzazione, a quelle con fattori di rischio. Nel nostro Paese non è mai stato condotto uno studio di popolazione, cioè uno studio dei casi rilevati in un'area durante un determinato periodo di tempo. Abbiamo voluto valutare le infezioni osservate negli ultimi 3 anni in Emilia-Romagna. Lo scopo era quello di ottenere informazioni sulla loro incidenza e caratterizzarne gli aspetti clinici.

Materiali e metodi - Nel 2001 si è formato in Emilia-Romagna un gruppo costituito da pediatri, ostetrici ed epidemiologi, con l'obiettivo di conoscere e implementare le condotte di profilassi, elaborare protocolli comuni e monitorare l'andamento dell'infezione da SGB. È stata utilizzata una scheda di rilevazione dei casi documentati in neonati e lattanti di età inferiore a 3 mesi. La scheda comprende informazioni su: fattori di rischio, colonizzazione materna in gravidanza, parto, effettuazione della profilassi antibiotica, accertamenti eseguiti nel neonato, tipologia ed epoca di esordio dei sintomi, eventuali trattamenti antibiotici e di supporto, sensibilità dell'agente patogeno agli antibiotici. Tutti i bambini con positività delle colture profonde (sangue e/o liquor) sono stati inclusi. È stato studiato il periodo compreso tra il 1° gennaio 2003 e il 31 dicembre 2005. Dalla fine del 2003 è stata allacciata anche una rete di rilevazione tra i laboratori regionali. Tutti i referenti dei reparti di terapia intensiva, pediatria e labora-

FATTORI DI RISCHIO OSTETRICI RESPONSABILI DI INFEZIONE PRECOCE

- Precedente neonato con infezione invasiva da SGB
- Febbre materna ($\geq 38^\circ\text{C}$) in prossimità del parto
- Rottura prolungata delle membrane (≥ 18 ore)
- Parto pretermine (< 37 settimane)*
- Batteriuria da SGB durante la gravidanza

*Inizio del travaglio e/o rottura delle membrane prima di 37 settimane complete di gestazione.

tori sono stati contattati ogni 2 mesi per ottenere informazioni sulla comparsa di nuovi casi. Il monitoraggio è tuttora in corso. Dall'anno 2005 è iniziata una collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità e ogni ceppo di SGB isolato da colture profonde viene tipizzato.

Risultati - Durante gli anni 2003-2005 il numero totale dei nati in Emilia-Romagna è stato di 112.933, e il numero dei parti pretermine pari al 7,4%. Abbiamo osservato 56 casi di infezione invasiva da SGB, pari allo 0,50/1000 nati. Le EOD sono state 30 (0,27/1000 nati vivi), mentre le LOD 26 (0,23/1000). L'infezione è risultata più frequente nei nati di sesso maschile (35/56).

Le 30 *infezioni precoci* hanno colpito 26 bambini a termine e 4 prematuri. Sono state asintomatiche in 7 casi. In 4 casi i sintomi sono stati lievi o poco spiegabili: ittero (2 nati), gemito transitorio (1 caso), lieve emorragia gastrica (1 caso). Non vi era un significativo movimento dei markers laboratoristici di infezione e abbiamo definito questi 11 bambini come batteriemici. Nei restanti 19 bambini i sintomi sono stati evidenti e correlabili all'infezione. Le manifestazioni sono comparse alla nascita in 7 su 19 nati e nella stragrande maggioranza dei casi (16 su 19) entro le primissime ore di vita (*vedi Figura*). Convulsioni all'esordio erano presenti in 2 bambini. Le meningiti, documentate con esame colturale, sono state 2. Delle 26 madri che hanno partorito a termine, 21 erano state screenate prima del parto: ben 17 (80%) avevano un tampone vaginale negativo, ma soltanto in un caso le colture erano ottimali.

Cinque madri (4 a termine, 1 pretermine) avevano un tampone positivo, ma per motivi diversi nessuna di loro è stata profilassata. Dodici su 30 donne avevano 1 o più fattori di rischio. In totale, solo 3 delle 30 partorienti hanno eseguito la profilassi in travaglio.

Le 26 infezioni tardive hanno colpito un maggior numero di pretermine (7 su 26). In 3 bambini i sintomi erano molto lievi (batteriemie). Nei rimanenti 23 casi le manifestazioni erano moderate o severe. La maggior parte dei bambini (15 casi) era febbrile all'e-

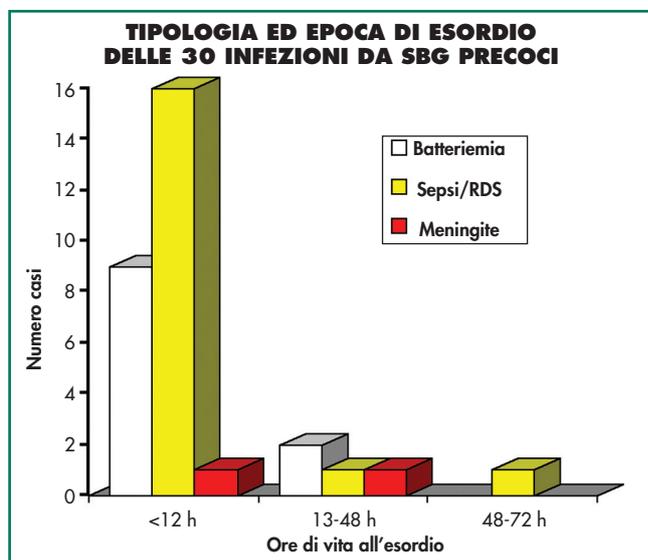
sordio della malattia (11 casi con iniziale shock settico; 6 con insufficienza multi-organo). Quattro sono deceduti. Le meningiti sono state 12. Quattro bambini hanno presentato severi danni cerebrali alla dimissione.

Discussione - In era pre-profilassi, le EOD da SGB prevalevano sulle LOD, con una proporzione di circa 5 a 1 e circa il 20-30% delle EOD colpiva i nati pretermine. A partire dagli anni '90, grazie alla profilassi, l'infezione precoce si è ridotta. L'incidenza dell'infezione tardiva non è invece cambiata in modo sostanziale; attualmente il rapporto tra precoci e tardive è circa 1:1. I dati da noi ottenuti mostrano alcuni aspetti importanti: a) nella stragrande maggioranza dei nati a termine l'EOD è stata trasmessa al bambino da madri con tampone falsamente negativo; i neonati pretermine colpiti sono stati pochi; b) in diversi casi le EOD sono state asintomatiche o con sintomi modesti, mentre la mortalità è stata bassa e confinata ai nati pretermine; c) il rapporto infezioni precoci/tardive è cambiato durante i 3 anni dello studio e nell'ultimo anno le forme tardive sono state prevalenti; d) le LOD colpiscono più prematuri delle precoci e sono più gravi.

In anni recenti sono segnalate sempre più di frequente infezioni nei nati da madre con tampone falsamente negativo. Spesso si tratta di colture materne inappropriate, ma il problema è stato osservato anche là dove le colture sono eseguite con metodi ottimali. Una serie di fattori, spesso incontrollabili (raccolta imperfetta del tampone, errori nelle pratiche di trasporto o conservazione del materiale etc.), può alterare i risultati dello screening prenatale e dare falsa rassicurazione in caso di tampone negativo.

Nella nostra casistica le EOD hanno un esordio entro le prime 12 ore di vita, un tempo in cui non sono ancora pervenuti gli esiti delle colture. La febbre, rara nelle EOD, è invece il sintomo di esordio più frequente delle LOD. La meningite è molto frequente; perciò va esclusa con puntura lombare in tutti i bambini sospetti, anche perché la negatività dell'emocoltura non esclude la presenza di infezione del sistema nervoso centrale. La profilassi antibiotica intrapartum o la terapia alla nascita non proteggono dall'infezione tardiva, in quanto non necessariamente eradicano la colonizzazione del neonato. La mortalità per LOD è del 2-6%, ma nel nostro studio è più elevata (13%). Si tratta in realtà di una casistica piccola, da cui è difficile trarre precise stime di un evento raro come il decesso. Dato che molte forme di LOD sono fulminanti, solo il trattamento precoce ne migliora la prognosi. È perciò necessaria una diagnosi tempestiva, già alla comparsa dei segni iniziali, che spesso sono sfumati e non specifici. La tachicardia, il tempo di ricircolo allungato ($\geq 3''$), la contrazione della diuresi, possono essere spia di uno shock settico incipiente. È perciò necessaria una diagnosi tempestiva, già alla comparsa dei segni iniziali, che spesso sono sfumati e non specifici (torpore, irritabilità, colorito grigiastro, apnee, difficoltà respiratoria, ittero).

In conclusione, le infezioni da SGB sono ancora un importante problema nel neonato e nel lattante. La loro prevenzione coinvolge molte figure professionali in un percorso difficile e complesso, che va dalle ultime settimane di gestazione ai primi mesi di vita. Nonostante la profilassi abbia ridotto le infezioni a esordio precoce e migliorato la loro prognosi, le forme tardive non sono diminuite e sono tuttora spesso gravi. L'obiettivo di una prevenzione di tutte le infezioni invasive potrà forse essere raggiunto quando sarà disponibile un vaccino per la donna.



Le **pagine elettroniche (pagine verdi)** riportano in breve le ricerche e i casi clinici che compaiono per esteso sul sito elettronico della rivista (www.medicoebambino.com). Il sommario delle pagine elettroniche è riportato a pag. 73.

Su questo numero elettronico della rivista invitiamo alla lettura per esteso della **"Ricerca"** sulle infezioni da streptococco beta-emolitico di gruppo B a trasmissione verticale. Si tratta di un vero esempio di ricerca collaborativa condotta negli ospedali dell'Emilia-Romagna, importante per i risultati ottenuti (unici in Italia) e per il percorso di audit seguito.

Segnaliamo inoltre le recensioni dalla letteratura sulla diagnosi di tubercolosi con l'utilizzo di una relativamente nuova metodica (Quantiferon TB-2G) e sul vaccino contro il papillomavirus (**"Appunti di terapia"**). Il controverso uso dei corticosteroidi inalatori nell'accesso acuto di asma è affrontato con il solito rigore nella rubrica **"Occhio all'evidenza"**. Ritorna il **"Caso interattivo"**, tutto da seguire per il percorso intrapreso (non senza difficoltà) per arrivare a una diagnosi curiosa che sta dietro un bambino che non cresceva. Una novità per la parte elettronica della rivista è quella di riportare i **"Casi indimenticabili"** (presentati annualmente al Congresso di Vicenza e riportati storicamente sulla rivista). Il caso riportato parla di un adolescente in crisi, con una patologia che ha una chiave di lettura nella rubrica **"Presentazioni"** (*Power Point*).

Collegandovi al sito della rivista, leggendo i contenuti degli articoli e delle diverse rubriche, vi invitiamo a utilizzare il sistema automatico di invio dei vostri commenti.