

LA MALATTIA INVASIVA NEONATALE DA STREPTOCOCCO DI GRUPPO B IN ITALIA: ANNI 2015-2018



Erika Lindh^{1,2}, Monica Imperi¹, Giovanna Alfarone¹,
Marco Pataracchia¹, Simona Recchia¹ e Roberta Creti¹

¹Dipartimento di Malattie Infettive, ISS

²European Program for Public Health Microbiology Training (EUPHEM),
European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm, Sweden

RIASSUNTO - L'infezione invasiva neonatale da Streptococco di gruppo B è la principale causa di sepsi e meningite nei primi tre mesi di vita. Nell'articolo vengono riportati i dati clinici e microbiologici dei 145 casi segnalati al Dipartimento di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità nel quadriennio 2015-2018. Le principali manifestazioni cliniche sono state sepsi (58,6%), seguita da meningite (22,7%), batteriemia (11,7%) e shock settico (6,2%). Circa un terzo della malattia neonatale ha riguardato i nati pretermine che costituiscono la fascia più fragile anche in termini di mortalità (11,9%) e di danni cerebrali (14,3%). Ciò dipende anche dalla maggiore capacità strumentale e assistenziale in grado, oggi, di supportare nascite di età gestazionale molto bassa, ma che comportano, tuttavia, una lunga permanenza in terapia intensiva con un aumentato rischio di contrarre l'infezione attraverso la trasmissione orizzontale del batterio. L'analisi dei dati ha rivelato che esistono ancora margini di miglioramento dell'applicazione delle raccomandazioni per la prevenzione dell'infezione. Il continuo monitoraggio delle caratteristiche cliniche e microbiologiche dell'infezione invasiva neonatale da Streptococco di gruppo B costituisce quindi l'unico strumento per studiare l'andamento della malattia nel nostro Paese. **Parole chiave:** Streptococco di gruppo B; *Streptococcus agalactiae*; infezioni neonatali; Italia

SUMMARY (*Invasive group B streptococcal neonatal disease in Italy in the years 2015-2018*) - Invasive group B streptococcal (GBS) neonatal infections is the leading cause of sepsis and meningitis in the first three months of life. In this article, the clinical and microbiological data on 145 cases received by the Department of Infectious of the Italian National Institute of Health in the years 2015-2018 are reported. The main clinical manifestations were sepsis (58.6%), meningitis (22.7%), bacteraemia (11.7%) and septic shock (6.2%). Preterm deliveries accounted for about 30% of cases; preterm babies represented a fragile population in terms of mortality and permanent brain lesions. Improved clinical management of very premature neonates lead to very long stays in intensive care units with a higher risk of GBS horizontal transfer and occurrence of invasive disease. Further measures for reducing prevention failures are still possible. To this aim, national surveillance is of primary importance.

Key words: group B Streptococcus; *Streptococcus agalactiae*; neonatal infections; Italy

roberta.creti@iss.it

Lo Streptococco di gruppo B (GBS, nome scientifico *Streptococcus agalactiae*) è stato considerato un patogeno emergente delle infezioni batteriche invasive neonatali nei Paesi industrializzati a partire dagli anni '70 del secolo scorso e rimane tuttora la causa più frequente di sepsi e meningite nei primi tre mesi di vita. Convenzionalmente, si distinguono due forme dell'infezione neonatale: una a esordio precoce entro la prima settimana di vita e una a esordio tardivo entro i tre mesi (1).

Lo Streptococco di gruppo B è un commensale del tratto gastrointestinale e genitale dell'uomo. La colonizzazione materna durante la gravidanza rappresenta il principale fattore di rischio per lo sviluppo dell'infezione neonatale precoce, che avviene con l'acquisizione del batterio durante il passaggio nel canale del parto. Circa il 20% delle donne gravide sono colonizzate in sede vaginale e/o rettale, spesso in modo asintomatico e, in assenza di qualsiasi strategia di prevenzione, il 50% dei nati viene



Colonie di streptococco di gruppo B su piastra di agar sangue

a sua volta colonizzato a livello gastrointestinale e respiratorio; di questi, l'1-2% sviluppa malattia invasiva (2).

La prevenzione dell'infezione invasiva precoce è rivolta a interrompere la trasmissione verticale del batterio dalla mamma colonizzata al neonato durante il parto con la somministrazione endovenosa di ampicillina (un antibiotico a cui lo Streptococco di gruppo B è suscettibile) durante il travaglio (profilassi antibiotica intrapartum, IAP) (1, 2). Talvolta, tuttavia, l'infezione può avvenire anche prima del parto per migrazione ascendente del batterio verso l'utero e nel sacco placentale causando morte endouterina o la nascita di un neonato già settico.

La colonizzazione materna viene accertata attraverso un esame di laboratorio per la ricerca dello Streptococco di gruppo B, che consiste in un prelievo sia vaginale che rettale tramite tampone, effettuato alla 36^a-37^a settimana di gestazione, cioè poche settimane prima della data presunta del parto (2).

Nel caso la partoriente non abbia effettuato il test in gravidanza, il ginecologo valuterà la necessità di somministrarle la IAP in base alla presenza di fattori di rischio per l'insorgenza di infezione precoce neonatale quali una temperatura materna al di sopra di 38° C o la rottura delle membrane amniotiche per più di 18 ore. Aver avuto già un bimbo con infezione da Streptococco di gruppo B oppure un'infezione urinaria da GBS nella gravidanza in corso sono considerate condizioni ad alto rischio per cui la mamma riceverà sempre la IAP (2).

La somministrazione della IAP è stata per la prima volta introdotta negli Stati Uniti a partire dagli anni '90 del secolo scorso e da quel momento in poi c'è stata una drastica riduzione dell'incidenza dell'infezione invasiva

precoce neonatale da GBS, che è passata da circa 2 casi ogni 1.000 nati vivi con una mortalità del 25% a 0,23 casi ogni 1.000 nati vivi e una mortalità del 7% (1, 3).

Purtroppo, l'incidenza dell'infezione tardiva (0,3 casi ogni 1.000 nati vivi) non ha risentito dell'introduzione della IAP, in quanto i fattori di rischio e la modalità di trasmissione non sono legati all'evento parto e rimangono tuttora poco conosciuti, impedendo l'attuazione di un'efficace strategia di prevenzione per questa forma di infezione.

In Italia, dal 2003, è presente un Sistema di sorveglianza attiva nella Regione Emilia-Romagna; nel resto del Paese i centri nascita segnalano, su base volontaria, i casi di infezione invasiva neonatale al Dipartimento di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). In base ai dati di incidenza dell'Emilia-Romagna, si stima che in Italia ci siano circa 300 casi di infezione invasiva neonatale ogni anno.

Le segnalazioni all'ISS avvengono tramite la compilazione di una scheda per la raccolta di informazioni cliniche sull'infezione e sulle strategie di prevenzione adottate, possibilmente accompagnata dalla spedizione del ceppo batterico (isolato da sangue o fluido cefalorachidiano) per la caratterizzazione microbiologica. L'ISS riceve anche i ceppi batterici dall'Emilia-Romagna, che vengono inizialmente centralizzati al Laboratorio di Microbiologia del Policlinico S. Orsola Malpighi di Bologna e quindi inviati periodicamente all'ISS.

Nel quadriennio 2015-2018 sono stati segnalati 145 casi di infezione invasiva neonatale e ricevuti 66 ceppi batterici. I dati ottenuti sono stati analizzati allo scopo di capire l'andamento della malattia, quali siano state le mancate opportunità di prevenzione e le possibili azioni correttive, e quali siano i sierotipi maggiormente responsabili delle infezioni. ►



Caratteristiche dell'infezione neonatale da Streptococco di gruppo B

Negli anni 2015-2018, l'ISS ha ricevuto la segnalazione di 51 casi di infezione invasiva precoce e 94 casi di infezione tardiva. Complessivamente, la metà dei casi proveniva dall'Emilia-Romagna, che ha segnalato il 39% delle infezioni precoci e il 56% delle infezioni tardive.

La maggior parte (84%) dei neonati che ha sviluppato infezione precoce, ha manifestato i sintomi della malattia entro il primo giorno di vita, soprattutto come sepsi (55%) e a seguire batteriemia (29,4%), meningite (11,8%) e shock settico (2%). L'età mediana di insorgenza dell'infezione tardiva è stata di 31 giorni di vita presentandosi con sepsi (60,6%), meningite (29%), shock settico (7,5%) e batteriemia (2,1%) (Tabella).

Tabella - Caratteristiche dei casi di infezione neonatale da GBS 2015-2018

	Infezione precoce (n. 51)		Infezione tardiva (n. 94)		Tutti i casi (n. 145)	
Sesso maschile n. (%)	24	47,0	44	46,8	68	46,9
Settimane di gestazione (mediana)	39		38		38	
Giorni di nascita all'esordio dei sintomi (mediana)	<1		31		19	
Giorni di ricovero ospedaliero (mediana)	11,5		15		13	
Gruppo etnico n. (%)						
Africano	5	9,8	14	14,9	19	13,1
Arabo	1	2,0	4	4,2	5	3,4
Asiatico	3	5,9	3	3,2	6	4,1
Caucasico	42	82,3	73	77,7	115	79,4
Diagnosi clinica n. (%)						
Sepsi	28	54,9	57	60,6	85	58,6
Batteriemia	15	29,4	2	2,1	17	11,7
Meningite e sepsi	6	11,8	28	29,8	34	23,5
Shock settico	2	3,9	7	7,5	9	6,2
Isolamento batterico n. (%)						
Sangue	45	88,2	66	70,2	111	76,5
Liquor	2	4,0	2	2,1	4	2,8
Sangue e liquor	4	7,8	26	27,7	30	20,7
Esito n. (%)						
Guarigione	41	80,4	82	87,2	123	84,8
Danni cerebrali	2	3,9	8	8,5	10	6,9
Decesso	6	11,8	4	4,3	10	6,9
Non riportato	2	3,9	0	0,0	2	1,4
Fattori di rischio n. (%)						
Non presenti	30	58,8	54	57,4	84	57,9
Presenti	21	41,2	34	36,2	60	41,4
Non riportato	0	0,0	1	1,1	1	0,7
Prematurità <37 settimane*	9	18,4	34	36,2	43	29,6
Febbre materna intrapartum ≥ 38 °C*	8	15,7	1	1,1	9	6,2
Batteriuria materna*	2	3,9	2	2,1	4	2,7
Rottura membrane amniotiche > 18 ore*	7	13,7	7	7,4	14	9,6
Test antenatale per ricerca di GBS** n. (%)						
Eseguito	36	87,8	51	85,0	87	86,1
Non eseguito	5	12,2	7	11,7	12	11,9
Non riportato	0	0,0	2	3,3	2	2,0
Risultato negativo	24	66,6	23	45,1	47	54,0
Risultato positivo	12	33,4	28	54,9	40	46,0

(*) La somma delle percentuali dei fattori di rischio è maggiore di 100 in quanto alcune partorienti ne presentavano più di uno; (**) il calcolo è eseguito solo per quei casi in cui, raggiunta la 36ª settimana di gestazione, c'era indicazione per l'esecuzione del test

Circa il 30% della malattia neonatale ha riguardato nati prematuri al di sotto della 37^a settimana di gestazione, che costituiscono la fascia più fragile anche in termini di mortalità (11,9% *vs* 3% nei nati a termine) e di danni cerebrali (14,3% *vs* 4,1% nei nati a termine).

La prematurità ha riguardato il 18,4% delle infezioni precoci e il 36,2% delle infezioni tardive. Nel caso dell'infezione precoce, il parto prematuro è stato spesso precipitoso rappresentando una mancata opportunità per la prevenzione nel 67% dei casi, avendo impedito, di fatto, la somministrazione della IAP alle partorienti che ne avevano indicazione.

La proporzione di nati prematuri che si ammalano di infezione tardiva è in costante aumento. Se da una parte questo incremento è in relazione a una maggiore capacità strumentale e assistenziale, in grado di supportare anche nascite di età gestazionale molto bassa, dall'altra la lunga permanenza in terapia intensiva costituisce un importante fattore di rischio di trasmissione orizzontale del batterio, che provoca talvolta focolai epidemici, di cui uno documentato e segnalato in questo quadriennio (4, 5). Ventitré casi sono riconducibili a infezioni nosocomiali in neonati ospedalizzati da più giorni. Cinque di questi hanno anche avuto una ricorrenza dell'infezione.

Un dato importante, che è stato riportato anche da altri Paesi, è che la proporzione tra infezione precoce e tardiva si è ribaltata. Mentre nel passato le infezioni precoci erano circa il doppio di quelle tardive, questi quattro anni di sorveglianza evidenziano che oggi il 65% delle segnalazioni della malattia invasiva neonatale da GBS è costituito da casi di infezione tardiva. Questo dato ribadisce l'efficacia della prevenzione intrapartum, che ha ridotto l'incidenza della malattia precoce ma che ha avuto come conseguenza il fatto che, attualmente, più della metà delle infezioni si presenta in una forma che non è più prevenibile con le attuali strategie.

Dall'analisi dei dati ricevuti esistono ancora dei margini di miglioramento per la prevenzione dell'infezione precoce. Nel 15,7% dei casi, le partorienti non hanno ricevuto la IAP pur essendoci indicazioni per la sua somministrazione, mentre il 47% dei casi era costituito da nati da mamme negative al test per la ricerca dello Streptococco di gruppo B, quindi

con nessuna indicazione di somministrazione della IAP. Se eseguito nei tempi previsti (non più di cinque settimane dal parto), con la modalità corretta (prelievo sia vaginale che rettale) e corretta procedura colturale (arricchimento in brodo e quindi semina su terreno selettivo), il risultato del test per la ricerca dello Streptococco di gruppo B in gravidanza è estremamente attendibile. Poiché l'infezione neonatale a esordio precoce è un'infezione a trasmissione verticale (da mamma colonizzata a neonato) è verosimile pensare che il risultato del test fosse, almeno in una parte dei casi, falsamente negativo perché non eseguito correttamente.

Caratteristiche dei ceppi batterici responsabili dell'infezione

Lo Streptococco di gruppo B è classificato in 10 sierotipi, numerati in lettere romane: Ia, Ib da II a IX sulla base della diversa struttura della capsula esterna, un polisaccaride che costituisce un importante fattore nella virulenza del batterio. La determinazione del tipo di polisaccaride è uno dei principali saggi utilizzati per tipizzare GBS, cioè determinare il tipo di batterio che ha causato l'infezione per studi di carattere epidemiologico.

Le infezioni neonatali precoci sono state provocate principalmente dal sierotipo III e dal sierotipo Ia. L'infezione tardiva è stata causata, invece, quasi esclusivamente (circa il 90%) da un particolare clone del sierotipo III (clone ST-17), che è diffuso globalmente come il principale responsabile di meningiti tardive da GBS nel neonato (Figura).

In uno studio passato con una più ampia casistica era stato osservato che la distribuzione dei sierotipi nell'infezione precoce era sovrapponibile alla distribuzione dei sierotipi isolati dalle mamme colonizzate a conferma della trasmissione verticale come causa dell'infezione neonatale (6).

Conclusioni

Nel quadriennio 2015-2018 si è osservata un'inversione delle proporzioni tra infezioni precoci e tardive. La forma prevalente è stata quella tardiva, che ha rappresentato i due terzi dell'infezione neonatale, causata quasi totalmente da un particolare clone del sierotipo III di *Streptococcus agalactiae*. ▶

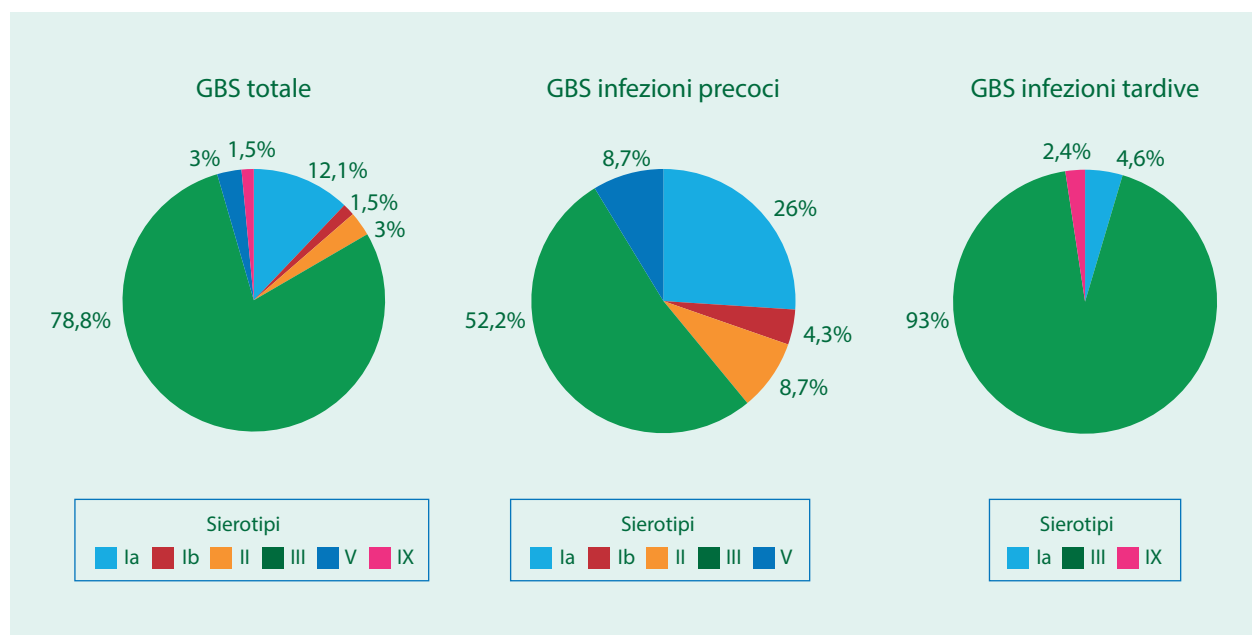


Figura - Distribuzione dei sierotipi dei ceppi di GBS ricevuti

La forma precoce è l'unica per cui è possibile applicare una strategia di prevenzione. Questa presenta ancora margini di miglioramento che abbatterebbero ancora di più la sua incidenza.

Lo sviluppo di un vaccino contro la malattia invasiva neonatale da GBS è una delle priorità del WHO Initiative for Vaccine Research. Attualmente, diverse formulazioni sono in trial clinico. L'introduzione di un vaccino eviterebbe non solo le infezioni neonatali ma anche le morti materne e le infezioni endouterine da GBS, come anche le infezioni invasive adulte che stanno aumentando soprattutto negli anziani.

La segnalazione dei casi nel nostro Paese e la caratterizzazione dei sierotipi circolanti rappresentano l'unico mezzo per conoscere gli aspetti clinici e microbiologici della malattia invasiva neonatale da Streptococco di gruppo B. ■

Ringraziamenti

Gli autori sono grati a tutti gli operatori sanitari (microbiologi, medici, infermieri, assistenti sanitari, laboratoristi ecc.) che hanno collaborato inviando le schede di sorveglianza e i ceppi di Streptococcus agalactiae isolati. Si ringrazia, in particolare, Alberto Berardi, coordinatore della Rete di sorveglianza sulle infezioni neonatali da GBS in Emilia-Romagna, e Caterina Vocale del Laboratorio di Microbiologia dell'Ospedale Sant'Orsola Malpighi di Bologna per la raccolta e la spedizione in ISS dei ceppi batterici regionali.

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ, AAP Committee on Fetus and Newborn, AAP Committee on Infectious Diseases. Management of infants at risk for Group B Streptococcal disease. *Pediatr* 2019;144(2):e20191881.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of group B Streptococcal early-onset disease in newborns. ACOG Committee Opinion No. 782. *Obstet Gynecol* 2019;134:e19-40.
3. Mukhopadhyay S, Puopolo KM. Preventing neonatal Group B Streptococcus disease: the limits of success. *JAMA Pediatr* 2019;173(3):219-20.
4. Collin SM, Lamb P, Jauneikaite E, et al. Hospital clusters of invasive Group B Streptococcal disease: a systematic review. *J Infect* 2019;79(6):521-7.
5. Berardi A, Guidotti I, Creti R, et al. Two Overlapping clusters of Group B Streptococcus late-onset disease in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37(11):1160-4.
6. Creti R, Imperi M, Berardi A, et al. Neonatal Group B Streptococcus infections: prevention strategies, clinical and microbiologic characteristics in 7 years of Surveillance. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36(3):256-62.