

Postnatální antibiotická chemoprophylaxe nemusí zabránit vzniku devastující GBS neuroinfekce u novorozence

MUDr. Kristýna Boráková, prof. MUDr. Zbyněk Straňák, CSc., MBA

Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

Prezentovaná kazuistika demonstruje komplexnost a závažnost problematiky perinatální infekce vyvolané kmenem *Streptococcus agalactiae* (GBS). K vertikálnímu přenosu GBS na novorozence došlo u GBS negativní matky. Těžce nezralému novorozenci s mukokutánní GBS kolonizací, bez prokázané GBS sepse, byla podávána antibiotická (ATB) terapie. Antibiotika po porodu však nezabránila vzniku závažné a devastující neuroinfekce (tzn. pozdní formy GBS infekce).

Současná preventivní opatření (celoplošný GBS screening v těhotenství, antibiotická chemoprophylaxe u GBS pozitivních matek, stratifikovaný monitoring infekce u novorozence, profylaktická léčba u rizikových novorozenců) vedla k významnému snížení časných novorozeneckých GBS sepsí. Incidence pozdních invazivních GBS infekcí nebyla těmito postupy významně ovlivněna a zavedení dalších účinných strategií, které by eliminovaly výskyt GBS komplikací, je prioritou a imperativem perinatální péče.

Klíčová slova: *Streptococcus agalactiae* (GBS), časná a pozdní GBS sepse u novorozence, GBS meningitida.

Postnatal antibiotic chemoprophylaxis does not have to prevent a devastating GBS neuroinfection in the newborn

The case study demonstrates the complexity and severity of the perinatal infection caused by *Streptococcus agalactiae* (GBS). The vertical transmission of GBS to a newborn occurred in a GBS negative mother. The neonate with muco-cutaneous GBS colonization and without signs of GBS sepsis was treated prophylactically using antibiotics. However chemoprophylaxis did not prevent developing severe and devastating neuroinfection (late onset GBS infection).

Current preventive measures (screening of GBS in pregnancy, antibiotic chemoprophylaxis in GBS positive mothers, stratified infection monitoring in newborns, prophylactic treatment in high-risk newborns) have led to a significant reduction in the early neonatal GBS sepsis. The incidence of late invasive GBS infections has not been influenced by these approaches and the introduction of additional strategies to eliminate GBS complications is a priority and an imperative of perinatal care.

Key words: *Streptococcus agalactiae* (GBS), early-onset and late-onset neonatal sepsis, GBS meningitis.

Úvod

Streptococcus agalactiae – streptokok skupiny B (GBS) zůstává nejčastější příčinou novorozeneckých sepsí a významně se podílí na novorozenecké morbiditě a mortalitě. GBS infekce u novorozenců se klasifikují podle stáří dítěte a vzniku onemocnění na časně, které se manifestují během prvního týdne života (0–6 dní) a pozdní, po prvním týdnu věku (7–89 dní).

Časně GBS infekce představují 60–70 % všech GBS onemocnění. Ve většině případů se manifestují jako sepse (83 %), méně často jako pneumonie (9 %) nebo meningitida (9 %). Časná infekce je spojována s vertikálním přenosem při porodu z kolonizované matky. Kolonizace kmenem GBS v urogenitálním a gastrointestinálním traktu je pozitivní u 15–30 % těhotných žen a je primárním rizikovým faktorem pro rozvoj novorozenecké GBS infekce. Zavedení

rutinního screeningu u těhotných a intrapartální antibiotická profylaxe vedly k výraznému snížení incidence časných novorozeneckých infekcí. Celková incidence klesla z 0,37 případů na 1000 živě narozených v roce 2006 na 0,23 na 1000 živě narozených v roce 2015 (1, 2).

Pozdní infekce se objevuje po ukončení 1. týdnu života. Patogeneze pozdních GBS infekcí není tak dobře popsána jako u infekcí časných. Předpokládá se jak vertikální přenos během

porodu s následnou kolonizací dítěte a pozdní manifestací infekce, tak horizontální přenos od kolonizovaných osob pečujících o dítě. Jako možný vektor přenosu bylo popsáno i mateřské mléko (1, 3, 4, 5). Výskyt pozdní formy GBS infekce nebyl ovlivněn zavedením intrapartální chemoprophylaxe a incidence zůstává stabilní a to 0,31 případů na 1 000 živě narozených (hodnoceno v letech 2005–2015). Bakteriémie se vyskytuje v 93 % případů. Bakteriémie bez fokusu je nejčastější formou (65 %), meningitida představuje 31 % případů, osteomyelitida, artritida a nitrobrášná infekce asi 2 % (1).

Rozvoj invazivního onemocnění u dětí starších 3 měsíců se označuje jako velmi pozdní forma, která se většinou prezentuje jako bakteriémie. Onemocnění CNS nebo měkkých tkání a kostí se může také vyskytnout, zvláště u dětí, které se narodily velmi předčasně nebo u dětí s imunodeficiem (1).

Prezentovaný případ demonstruje složitost a komplexnost problematiky GBS infekcí u novorozenců (přenos GBS, možnosti diagnostiky a profylaxe, manifestace onemocnění).

Kazuistika

Porod císařským řezem ve 29+4 týdnu těhotenství pro HELLP syndrom u matky, průběh těhotenství bez závažných komplikací, intrapartálně byla rodičce aplikována ATB z důvodu elevace CRP (v.s. při HELLP syndromu). Kulturační vyšetření a screening na GBS byly provedeny prepartálně, výsledek mikrobiologického vyšetření nebyl v době porodu znám. Porozen eutrofický, těžce nezralý novorozenec ženského pohlaví, porodní hmotnost 1 120 gramů. Poporodní adaptace byla přiměřená gestačnímu týdnu (Apgar skóre 7-9-9) s postupným rozvojem syndromu dechové tísně (respiratory distress syndrome, RDS). Iniciálně neinvazivní ventilační podpora dýchání režimem NCPAP (nasal continuous positive airway pressure – distenční terapie), vzhledem k progresi RDS nutná intubace, aplikace surfaktantu a umělá plicní ventilace (celkem 2 dny). Průběh RDS komplikován intersticiálním emfyzémem bez závažného klinického korelátu. Po plánované extubaci pokračováno v NCPAP (bez komplikací), zvyšování enterálního příjmu (tolerance stravy v normě) a ultrazvukových kontrolách CNS (bez patologických změn).

Vstupní laboratorní vyšetření u novorozence bez významné elevace markerů zánětu

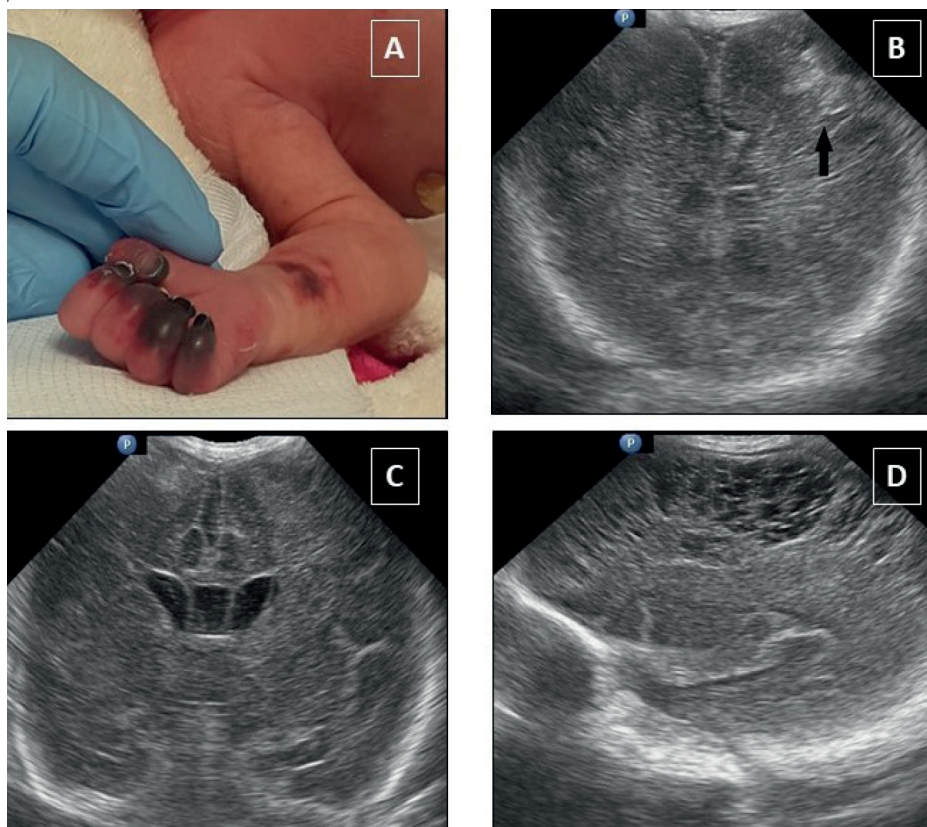
(CRP < 0,3 mg/l, PCT 0,23 µg/l, IL-6 167 ng/l). Kontrolní vyšetření (do 24 hodin po porodu) prokázalo výraznou elevaci IL-6 > 5 000 ng/l, CRP 8,5 mg/l. Pro suspektní časnou infekci byl novorozenec zajištěn dvojkombinací antibiotik (Penicilin-G, Gentamicin). Mikrobiologicky byla prokázána mukokutánní kolonizace novorozence kmenem *Streptococcus agalactiae* (pozitivní kultivace z ucha, žaludku). Antibiotická terapie byla ukončena po 7 dnech při dobrém klinickém stavu, negativitě hemokultury a markerů zánětu. Stav byl uzavřen jako pravděpodobná klinická sepe.

22. den života akutní deteriorace klinického stavu s nutností zahájení umělé plicní ventilace, oběhové stabilizace, korekce vnitřního prostředí a terapie těžké metabolické acidózy. Iniciálně elevace IL-6 > 5 000 ng/l, CRP 56 mg/l, PCT 28 µg/l, v krevním obraze rychlá progresie leukopenie a trombocytopenie. Aplikována dvojkombinace antibiotik (Oxacilin, Gentamicin – ATB první volby u pozdní sepe s ohledem na epidemiologickou situaci na oddělení) a imunoglobuliny. Během 24 hodin zaznamenány u novorozence vysoce suspektní klinické křeče. Provedena lumbální punkce, která je makroskopicky suspektní pro

meningitidu. Purulentní meningitida potvrzena likvorologickým vyšetřením (počet elementů 1900/µl, CB 14 g/l, glukóza 0,17 mmol/l, laktát 7,8 mmol/l, KEB -780). Měření bakteriální DNA z mozkomíšního moku pomocí PCR potvrdilo přítomnost streptokoků, kmen GBS finálně potvrzen kultivačně z mozkomíšního moku a krve. Po provedené lumbální punkci okamžitě změněna ATB terapie – kombinace cefalosporinu 3. generace (Cefotaxime 50 mg/kg à 8 hodin), vysoké dávky PNC-G (iniciálně 100 000 IU/kg à 8 hodin s následným navýšením dávky dle definitivního výsledku kultivace na 120 000 IU/kg à 6 hodin podle doporučení Pediatric & Neonatal Dosage Handbook With International Trade Names Index 23rd Edition (2016). Gentamicin podáván po přechodnou dobu pro předpokládaný synergický účinek s Penicilinem. Po 7 dnech kombinované antibiotické léčby byl ponechán v monoterapii Penicilin G.

Prokázaná meningitida/sepe dále progredovala do syndromu multiorgánové dysfunkce s těžkým respiračním a oběhovým selháním (zahájena vysokofrekvenční oscilační ventilace, maximální oxygenoterapie, volumoterapie a inotropní podpora). Stav dále

Obr. 1. Parainfekční angiopatie s nekrózou a gangrénou postižených tkání (A), hyperechogenní ložiska v bílé hmotě (B), přítomnost hyperechogenního debrisu v postranních komorách s mírnou ependymální reakcí (C), ložiska rozsáhlé cystické leukomalacie s atypickou distribucí dominantně subkortikálně, méně periventrikulárně (D)



komplikován rozvojem diseminované intravaskulární koagulopatie s nutností opakovaného podání krevních derivátů (čerstvé mražené plazmy, antitrombinu III, erymasy), poruchou periferní mikrocirkulace (výrazně zhoršené prokrvení periferie pravé ruky a nohy) a vznikem nekrózy/gangrény na distálních člancích prstů postižených končetin (Obr. 1A). V dalším průběhu novorozenec stabilizován po stránce ventilační i oběhové (konverze vysokofrekvenční oscilace na konvenční ventilační režim, ukončení oběhové podpory).

Kontrolní lumbální punkce byla kultivačně negativní, ale stále s patologickým biochemickým nálezem (elementy 312/μl, erytrocyty 677/μl – dle popisu trvá granulocytární pleocytóza s plazmocytární reakcí, přítomny jsou známky uklidové reakce a grampozitivní koky, CB 4,35 g/l, glukóza 0,93 mmol/l, laktát 3,37 mmol/l, KEB -27,2). Pro klinické křeče a vzhledem k celkovému stavu byl novorozenec na kombinované analgosedaci a antikonvulzivní terapii (morfin, paracetamol a fenobarbital s nutností následné adice midazolamu pro přetrvávající křečové projevy). Při pokusu o vysazení antikonvulzivní terapie se opět objevily klinické křeče. Po konzultaci s dětským neurologem bylo rozšířeno spektrum antikonvulzivní léčby – adice topiramátu a následně klonazepamu pro přetrvávající myoklony při stávající terapii.

Při ultrazvukových kontrolách byly prokázány známky ventrikulitidy a bilaterálně drobná hyperchogenní ložiska v.s. ischemické etiologie v bílé hmotě (Obr. 1B, C) s následným vznikem rozsáhlé cystické leukomalacie (Obr. 1D). Ultrazvukový náleze verifikován magnetickou rezonancí: extenzivní pseudocystická encefalomalacie v subkortikálních oblastech fronto-parieto-okcipitálně obou mozkových hemisfér s extrémně nepříznivou prognózou. Provedené polygrafické vyšetření bylo v korelaci se zobrazovacími metodami a klinickým obrazem (EEG s hrubě patologickým nálezem). Vzhledem k infaustní prognóze quoad sanationem byla změněna prioritní léčba u novorozenec (po dohodě s rodiči a na základě konsenzu ošetřujícího personálu) převeden na komfortně-paliativní péči. Exitus letalis v náručí rodičů.

Diskuze

Případ popisuje novorozenec s poporodní GBS kolonizací, který se narodil „asepticky“ (císařským řezem) a bez rizikových faktorů GBS negativní matce. U novorozenec se manifestovala

fatální pozdní forma GBS sepse s meningitidou, přestože byla podávána ATB po porodu.

Problematika vertikálního přenosu GBS

V našem případě byl screening GBS u matky negativní, ale novorozenec byl prokazatelně po narození kolonizován GBS (kůže, žaludek). Uvedená diskordance byla opakovaně literárně popsána a většinou se vysvětluje nesprávným odběrem a zpracováním biologického materiálu nebo možnými změnami v kolonizaci u matky. K ascendentní kolonizaci děložního kompartmentu GBS, který je součástí vaginální a gastrointestinální flóry matky, může dojít před a/nebo během porodu, většinou po odtoku plodové vody, ale je pravděpodobný i přestup této bakterie přes intaktní plodové obaly. V amniotické tekutině se GBS replikuje, dochází ke kolonizaci a invazivní infekci plodu a/nebo aspiraci infikované amniotické tekutiny již in utero (1, 3, 6).

Kazuistika demonstruje vzácnou kombinaci intra-amniální invaze GBS při intaktních plodových membránách a GBS diskordanci matka/dítě.

Poporodní antibiotická léčba GBS infekce

V prevenci vzniku GBS infekce je nejdůležitější diagnostika GBS u matky a intrapartální ATB chemopropyaxe, která významně snižuje riziko kolonizace novorozenec a vznik infekce. Negativní kultivační vyšetření matky rozhodně nevylučuje GBS infekci/sepsi u novorozenec (jak časnou, tak pozdní), proto je nutné posuzovat i ostatní rizikové faktory v době porodu (předčasný odtok plodové vody, předčasný nástup děložní činnosti, horečka u rodičky za porodu, dlouhodobý odtok plodové vody u donošených novorozenců) a precizně hodnotit klinický stav novorozenec. Aktualizované doporučení AAP (American Academy of Pediatrics) z roku 2019 zahrnuje popis aktuální mikrobiologické a epidemiologické situace a doporučení pro management rizikových novorozenců (diferencovaně u novorozenců narozených před a po 35. gestačním týdnem) (1). Časná GBS infekce je diagnostikována na základě pozitivní kultivace z krve nebo mozkomíšního moku a pozitivních laboratorních testů (CRP, krevní obraz) (7). V současné době však neexistují žádná relevantní opatření k eliminaci pozdní formy GBS infekce, proto včasné rozeznání infekce dle klinického stavu a rychle

zahájená terapie zůstává jedinou možností, jak zlepšit prognózu pacientů (3).

Náš případ prokazuje obtížnost diagnostiky a managementu GBS infekce u novorozenec bez přítomnosti rizikových faktorů (porod per SC z indikace matky, bez nástupu předčasné děložní aktivity, intaktní plodové obaly). Iničiální laboratorní vyšetření byla negativní a ATB u novorozenec byla indikována pouze na základě pozitivního CRP u matky a pozitivního interleukinu 6 u novorozenec v kontrolních odběrech. Novorozenec však nesplňoval kritéria AAP pro podávání ATB (negativní hemokultura, negativní rizikové faktory). ATB byla přesto podávána 7 dní (s ohledem na prokázanou GBS kolonizaci, pozitivní parametry zánětu a průběh RDS).

Pozdní forma GBS infekce

Pozdní formy GBS infekce se nejčastěji manifestují bakteriemi bez fokusu. Meningitida je ale poměrně významně zastoupenou (31,4 % případů) a nejzávažnější formou onemocnění. Meningitida může být komplikována rozvojem vaskulárních patologií (infarktu či venózní trombózy), hydrocefalu, subdurálního empyému, abscesu, krvácení a trvajících následky mohou výrazně negativně ovlivnit neurologický vývoj dítěte. Mortalita u GBS meningitidy dosahuje až 10 % a dlouhodobé neurologické následky se vyskytují u 50 % dětí, které onemocnění přežily (u 30 % dětí se jedná o mírné nebo střední neurologické postižení a téměř u 20 % o závažné postižení včetně těžké psychomotorické retardace, perzistujících křečí, slepoty, hluchoty) (1, 8, 9, 10).

Patogeneze pozdních GBS infekcí není stále zcela jasně definovaná. Předpokládá se jednak peripartální získaná kolonizace kůže, sliznic a/nebo gastrointestinálního traktu novorozenec od GBS pozitivní matky s pozdní manifestací při translokaci do sterilního prostředí, tak přenos postnatálně ze zevního zdroje od kolonizovaných osob pečujících o dítě a jako možný vektor přenosu bylo popsáno v několika studiích i mateřské mléko.

U našeho pacienta nebyl jasně vysvětlen mechanismus vzniku pozdní infekce, ale prokázána kolonizace od narození s přetrvávajícím osídlením (zvláště v GIT) a reaktivací GBS se jeví jako velmi pravděpodobná. V literatuře je uváděna možná perzistující kolonizace dítěte i po ukončení správně vedené léčby primární infekce a v kombinaci s nedostatečnou protilátkovou odpovědí u novorozenců může být následná invaze bakterií z kolonizovaných míst příčinou pozdní sepse (1, 11, 12).

Dalším možným zdrojem GBS mohl být přímý kontakt s rodiči a osobami pečujícími o dítě. GBS je komenzál osídlující gastrointestinální a urogenitální trakt u více než 30 % zdravé populace a jeho nosičství může být zcela asymptomatické (13). Matce bohužel v době záchytu pozdní infekce nebylo zopakováno kulturační vyšetření, abychom ozřejmili její aktuální GBS stav, ale rodiče i personál dodržovali přísná hygienická opatření, která by měla eliminovat možnost přenosu bakterie touto cestou. Teorie možnosti přenosu infekce mateřským mlékem je v našem případě nepravděpodobná, protože opakované kultivace podávaného mateřského mléka neprokázaly přítomnost GBS. Významným rizikovým faktorem pro rozvoj pozdní GBS infekce je také nezralost. S mírou nezralosti roste riziko rozvoje infekce, související s neadekvátním

transplacentárním přenosem IgG protilátek od matky (včetně specifických IgG) a tím sníženou protilátkovou imunitou u předčasně narozeného novorozence a vyšší náchylností k GBS invazivnímu onemocnění. U dětí narozených po 34. gestačním týdnu byla hladina GBS specifických IgG protilátek v pupečníkové krvi asi 75–80 % mateřské hladiny, zatímco u dětí narozených před 34. gestačním týdnem byla pouze 20 % (14).

V našem případě se jednalo o nejtěžší formu pozdní GBS sepse, kterou se nepodařilo (i přes rychlou diagnostiku a agresivní antibiotickou terapii) sanovat.

Závěr

Streptococcus agalactiae zůstává nadále příčinou závažných invazivních onemocnění

u novorozenců a kojenců. Navzdory významným pokrokům v prevenci a terapii novorozeckých představují onemocnění, GBS sepse a meningitida stále představuje významné zdravotní riziko. Náš případ ilustruje, že GBS infekce se může vyskytnout i u novorozenců matek s negativním kulturačním vyšetřením, a proto monitorace změn klinického stavu i u těchto „méně rizikových“ novorozenců je nezbytná pro včasný záchyt infekce a rychlé zahájení antibiotické terapie. Přesná diagnostika časné GBS infekce je velmi obtížná a cílená ATB terapie nemusí snížit riziko pozdní formy GBS onemocnění.

Poděkování: Publikace vznikla s podporou projektu AZV 17-31403 A

LITERATURA

1. Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ. Management of Infants at Risk for Group B Streptococcal Diseases. *Pediatrics*, 2019; 144(2): e20191881.
2. Online ACOG publications. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. *Obstet Gynecol*, 2020; 135(2): e51–e72. Dostupné z: doi: 10.1097/AOG.0000000000003668.
3. Randis TM, Baker JA, Ratner AJ. Group B Streptococcal Infections. *Pediatr Rev*, 2017; 38(6) 254–262.
4. Gagneur A, Héry-Arnaud G, Croly-Labourdette S, et al. Infected breast milk associated with late-onset and recurrent group B streptococcal infection in neonatal twins: a genetic analysis. *Eur J Pediatr*, 2009; 168(9): 1155–1158.
5. Zimmermann P, Gwee A, Curtis N. The controversial role of breast milk in GBS late-onset disease. *J Infect*, 2017; 74 Suppl 1: vS34–S40.
6. Puopolo KM, Madoff LC, Eichenwald EC. Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening. *Pediatrics*, 2005; 115(5): 1240–1246.
7. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol*, 2010; 37(2): 421–438.
8. Tibussek D, Sinclair A, Yau I, et al. Late-onset group B streptococcal meningitis has cerebrovascular complications. *J Pediatr*, 2015; 166(5): 1187–1192.e1.
9. Libster R, Edwards KM, Levent F, et al. Long-term outcomes of group B streptococcal meningitis. *Pediatrics*. 2012; 130(1): e8–15.
10. Bartlett AW, Smith B, George CR, et al. Epidemiology of Late and Very Late Onset Group B Streptococcal Disease: Fifteen-Year Experience From Two Australian Tertiary Pediatric Facilities. *Pediatr Infect Dis J*, 2017; 36(1): 20–24.
11. Shoda T, Miyagi N, Shirai K, et al. Double recurrence of group B streptococcus bacteremia in an immunocompetent infant. *Pediatr Int*, 2012; 54(5): 701–703.
12. Soukka H, Rantakokko-Jalava K, Vähäkuopus S, et al. Three distinct episodes of GBS septicemia in a healthy newborn during the first month of life. *Eur J Pediatr*, 2010; 169(10): 1275–1277.
13. Nuccitelli A, Rinaudo CD, Maione D. Group B Streptococcus vaccine: state of the art. *Ther Adv Vaccines*, 2015; 3(3): 76–90.
14. Lin FY, Weisman LE, Troendle J, et al. Prematurity Is the Major Risk Factor for Late-Onset Group B Streptococcus Disease. *J Infect Dis*, 2003; 188(2): 267–271.