



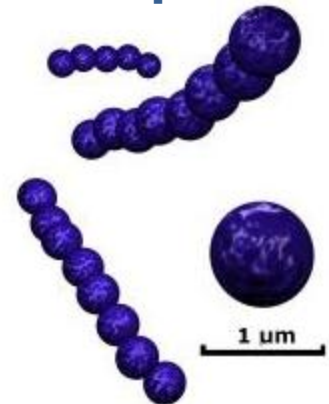
Ελληνική Εταιρία
Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής της Υγείας

ΛΟΙΜΩΞΗ ΕΓΚΥΟΥ ΚΑΙ ΝΕΟΓΝΟΥ ΑΠΟ ΣΤΡΕΠΤΟΚΟΚΚΟ ΟΜΑΔΑΣ Β

Σταυρούλα Γαβρίλη, MD, PhD
Παιδίατρος-Νεογνολόγος

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

- Ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας Β (group B *Streptococcus*, GBS ή *Streptococcus agalactiae*) αποτελεί το συχνότερο αίτιο **επιλόχειας λοίμωξης** και **νεογνικής σήψης**.
- Πρόκειται για Gram+ αερόβιο κόκκο που προκαλεί β-αιμόλυση σε αιματούχο άγαρ 5%, ταξινομείται σε 10 ορότυπους (Ia, Ib, II-IX) με βάση τους καψιδικούς πολυσακχαρίτες και παρουσιάζει αντοχή σε βακιτρακίνη και κοτριμοξαζόλη και φυσική αντοχή στις τετρακυκλίνες.
- Ο GBS αποικίζει συχνά το γαστρεντερικό σύστημα και την ουρογεννητική οδό και λιγότερο το φάρυγγα.



ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

- Ποσοστό έως **30% των εγκύων** είναι αποικισμένες στον κόλπο και το ορθό με GBS, χωρίς να εμφανίζουν συμπτώματα. Το ποσοστό αυτό κυμαίνεται σε διάφορες περιοχές ή πληθυσμούς.
- Εάν δεν χορηγηθεί περιγεννητική χημειοπροφύλαξη (ΧΠ) ποσοστό περίπου 50% των νεογνών αποικισμένων μητέρων αποικίζονται επίσης κατά τον τοκετό και από αυτά 98% παραμένουν ασυμπτωματικά ενώ 2% εκδηλώνουν πρώιμη νόσο από GBS (early onset disease, EOD).
- Μετά την εφαρμογή της περιγεννητικής ΧΠ, η επίπτωση της πρώιμης νεογνικής νόσου **μειώθηκε κατά 80%** τα τελευταία 20 χρόνια.
- Σήμερα η επίπτωση της νόσου υπολογίζεται σε 0,3 περιπτώσεις ανά 1000 ζώντα νεογνά σε χώρες με υψηλή συχνότητα αποικισμού των εγκύων με GBS.
- Στα ίδια επίπεδα κυμαίνεται η επίπτωση της όψιμης έναρξης νόσου (LOD), η οποία όμως δεν επηρεάζεται καθόλου από την εφαρμογή της ΧΠ και ως εκ τούτου παρέμεινε αμετάβλητη.

ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ - ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Δεν υπάρχει όμως ομοιόμορφη πολιτική πληθυσμιακού ελέγχου στα ανεπτυγμένα κράτη λόγω της διαφοράς στη συχνότητα εμφάνισης της λοίμωξης και της διαφορετικής συχνότητας ανίχνευσης του μικροβίου στις εγκύους.

Ηνωμ. Βασίλειο: 21% των γυναικών είναι φορείς του GBS.

 δεν προτείνεται πληθυσμιακός έλεγχος των εγκύων

Ηνωμ. Πολιτείες Αμερικής: πληθυσμιακός έλεγχος των εγκύων για GBS

 αντιμετώπιση των εγκύων για GBS βάσει τα CDC Guidelines 2002 και 2010

Περίπου 10-30% των Αμερικανίδων εγκύων εμφανίζουν εποικισμό από GBS σε σύγκριση με 21-30% που είναι η συχνότητα στο Ηνωμένο Βασίλειο.

ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ - ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Το 2002 τα C.D.C. των Η.Π.Α. πρότειναν τον έλεγχο για την ανίχνευση του GBS στον κόλπο και στον γαστρεντερικό σωλήνα όλων των εγκύων, στην 35η–37η εβδομάδα κύησης, ανεξάρτητα από τα κλινικά χαρακτηριστικά ή το ιστορικό τους.

Η πολιτική αυτή οδήγησε στην χορήγηση αντιβιοτικών στο 24% των επιτόκων στις Η.Π.Α. και αύξηση της ανθεκτικότητας του GBS στις πενικιλίνες. Παρατηρήθηκε όμως πτώση από 1.5/1000 σε **0.34-0.37/1000 νεογνικών λοιμώξεων από GBS** μετά την εφαρμογή του πληθυσμιακού ελέγχου σε έγκυες 35-37 εβδομάδων.

Ως θεραπεία στις Η.Π.Α. προτείνεται **i.v πενικιλίνη** ή αμπικιλίνη με προτιμότερη την πρώτη τουλάχιστον 4 ώρες πριν τον τοκετό και σε αλλεργίας στις πενικιλίνη χρήση κεφαζολίνης, κλινδαμυκίνης, ερυθρομυκίνης, βανκομυκίνης.

ΜΗΤΕΡΑ – Κλινική εικόνα

Στις εγκύους μπορεί να προκαλέσει:

ασυμπτωματική βακτηριουρία
λοίμωξη του ουροποιητικού
χοριοαμνιονίτιδα

Χοριοαμνιονίτιδα: εκδηλώνεται με πυρετό, ευαισθησία στη μήτρα, ταχυκαρδία στη μητέρα και το έμβρυο, πυώδες αμνιακό υγρό και λευκοκυττάρωση της μητέρας.

Κατά τη λοχεία μπορεί να προκαλέσει:

ενδομητρίτιδα το 1ο 48ωρο μετά τον τοκετό
πνευμονία
επιλόχεια σήψη
βακτηραιμία χωρίς εστία
Σπανίως: μηνιγγίτιδα ή ενδοκαρδίτιδα

Επιπλοκές: αυτόματη αποβολή του εμβρύου ή ενδομήτριος θάνατος, προωρότητα, χαμηλό βάρος γέννησης του νεογνού και πρώιμη νεογνική λοίμωξη.

ΜΗΤΕΡΑ – Διάγνωση

Λοίμωξη της εγκύου:

Απομόνωση του GBS από το αίμα, το ΕΝΥ ή άλλες στείρες περιοχές.

Διάγνωση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας από GBS στη διάρκεια της κύησης: σχετίζεται με **αυξημένο κίνδυνο** εμφάνισης χοριοαμνιονίτιδας και ενδομητρίτιδας, καθότι αποτελεί δείκτη σοβαρού αποικισμού του ουρογεννητικού συστήματος.

Βασίζεται στην ανεύρεση **GBS $\geq 10^4$ cfu/ml** σε καλλιέργεια ούρων στα πλαίσια του παρακλινικού ελέγχου κατά τη διάρκεια της προγεννητικής παρακολούθησης.

Διάγνωση ουρολοίμωξης: με βάση τη θετική καλλιέργεια ούρων σε συνδυασμό με συμβατή κλινική εικόνα και πυουρία.

Χοριοαμνιονίτιδα: διαγιγνώσκεται με απομόνωση GBS από τον πλακούντα, το αμνιακό υγρό ή το έμβρυο σε περίπτωση απώλειας της κύησης.

ΜΗΤΕΡΑ – Διάγνωση

Αποικισμός της εγκύου:

Η έγκαιρη ανίχνευση των GBS παίζει το σπουδαιότερο ρόλο στην πρόληψη της EOD στα νεογνά.

Το Κέντρο Ελέγχου των Νόσων (Centers for Disease Control, CDC) το 2010, συστήνει τη λήψη κοιλιακού και ορθικού επιχρίσματος για καλλιέργεια σε εκλεκτικό θρεπτικό ζωμό, σε όλες τις εγκύους κατά τη διάρκεια της 35ης-37ης εβδομάδας, εκτός:

- α) γυναίκες με βακτηριουρία από GBS στην παρούσα κύηση και
 - β) γυναίκες με νεογνό με διεισδυτική νόσο GBS σε προηγούμενη κύηση.
- (Οι έγκυες και των δύο ως άνω κατηγοριών θα λάβουν ούτως η άλλως περιγεννητική ΧΠ λόγω του αυξημένου κινδύνου για νεογνική EOD).

Θετική καλλιέργεια ούρων: **GBS $\geq 10^4$ cfu/ml**

Επιπλέον, προτείνεται η χρήση προ του τοκετού **μοριακών μεθόδων** (PCR) σε κοιλικό-ορθικό επίχρισμα, συμπληρωματικά με τις καλλιέργειες, για την ταχύτερη διάγνωση GBS αποικισμού στις επίτοκες με άγνωστο προφίλ GBS αποικισμού και χωρίς παράγοντες κινδύνου για πρώιμη νεογνική νόσο.

ΜΗΤΕΡΑ – Θεραπεία

Θεραπεία λοίμωξης της εγκύου:

Θεραπεία εκλογής: πενικιλίνη G, καθώς οι GBS είναι ευαίσθητοι σε όλες τις β-λακτάμες και τα γλυκοπεπτίδια.

Ασυμπτωματική βακτηριουρία: συστήνεται θεραπεία λόγω της αυξημένης νεογνικής θνησιμότητας, προωρότητας, γέννησης ελλιποβαρών νεογνών, και πυελονεφρίτιδας της εγκύου με σοβαρή πρόγνωση για μητέρα και κύημα.

1^{ης} επιλογής θεραπεία: **πενικιλίνη** ή αμπικιλίνη ή κεφαλεξίνη για 3-7 ημέρες, ενώ σε σοβαρή αλλεργία στην πενικιλίνη: κλινδαμυκίνη.

Λοίμωξη ανώτερου ουροποιητικού: χορήγηση πενικιλίνης G για 10 ημέρες.

Χοριοαμνιονίτιδα/ενδομητρίτιδα: αντιμικροβιακά ευρέως φάσματος και για αναερόβια μικρόβια (αμπικιλίνη + κλινδαμυκίνη+ γενταμυκίνη ή κεφοξιτίνη).

Αρχόμενη σήψη: καρβαπενέμη ± βανκομυκίνη.

ΜΗΤΕΡΑ – Θεραπεία

Αντιμετώπιση αποικισμού της εγκύου:

Έγκαιρη ανίχνευση και περιγεννητική ΧΠ => μείωση της πρώιμης νόσου στο νεογνό κατά 80% τα τελευταία 20 χρόνια.

Στην Ευρώπη υπάρχουν δύο προσεγγίσεις για την πρόληψη της GBS EOD μέσω χορήγησης περιγεννητικής ΧΠ στην μητέρα.

1η προσέγγιση:

Λαμβάνει υπόψη: παράγοντες κινδύνου εμφάνισης πρώιμης νόσου στα νεογνά

Συνιστά: χορήγηση περιγεννητικής ΧΠ μόνο στις επίτοκες με παράγοντες κινδύνου (risk based strategy).

2η προσέγγιση:

Σύμφωνα και με τις αναθεωρημένες οδηγίες του CDC.

Συνιστά: έλεγχο αποικισμού σε όλες τις εγκύους σε ΗΚ 35-37 εβδ και χορήγηση περιγεννητικής ΧΠ σε όλες τις αποικισμένες επίτοκες (screening-based strategy).

ΜΗΤΕΡΑ – Θεραπεία

Αντιμετώπιση αποικισμού της εγκύου:

Επιπλέον, περιγεννητική ΧΠ χορηγείται εάν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για EOD στο νεογνό ανεξαρτήτως καλλιέργειας.

Παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο για λοίμωξη του νεογνού:

- Πρόωρος τοκετός (ΗΚ<37 w)
- Πρόωρη ή παρατεταμένη ρήξη των υμένων (≥ 18 ώρες)
- Πυρετός της μητέρας κατά τον τοκετό ($\theta \geq 38^\circ \text{C}$)
- Βακτηριουρία
- Προηγούμενος τοκετός νεογνού με GBS λοίμωξη

Οι από του στόματος αντι-μικροβιακοί παράγοντες δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία εγκύων αποικισμένων με GBS προγεννητικά, εκτός αν υπάρχει λοίμωξη του ουροποιητικού από GBS. Κι αυτό γιατί τέτοια θεραπεία δεν είναι αποτελεσματική στην εξάλειψη της μικροβιοφορείας ούτε στην πρόληψη της νεογνικής νόσου.

ΜΗΤΕΡΑ – Θεραπεία

Αντιμετώπιση αποικισμού της εγκύου:

Οι GBS αποικισμένες γυναίκες με προγραμματισμένη ΚΤ πριν τη ρήξη των μεμβρανών και την έναρξη τοκετού δεν πρέπει να λαμβάνουν περιγεννητική ΧΠ ως ρουτίνα.

Η χορήγηση πενικιλίνης ή εναλλακτικά αμπικιλίνης από την έναρξη των ωδίνων μέχρι τον τοκετό θεωρείται ως θεραπεία 1^{ης} επιλογής, καθότι οι παράγοντες αυτοί επιτυγχάνουν την επιθυμητή συγκέντρωση στην εμβρυική κυκλοφορία και στο αμνιακό υγρό.

Αναποτελεσματική θεωρείται η περιγεννητική ΧΠ όταν η προτεινόμενη θεραπεία χορηγήθηκε στην επίτοκο για διάστημα < 4 ωρών πριν τον τοκετό.

ΝΕΟΓΝΟ – Κλινική εικόνα

Η νόσος από GBS στα νεογνά διακρίνεται με βάση την χρονολογική ηλικία κατά την έναρξή της σε πρώιμης (**EOD**) και όψιμης έναρξης νόσο (**LOD**).

Η EOD εκδηλώνεται από τη γέννηση μέχρι την 6^η ημέρα ζωής (συνήθως εντός 12-24 ωρών από τη γέννηση), ενώ η LOD από την 7^η ημέρα μέχρι τον 3^ο μήνα ζωής (συνήθως 3^η-4^η εβδομάδα ζωής).

Πολύ καθυστερημένης έναρξης GBS λοίμωξη παρουσιάζεται σπανίως σε βρέφη > 3 μηνών με ιστορικό προωρότητας (HK < 28 εβδ) ή ανοσοανεπάρκειας.

ΝΕΟΓΝΟ – Κλινική εικόνα

Πρώιμη νεογνική νόσος

- Ο χρόνος επώασης στην EOD: **<7 ημέρες.**
- **Κάθετη μετάδοση** συνήθως κατά τη δίοδο του νεογνού από τον αποικισμένο γεννητικό σωλήνα της μητέρας.
- Μπορεί να μεταδοθεί μετά την έναρξη του τοκετού και τη ρήξη των αμνιακών μεμβρανών εάν υπάρχει **χοριοαμνιονίτιδα**: μετά από εισρόφηση αμνιακού υγρού προκαλείται στο νεογνό πνευμονία, είσοδος του παθογόνου στα επιθηλιακά κύτταρα του αναπνευστικού και στη συνέχεια βακτηριαιμία.
- Η πρώιμης έναρξης νόσου οφείλεται συνήθως στον ορότυπο II (και λιγότερο στους III, Ia, V), εκδηλώνεται στο μεγαλύτερο ποσοστό ως σηψαιμία, και λιγότερο ως πνευμονία και μηνιγγίτιδα.
- Θνητότητα: αγγίζει το **15%.**

Πρώιμη νεογνική σηψαιμία: λήθαργος ή ευερεθιστότητας, αναπνευστική δυσχέρεια, ταχύπνοια (αναπνοές>60/min), πυρετός ή υποθερμία και υπόταση.

ΝΕΟΓΝΟ – Κλινική εικόνα

Πρώιμη νεογνική νόσος

Στο 10% της EOD τα νεογνά εμφανίζουν πνευμονία με συμβατή ακτινολογική εικόνα που θυμίζει συχνά νόσο υαλίνης μεμβράνης και ταχύπνοια, γογγυσμό, υποξία και εμμένουσα πνευμονική νεογνική υπέρταση. Συχνά συνυπάρχει πλευριτική συλλογή. Στο 7%, η EOD εκδηλώνεται ως μηνιγγίτιδα με μη-ειδικά συμπτώματα (ταχύπνοια, γογγυσμός).

Παράγοντες κινδύνου για πρώιμη νεογνική νόσο στα νεογνά είναι:

- προωρότητα (ΗΚ<37 w)
- παρατεταμένη ρήξη μεμβρανών (PROM) ≥ 18 ώρες
- Χοριοαμνιονίτιδα
- εμφάνιση πυρετού στη μητέρα κατά τον τοκετό ($\theta \geq 38^\circ \text{C}$)
- βακτηριουρία από GBS ($> 10^4$ cfu/ml) στη διάρκεια της κύησης
- σοβαρή μικροβιοφορεία με υψηλό μικροβιακό φορτίο
- μικρή ηλικία μητέρας
- μαύρη φυλή
- προηγούμενος τοκετός με νεογνική νόσο από GBS
- χαμηλή συγκέντρωση ειδικών αντισωμάτων κατά του συγκεκριμένου οροτύπου GBS στον ορό της μητέρας.

ΝΕΟΓΝΟ – Κλινική εικόνα

Όψιμη νεογνική νόσος (LOD)

Περίοδος επώασης: άγνωστη

Μετάδοση: οριζόντια από τα χέρια του προσωπικού στο μαιευτήριο ή στην κοινότητα από υγιή αποικισμένα άτομα του οικογενειακού περιβάλλοντος –συνηθέστερα από τη μητέρα.

Προκαλείται συνήθως από τον ορότυπο III και εκδηλώνεται περισσότερο ως βακτηριαιμία ή μηνιγγίτιδα και σπανιότερα ως άλλη εντοπισμένη λοίμωξη.

Θνητότητα: **6%**

ΝΕΟΓΝΟ – Κλινική εικόνα

Όψιμη νεογνική νόσος (LOD)

Σε ποσοστό 65% η νόσος εκδηλώνεται ως μικροβιαμία χωρίς εστία με μη ειδικά συμπτώματα (πυρετός, ευερεθιστότητα, λήθαργος, μειωμένη σίτιση, ταχύπνοια, γογγυσμός, άπνοια).

Περίπου 1:4 νεογνά με LOD εμφανίζουν λοίμωξη ΚΝΣ με κακή πρόγνωση και μόνιμες νευρολογικές βλάβες στο **25-50%** των πασχόντων.

Λιγότερο συχνές εκδηλώσεις: λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων, χωρίς την εμφάνιση πυρετού, ενώ υπάρχει συνοδός βακτηριαμία στο 50% των περιπτώσεων, αλλά και η κυτταρίτιδα-λεμφαδενίτιδα με συνοδό μικροβιαμία και μηνιγγίτιδα στο 1/3 και 1/4 των περιπτώσεων αντίστοιχα.

Σπάνιες εκδηλώσεις: ενδοκαρδίτιδα, μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα, πυελονεφρίτιδα, ενδοφθαλμίτιδα και εγκεφαλικό απόστημα.

ΝΕΟΓΝΟ – Διάγνωση

Βάσει κλινικής εικόνας του νεογνού σε συνδυασμό με ευρήματα από τον παρακλινικό έλεγχο όπως λευκοπενία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, και άωρα/ολικά πολυμορφοπύρρηνα $\geq 0,3$.

Πέραν της γενικής αίματος πρέπει να γίνει καλλιέργεια αίματος, Α/α θώρακος (όταν υπάρχουν σημεία από το αναπνευστικό) και ΟΝΠ.

Η ανεύρεση gram+ κόκκων σε φυσιολογικά στείρα σωματικά υγρά αποτελεί πιθανό στοιχείο λοίμωξης.

Οι καλλιέργειες είναι απαραίτητες για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.

Οροτυπική ταυτοποίηση γίνεται μόνο σε ορισμένα εργαστήρια ενώ οι δοκιμασίες ταχείας ανίχνευσης αντιγόνου GBS στα σωματικά υγρά εκτός από το ΕΝΥ, δε συστήνονται λόγω χαμηλής ειδικότητας.

ΝΕΟΓΝΟ – Διάγνωση

Σε περίπτωση GBS μηνιγγίτιδας ορισμένοι ειδικοί προτείνουν να γίνεται 2^η ΟΝΠ σε 24-48 ώρες για την επιβεβαίωση της αποστείρωσης του ΕΝΥ.

Πάντα γίνεται επανάληψη της ΟΝΠ και απεικονιστικός έλεγχος του ΚΝΣ εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση στη θεραπεία, εμμένουν οι νευρολογικές διαταραχές ή υπάρχουν εστιακά νευρολογικά ελλείμματα.

Απεικονιστικός έλεγχος με **MRI**, και παρακέντηση της άρθρωσης για καλ/εια αρθρικού υγρού γίνεται σε υποψία λοίμωξης οστών-αρθρώσεων.

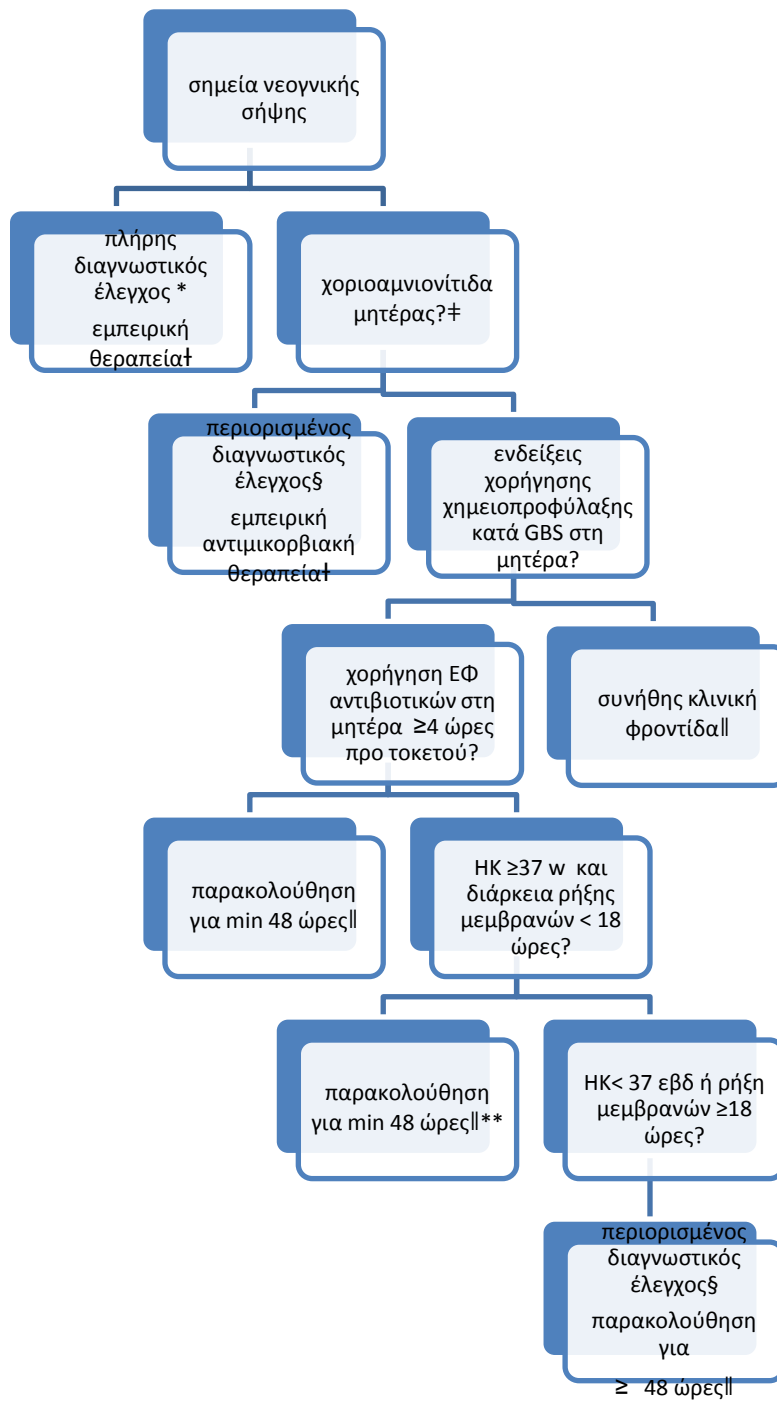
Καλλιέργεια ούρων συστήνεται να γίνεται σε βρέφη > 6 ημ (LOD), ενώ όταν διαγιγνώσκεται GBS νόσος σε βρέφη > 6 μηνών είναι απαραίτητος ο έλεγχος για πρωτοπαθή ανοσοανεπάρκεια και HIV λοίμωξη.

ΝΕΟΓΝΟ – Θεραπεία

Μια προσέγγιση για την εμπειρική θεραπεία νεογνών από μητέρες που λαμβάνουν ΧΠ για την πρόληψη της EOD παρουσιάζεται παρακάτω.

Ο συγκεκριμένος αλγόριθμος πρέπει να εφαρμόζεται σε όλα τα νεογνά.

Η απόφαση όμως για θεραπεία λαμβάνεται συνεκτιμώντας την κλινική εικόνα του νεογνού σε συνδυασμό με τα ευρήματα από τον παρακλινικό έλεγχο, το μαιευτικό ιστορικό της μητέρας και τυχόν παράγοντες κινδύνου για EOD.



ΝΕΟΓΝΟ – Θεραπεία

Σε περίπτωση σηψαιμίας στο νεογνό: έναρξη εμπειρικής θεραπείας με i.v αμπικιλίνη και αμινογλυκοσίδη ανεξαρτήτως αποικισμού της μητέρας, και λαμβάνοντας υπόψη τα ανθεκτικά στελέχη του νοσοκομείου.

Με την απόμείωση GBS στην καλ/εια μπορεί να γίνει αλλαγή του σχήματος σε πενικιλίνη G σε δόση 200.000IU/kg/ημ.

Η διάρκεια αγωγής είναι 10 ημέρες σε μικροβαιμία και παρατεταμένη σε άλλες λοιμώξεις (14-21 ημέρες στην αρθρίτιδα, 21-28 ημ σε οστεομυελίτιδα, ενώ σε GBS μηνιγγίτιδα χορηγείται πενικιλίνη σε υψηλή δόση (250.000-450.000 IU/kg/ημ) για 14-21 ημ.

Μονοθεραπεία με αμπικιλίνη: 200-300 mg/kg /ημ για μηνιγγίτιδα.

Επιδημία από στελέχη GBS στο νοσοκομείο:

- Ομαδοποίηση (cohorting) των άρρωστων και αποικισμένων νεογνών &
- Εφαρμογή οδηγιών επαφής –υγιεινή των χεριών για τον περιορισμό της οριζόντιας μετάδοσης κατά τη νοσηλεία.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Τα βρέφη μπορούν να παραμείνουν αποικισμένα για αρκετούς μήνες μετά τη γέννηση και τη λήψη θεραπείας για συστηματική λοίμωξη.

Οι καλλιέργειες ρουτίνας για παρακολούθηση της πορείας του αποικισμού δεν συστήνονται.

Η υποτροπιάζουσα GBS νόσος αφορά ένα εκτιμώμενο ποσοστό 1-3% των κατάλληλα θεραπευμένων παιδιών.

Είναι σαφές ότι ο Στρεπτόκοκκος Ομάδας Β, ένα τόσο κοινό μικρόβιο, μπορεί να προκαλέσει σοβαρότατες λοιμώξεις που όμως σήμερα μπορούν να προληφθούν.

Ευχαριστώ



Μονεμβασιά: Το «πέτρινο καράβι» του Γιάννη Ρίτσου