

# Streptococcus agalactiae jako původce opakovaných sepsí u imunokompetentního kojence

MUDr. Radka Drápalová<sup>1</sup>, MUDr. Eva Klásková<sup>2</sup>, MUDr. Pavla Fabulová<sup>2</sup>, prof. MUDr. František Kopřiva, Ph.D.<sup>2</sup>, prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dětská klinika FN Olomouc

<sup>2</sup>Dětská klinika LF UP a FN Olomouc

Novorozenecké a kojenecké sepse jsou jedním z obávaných problémů v neonatologii a v pediatrii. V článku je pojednáno o nejčastějším etiologickém agens novorozeneckých sepsí, kterým je *Streptococcus agalactiae*, streptokok skupiny B (GBS). Je uvedena kazuistika kojence s opakovanými septickými stavy zapříčiněnými GBS. V diskuzi jsou uvedeny patogenetické mechanismy opakovaných GBS invazivních infekcí a možnosti profylaktického podání antibiotik po vyléčení streptokokové sepse.

**Klíčová slova:** novorozenecká sepe, *Streptococcus agalactiae* (GBS), GBS pozitivita matek.

## *Streptococcus agalactiae as a cause of recurrent septicemia in an immuno-competent infant*

Neonatal and infantile sepsis are the most redoubtable problems in neonatology and pediatrics. In this article we discuss the most frequent cause of neonatal sepsis, which is *Streptococcus agalactiae*, group B streptococcus (GBS). We present a case report of an infant with recurrent sepsis caused by GBS. In the discussion we mention the pathogenetic mechanisms of recurrent GBS invasive infections and possible prophylactic follow-up antibiotic treatment.

**Key words:** neonatal sepsis, *Streptococcus agalactiae* (GBS), GBS-positive mothers.

Pediatr. praxi 2014; 15(2): 86–88

## Úvod

*Streptococcus agalactiae*, streptokok skupiny B (GBS), je nejdůležitějším patogenem způsobujícím invazivní novorozenecké a kojenecké infekce ve vyspělých zemích (1). GBS infekce se dělí dle stáří dítěte na časnou (0.–7. den života novorozence) a pozdní (7.–90. den života dítěte). Většina infekcí se manifestuje jako časná infekce. Více než 80 % časných infekcí probíhá pod obrazem sepse, méně častou klinickou manifestací je pneumonie nebo meningitida. Časná infekce je spojena s vertikálním přenosem při porodu z kolonizované matky. Kolonizace kmenem *Streptococcus agalactiae* v urogenitálním a gastrointestinálním traktu je pozitivní u 15–40 % gravidních. Zavedení rutinního screeningu u těhotných a intrapartální antibiotická profylaxe vedla k výraznému snížení incidence časných novorozeneckých infekcí (2).

Pozdní infekce je méně častá. Patogeneze pozdních GBS infekcí není tak dobře popsána jako u infekcí časných. Předpokládá se jak vertikální přenos během porodu s pozdní manifestací, tak horizontální přenos od kolonizovaných osob pečujících o dítě. Možným vektorem přenosu může být mateřské mléko (2, 3). Pozdní GBS infekce se manifestuje v 60 % jako sepe, v 30 % pak jako meningitida. Může se také prezentovat jako pneumonie,

septická artritida, osteomyelitida, endokarditida, myokarditida, perikarditida či pyelonfritida (2).

Riziko rekurence GBS infekce u dětí s časnou či pozdní streptokokovou infekcí je nízké, její incidence je udávána 0,5–6 % (2, 4). Většina případů opakovaných infekcí bývá dávana do souvislosti s infikovaným mateřským mlékem nebo reinvazí patogenu při perzistující slizniční kolonizaci. Predisponujícími faktory jsou nezralost, imunodeficiencie, inadékvátní antibiotická terapie, vyšší virulence bakteriálního kmene (4).

Kazuistika popisuje případ kojence se třemi atakami sepse. První septický stav proběhl jako časná sepe novorozence, v hemokultuře byl zachycen *Staphylococcus hemolyticus*. Zbylé dva septické stavy s etiologií GBS se manifestovaly v časném kojeneckém věku.

## Kazuistika

Chlapec se narodil ve spádové nemocnici po nekomplikovaném průběhu těhotenství ve 41. + 1. týdnu gravidity, vaginálně. Porod byl ukončen forcepsem pro hrozící hypoxii plodu. Bylo porozeno vitální dítě s porodní hmotností 2830 g, délkou 48 cm. Apgarové skóre bylo 9, 10, 10 bodů. V těhotenství byl u matky ve výtěru z pochvy zachycen GBS, během porodu nebyl dodržen doporučený postup intrapartální antibiotické profylaxe. Matce byla podána pouze jednorázová intravenózní

dávka penicilinu G (5 mil. jednotek). Druhý den po porodu bylo dítě spavé, líně pilo, klinicky se jevílo bledé až proědlé. V laboratorních výsledcích byla pozorována mírná elevace CRP 25,05 mg/l (0–0,5 mg/l), leukocytů  $21,2 \times 10^9/l$  ( $5–19,5 \times 10^9/l$ ). Byla zahájena parenterální léčba ampicilinem se sulbaktamem (ko-ampicilin) v monoterapii, 150 mg/kg/den ve třech denních dávkách. V hemokultuře byl kultivačně zachycen *Staphylococcus hemolyticus* s dobrou citlivostí na podávané antibiotikum (ATB). Při této terapii došlo k rychlému zlepšení klinického stavu, v laboratorních nálezech byl patrný pokles CRP na konečnou hodnotu 1,97 mg/l (0–0,5 mg/l). Ko-ampicilin byl podáván celkem 7 dní, od třetího dne perorálně 30 mg/kg/den ve dvou denních dávkách. Chlapec byl propuštěn 7. poporodní den, v dobrém klinickém stavu, plně kojen, prospívající.

Po propuštění bylo dítě zcela bez potíží. V 8 týdnech věku se dostalo do spádové nemocnice pro neklid a neztišitelný pláč. Při přijetí byla rektálně naměřena teplota 39,1 °C. CRP bylo 1,54 mg/l (0–0,5 mg/l), IL-6 1 000 ng/l (1,5–7 ng/l), leukocyty  $9,57 \times 10^9/l$  ( $5–19,5 \times 10^9/l$ ). Vzhledem ke klinickému stavu bylo dítě přeloženo na vyšší pracoviště. Bezprostředně po přijetí byla provedena lumbální punkce. Dítě bylo iniciálně zajištěno parenterální dvojkombinací ATB (ceftriaxonem 80 mg/kg/den

a gentamicinem 5 mg/kg/den). Vyšetření mozkomíšního moku neuroinfekci neprokázalo. Kultivační vyšetření moči bylo negativní, sonografické vyšetření mozku a břicha bylo bez patologického nálezu, echokardiografické vyšetření srdce neprokázalo endokarditidu. V hemokultuře odebrané ve spádové nemocnici byl hlášen pozitivní záchyt GBS s dobrou citlivostí především na ampicilin, penicilin a cefalosporiny I. generace. Při zvolené terapii došlo k rychlému zlepšení klinického stavu, poklesu parametrů bakteriálního zánětu, kontrolní hemokultivace byla negativní. Gentamicin byl podáván parenterálně po dobu 5 dní, ceftriaxon celkem 10 dní.

Sedmý den od propuštění rodiče přišli s dítětem do spádové nemocnice pro obdobné symptomy jako při druhé epizodě sepse, a to nezvyklý pláč, spavost, unavenost. Teplota při přijetí byla rektálně 38,7 °C. Ve vstupních laboratorních výsledcích odebraných ve spádové nemocnici byla opět elevace IL-6 na 1 000 ng/l (1,5–7 ng/l), CRP 0,57 mg/l (0–0,5 mg/l). Dítě bylo přeloženo na vyšší pracoviště. Vzhledem k etiologii předchozí sepse a dobré citlivosti na ATB penicilinové řady byl nasazen intravenózní amoxicilin s kyselinou klavulanovou (50 mg/kg/den ve dvou denních dávkách). Z hemokultury byl opět hlášen kmen GBS s dobrou citlivostí na podávané ATB. Při hledání možného zdroje rekurence sepse bylo provedeno sonografické vyšetření mozku a ledvin, obojí bez patologického nálezu. Na rentgenovém snímku hrudníku nebyla nalezena zánětlivá infiltrace, klouby byly intaktní bez projevů artritidy, echokardiografické vyšetření bez známek endokarditidy. Moč byla kultivačně negativní. V průběhu hospitalizace byly provedeny výtěry z nosohltanu k vyloučení kolonizace, které byly opakovaně negativní. Dítě mělo normální hladiny všech tříd imunoglobulinů i podtříd IgG. Vyšetření zaměřené na buněčnou imunitu bylo ve fyziologických mezích. Chlapec byl od 3. dne léčby afebrilní, v klinicky dobrém stavu, na plném perorálním příjmu. V laboratoři byl pozorován postupný pokles parametrů bakteriálního zánětu. Parenterální terapie amoxicilinem s kyselinou klavulanovou (ko-amoxicilin) byla ponechána v dané dávce 14 dní. Po propuštění jsme doporučili na měsíc profylakticky penicilin V (50 tisíc IU/kg/den).

Matce, jako možnému zdroji infekce, byl proveden výtěr z nosohltanu s negativním nálezem. Opakovaně bylo odebráno mateřské mléko na kultivaci, kojení matka nepřerušila.

GBS nebyl kultivačně potvrzen ani v jednom z odebraných vzorků. Ve výtěru z pochvy byla u matky prokázána přetrvávající pozitivita GBS, v moči byl nález signifikantní bakteriurie stejným patogenem. Po dohodě s gynekology byla matka přeléčena perorální formou ko-amoxicilinu na 10 dní (2 g/den ve dvou denních dávkách). V případě přetrvávající kolonizace bylo zvažováno podání autovakcíny. Rovněž otci a babičce dítěte, kteří byli v blízkém kontaktu s pacientem, byly praktickým lékařem provedeny stěry z nosohltanu k vyloučení GBS kolonizace s negativním výsledkem.

Za tři týdny během kontrolního ambulantního vyšetření při stávající antibiotické profylaktické léčbě bylo dítě v klinicky dobrém stavu, bez známek infekce, prospívající. Byly odebrány stěry z nosohltanu, ucha, okolí pupku k opětovnému vyloučení GBS kolonizace. Všechny byly s negativním nálezem. Při vyšetření matky po 10denní terapii ko-amoxicilinem nebyl kultivačně GBS prokázán ve výtěru z pochvy ani v moči. Další kontrola dítěte proběhla s odstupem týdne po ukončení profylaxe. Bylo provedeno kontrolní laboratorní vyšetření (krevní obraz, diferenciální rozpočet leukocytů, CRP, ASLO), výsledky byly v mezích normy. Dítě zůstává dispenzarizováno v odborné imunologické ambulanci na našem pracovišti.

## Diskuze

Opakované infekce dětí v novorozeneckém a časném kojeneckém věku kmenem GBS nejsou časté, incidence se uvádí v rozmezí 0,5–6 % (2, 4). Patogeneze se zdá být multifaktoriální. Známým faktem je, že po invazivních infekcích GBS může přetrvávat kolonizace dětí, a to především na sliznicích nazofaryngu, gastrointestinálního traktu a kůže. Reinvaze bakterií z kolonizovaných míst je nejčastěji zmiňovanou příčinou při opakovaných GBS infekcích (2, 4, 5). Rizikovými faktory jsou prematurita, poškození slizničních povrchů, vysoká bakteriální virulence, nezralost nebo nedostatečná funkce imunitního systému (2, 4).

V novorozeneckém a časném kojeneckém věku je protilátková imunita z velké části závislá na transplacentárně přenesených protilátkách od matky. Opakovaně byla diskutována role mateřských GBS specifických protilátek v patogenezi invazivních infekcí. Právě nedostatečnost tvorby těchto protilátek u matky může být důležitým predisponujícím faktorem vzniku infekce u dítěte. Tyto ženy bývají kolonizovány GBS a jsou náchylnější k opakované kolonizaci i po její eradika-

ci (2, 5). V této souvislosti se nabízí otázka možnosti adjuvantního podání intravenózních imunoglobulinů (IVIG) spolu s ATB v terapii časných a pozdních novorozeneckých infekcí. Ve dvou dostupných kazuistikách byly empiricky jednorázově IVIG podány i přes jejich normální či jen lehce sníženou hladinu. Autoři přikládali podání IVIG význam (5, 6). Metaanalýza z roku 2013, zkoumající vliv adjuvantního podání IVIG u invazivních bakteriálních infekcí u novorozenců a kojenců, však neprokázala, že by jejich podání vedlo k lepším výsledkům terapie. Podání IVIG u invazivních GBS infekcí nelze tedy rutinně doporučit (2).

Dalším možným patogenetickým mechanismem při opakujících se GBS invazivních infekcích je reinfekce od zevního zdroje. Tímto zdrojem jsou především osoby pečující o dítě, nejčastěji matka. GBS je častý mikrob osídlující urogenitální i gastrointestinální trakt dospělých mužů a žen. Tento kmen může být také izolován z oblasti nazofaryngu či kůže (7). Četnost této kolonizace je udávána velmi variabilně. Poměrně překvapivé výsledky v tomto směru přinesla studie, která kolonizaci gastrointestinálního a urogenitálního traktu zkoumala v populaci mladých vysokoškolských studentů. Pozitivní kolonizace byla prokázána u 31 % mužů a 34 % žen (1). Na tuto skutečnost je třeba u GBS infekcí myslet, při nejasném zdroji infekce vyšetřit i všechny blízké kontakty dítěte. Důležitým vektorem přenosu může být infikované mateřské mléko, tento způsob přenosu byl opakovaně popsán (3, 4, 6). Jedna z hypotéz předpokládá, že z primárně kolonizované sliznice novorozence nebo kojence dojde při kojení k přenosu bakterií do mateřských mlékovodů. Následně dochází k pomnožení bakterie a k přenosu na dítě během kojení, čímž vzniká začarovaný kruh (3, 8). Byl však popsán i případ dítěte, u kterého došlo k infikování mateřským mlékem, přestože bylo krmení pouze nazogastričnou sondou (3). Matky jsou ve většině případů asymptomatické, bez projevů mastitidy. Na tuto možnost přenosu infekce by se u kojenných dětí nemělo zapomínat. Kojení by se mělo přerušit až do negativních výsledků kultivace (3). U našeho pacienta nejsme z dostupných výsledků jednoznačně schopni určit patogenetický mechanismus vzniku ani jednoho ze septických stavů. Novorozenecká sepse byla ve spádové nemocnici uzavřena jako sepse stafylokokové etiologie, vzhledem k nálezu *Staphylococcus haemolyticus* v hemokultivaci. Tento patogen však není typickým původcem novorozeneckých sepsí. Je otázkou, zdá se nemohlo jednat pouze o kontaminaci při odběru hemokultury. Vzhledem

k GBS pozitivitě matky a nedodržení doporučeného postupu intrapartální ATB profylaxe nelze vyloučit, že GBS byl neprokázaným patogenem již při první sepsi. U druhého septického stavu v osmi týdnech věku dítěte byl GBS kulturačně potvrzen. Nejpravděpodobnějším zdrojem infekce byla dítěti jeho GBS pozitivní matka, přesný způsob přenosu nejsme schopni určit. K poslednímu septickému stavu došlo pouze s týdenním odstupem po ukončení antibiotické terapie. Takto krátká doba mezi jednotlivými septickými stavy byla u GBS infekcí popsána opakovaně (3, 4, 5). Tyto případy byly spojovány s perzistující slizniční kolonizací nebo s infikovaným mateřským mlékem.

Je-li důležitým patogenetickým momentem u opakovaných GBS invazivních infekcí perzistující mukokutánní kolonizace, pak se nabízí otázka eradikace patogenu. Nejvíce pozornosti bylo v minulosti v této oblasti věnováno rifampicinu (4, 6, 8, 10). Účinnost rifampicinu v eradikaci kolonizace byla prokázána na krysích modelech (11). Přesto studie, která zkoumala vliv rifampicinu na eradikaci GBS kolonizace u dětí a jejich matek, přinesla rozporuplné výsledky (9). Rifampicin nelze tedy v eradikaci GBS doporučit. Z dalších ATB byly v publikovaných kazuistikách použity penicilin, amoxicilin či cefalexin v různém dávkování a délce terapie (3, 4, 5). Žádný z těchto postupů nelze brát jako obecné doporučení. V našem případě jsme se inspirovali prací Shody T a spol. (5) a profylakticky jsme podali V-penicilin sirup v dávce 50 000 I.U./kg/den po dobu 4 týdnů.

Důležitým tématem k diskuzi je také terapie GBS pozitivních matek v poporodním období. Současná doporučení, založená na screeningu těhotných v 35. až 37. t.g. a následném intrapartálním podání ATB matkám s pozitivní kulturou,

výrazně snížila incidenci časných infekcí. Matky zůstávají ve většině případů kolonizovány a mohou být nadále zdrojem infekce pro své děti (2). Plošná léčba matek s přetrvávající GBS pozitivitou však není indikována. Je to hned z několika důvodů. Riziko horizontálního přenosu není vysoké. Incidence pozdních infekcí je malá, udává se 0,4 případů na 1 000 narozených dětí (2). Léčba všech matek by s velkou pravděpodobností vedla k nárůstu bakteriální rezistence. Jsou však případy, kdy je antibiotická terapie plně indikována (3, 4, 6), stejně tak i v naší kazuistice. Ve fázi vývoje jsou nyní GBS vakcíny, které by v budoucnu mohly najít své místo v prevenci novorozeneckých a časných kojených sepsí. Výzkum vakcín vychází z již zmínovaného faktu, že ženy kolonizované kmenem *Streptococcus agalactiae* nemají dostatečné hladiny GBS specifických protilátek a tento nedostatek představuje důležitý predisponující faktor vzniku infekce u dítěte. Právě vývoj vakcín, jejichž podání by přispělo k nárůstu titru protilátek u matek, by mohl být velmi účinnou možností prevence (12).

### Závěr

Patogeneze rekurentních GBS invazivních infekcí není zcela objasněna. Stejně tak doposud neexistují jednoznačná doporučení v diagnostice, léčbě ani profylaxi. Přístupy k pacientům jsou spíše empirické, často inspirované pouze jednotlivými kazuistikami. Určitě se jedná o oblast, která si zaslouží pozornost a další podrobnější studie. Opomíjenou skutečností je, že matky mohou být zdrojem infekce pro dítě i v poporodním období. Důležitým vektorem přenosu může být infikované mateřské mléko. U všech kojených dětí s GBS infekcí by mělo být mléko kulturačně vyšetřeno a do negativních výsledků kultivace kojení přechodně pozastaveno.

### Literatura

1. Berner R. Group B streptococci during pregnancy and infancy. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15(3): 307–313.
2. Puopolo KM. Group B streptococcal infection in neonates and young infants. [www.uptodate.com/this-topic-last-updated: X 10, 2013](http://www.uptodate.com/this-topic-last-updated: X 10, 2013).
3. 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.
4. Soukka H, Rantakokko-Jalava K, Vähäkuopus S, Ruuskanen O. Three distinct episodes of GBS septicemia in a healthy newborn during the first month of life. *Eur J Pediatr* 2010; 169(10): 1275–1277.
5. Shoda T, Miyagi N, Shirai K, Furushima W, et al. Double recurrence of group B streptococcus bacteremia in an immunocompetent infant. *Pediatr Int* 2012; 54(5): 701–703.
6. Atkins JT, Heresi GP, Coque TM, Baker CJ. Recurrent group B streptococcal disease in infants: Who should receive rifampin? *J Pediatr* 1998; 132(3): 537–539.
7. Barshak MB, Madoff LC. Group B streptococcal infections in nonpregnant adults. [www.uptodate.com/this-topic-last-updated: VI 19, 2013](http://www.uptodate.com/this-topic-last-updated: VI 19, 2013).
8. Green PA, Singh KV, Murray BE, Baker CJ. Recurrent group B streptococcal infections in infants: clinical and microbiologic aspects. *J Pediatr* 1994; 125(6): 931–938.
9. Fernandez M, Rench MA, Albany EA, et al. Failure of rifampin to eradicate group B streptococcal colonization in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(4): 371–376.
10. Denning DW, Bressack M, Troup NJ, Tompkins LS. Infant with two relapses of group B streptococcal sepsis documented by DNA restriction enzyme analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7(10): 729–732.
11. Millard DD, Shulman ST, Yagov R. Rifampin and for the elimination of group B streptococci in nasally colonized infant rats. *Pediatr Res* 1985; 19(11): 1183–1186.
12. Paoletti LC, Madow LC, Baker CJ. Vaccines for the prevention of group B streptococcal disease. [www.uptodate.com/this-topic-last-updated: XII 20, 2013](http://www.uptodate.com/this-topic-last-updated: XII 20, 2013).

### MUDr. Radka Drápalová

Dětská klinika FN Olomouc  
Puškinova 5, 775 20 Olomouc  
[radka.drapalova@fnol.cz](mailto:radka.drapalova@fnol.cz)

