

INFEZIONI DA STREPTOCOCCO BETA EMOLITICO DI GRUPPO B IN ETÀ PEDIATRICA: EPIDEMIOLOGIA E ASPETTI CLINICI

Alberto Berardi (a), Licia Lugli (a), Chiara Bottura (a), Roberta Chierici (b), Rossana Colla (c), Ezio Di Grande (d), Alessandra Groppi (e), Battista Guidi (e), Giuseppe Montini (f), Bruno Mordini (g), Lidia Ricci (g), Giovanna Testa (h), Milena Toniato (c), Claudia Venturelli (i), Marina Visani (l), Alessandro Volta (m) e con la collaborazione del Gruppo per la Prevenzione delle Infezioni da Streptococco B della Regione Emilia Romagna.

(a) *Terapia Intensiva Neonatale, Azienda Ospedaliera Policlinico, Modena*

(b) *Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale S. Anna, Ferrara*

(c) *Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Civile Guastalla*

(d) *Pediatria, Ospedale Civile Sassuolo*

(e) *Pediatria, Ospedale Civile, Pavullo*

(f) *Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Morgagni-Pierantoni, Forlì*

(g) *Laboratorio di Microbiologia, Ospedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia*

(h) *Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Infermi, Rimini*

(i) *Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Policlinico Modena*

(l) *Laboratorio di Microbiologia, Ospedale S. Maria Delle Croci, Ravenna*

(m) *Nido, Ospedale Franchini, Montecchio*

Lo streptococco beta emolitico di gruppo B (SGB) è un cocco Gram positivo, principale responsabile di severe infezioni batteriche verticali (sepsi, meningiti, polmoniti) e infezioni sistemiche o focali nel lattante (1). Oltre che in età pediatrica lo SGB causa batteriemie, sepsi, endometriti, amnioniti, infezioni urinarie nelle partorienti e severe infezioni nei diabetici o malati cronici.

Colonizzazione materna

Lo SGB è un costituente comune della microflora genitale, con serbatoio primario localizzato nel tratto gastrointestinale inferiore, da cui può colonizzare ad intermittenza le vie genitali o urinarie (1, 2). La colonizzazione vaginale della gravida è il prerequisito per la trasmissione madre-neonato dell'infezione precoce.

Negli Stati Uniti lo SGB viene isolato nel 10-40% delle gravide, mentre in Europa la colonizzazione sembra meno frequente (1,5-30%) (3). La stima della colonizzazione è comunque fortemente influenzata da fattori quali la popolazione esaminata, le modalità di raccolta del tampone e i metodi colturali utilizzati. Popolazioni appartenenti ad etnie diverse hanno differenti frequenze di colonizzazione. Ad esempio, studi trasversali statunitensi hanno dimostrato che la frequenza è più alta nelle donne ispaniche, caraibiche od afro-americane rispetto alle bianche o alle asiatiche (4).

Si distingue una colonizzazione ad alta carica (cosiddetta colonizzazione "densa" o "heavy"), svelata nei comuni terreni di coltura in agar-sangue ed associata all'84% circa delle infezioni neonatali precoci. La colonizzazione *heavy* influenza l'outcome della gravidanza, con maggior rischio di rottura di membrane, di parto pretermine o di basso peso neonatale (5). La

colonizzazione a bassa carica, o “light”, svelabile solo con terreni selettivi, interessa circa 1/3 delle gravide ed è responsabile del 13% circa delle infezioni precoci (6) (Tabella 1).

Tabella 1. Relazione tra colonizzazione vaginale materna intrapartum e insorgenza di infezione (da Benitz WE 2002, modificata)

Stato di rischio	Prevalenza (%)	Trasmissione dell'infezione precoce	Odds ratio	Casi di infezione /100 nati
SGB	85,3	0	1,00	2,7
Colonizzazione <i>light</i>	4,7	9,5	97,1	13,2
Colonizzazione <i>heavy</i>	10	23,9	247	83,9
Colonizzazione <i>in toto</i>	14,7	19,9	204	97,3

La colonizzazione generalmente non produce sintomi e può essere continua, transitoria o intermittente. È stato di recente evidenziato come alcune donne persistentemente colonizzate possano presentare fluttuazioni nel tempo della densità di colonizzazione che ne rendono difficoltosa l'identificazione. Durante i periodi in cui il germe è presente a bassa carica solo metodiche altamente sensibili permettono di dimostrare che la colonizzazione non è intermittente ma continua (7).

È importante anche la sede in cui viene strisciato il tampone. Quando lo SGB è isolato dal retto indica colonizzazione più stabile, persistente (8) e spiega la patogenicità del germe sulle vie urinarie o la difficoltà di stabile eradicazione dal tratto genitale con trattamento antibiotico.

Rispetto alla cervice, il terzo inferiore della vagina (introito vaginale) è la sede che permette di identificare il maggior numero di portatrici. Virtualmente, pressoché tutte le donne colonizzate vengono identificate prelevando campioni sia dall'introito vaginale che dal retto. Quanto più le colture sono raccolte in prossimità del parto, tanto più concordano con la colonizzazione al momento del travaglio (9, 10).

Colonizzazione neonatale

Dal 40 al 73% dei nati da madri colonizzate in sede genitale si colonizza sulle mucose nelle prime ore di vita (14). Il rischio è maggiore se la carica materna è più alta, mentre il trattamento antibiotico durante il travaglio, specialmente se viene iniziato almeno 2 ore prima del parto, lo minimizza (15).

Il taglio cesareo elettivo in assenza di travaglio e con membrane integre non si associa a colonizzazione neonatale e presumibilmente nemmeno ad infezione (16).

Sedi appropriate in cui ricercare la colonizzazione sono il canale auricolare, il faringe, la cute ombelicale ed il retto. Il rischio di infezione invasiva è maggiore quando sono colonizzati più distretti (17).

Fattori di rischio

La probabilità di trasmissione dell'infezione al neonato è condizionata dalla colonizzazione vaginale, particolarmente se questa è densa (Tabella 2). In aggiunta, 5 condizioni ostetriche si associano strettamente all'infezione precoce: 1) il travaglio o la rottura di membrane prima del

termine (< 37 settimane), con rischio inversamente proporzionale all'età gestazionale; 2) la rottura prolungata delle membrane (cioè la rottura che precede di oltre 18 ore il parto); 3) la febbre in travaglio ($T^{\circ} \geq 38^{\circ}$) non giustificata da affezioni extrauterine, che rappresenta un surrogato della corioamnionite; 4) la batteriuria da SGB in gravidanza, marker di colonizzazione genitale *heavy* e infine 5) l'aver avuto in precedenza un nato affetto da infezione invasiva da SGB (18).

Da notare che donne con fattori di rischio ma screening prenatale negativo hanno un rischio di trasmissione molto inferiore rispetto alle donne colonizzate ma senza fattori di rischio (0,9/1.000 vs 5,1/1.000). Un rischio altissimo hanno infine i nati da madre colonizzata con uno o più fattori di rischio (40,8/1.000) (19).

Condizioni materne non comuni sembrano associarsi ad un rischio particolarmente elevato (Tabella 2) (20, 21)

Tabella 2. Fattori associati ad un rischio infettivo presumibilmente molto elevato (modificata da Benitz WE 2002)

Condizione clinica	Prevalenza approssimativa	Frequenza approssimativa di trasmissione
PPROM* in gravida colonizzata	< 0,5%	33-50%
Corioamnionite materna	1-4%	6-20%
Gemello con infezione invasiva da Streptococco B	< 0,1%	Sconosciuta

* PPRM = rottura pretermine (< 37 settimane di gestazione) e prematura (prima della comparsa del travaglio) delle membrane

Infezione neonatale

Patogenesi

Nel bambino l'infezione da SGB ha distribuzione bimodale. La forma *precoce* (cosiddetta "early-onset" o EOD) si trasmette per via verticale e si manifesta durante la prima settimana, generalmente con esordio dei sintomi entro le prime 12 ore di vita (22-24). Raramente viene acquisita dal neonato per via transplacentare, la modalità di trasmissione è perciò generalmente ascendente, per aspirazione fetale di liquido amniotico contaminato ed esiste una relazione fra la durata della rottura delle membrane e il rischio di infezione. Più raramente l'infezione può verificarsi a membrane integre, probabilmente a seguito di micro rotture prima del parto. Infine il neonato può infettarsi mediante il contatto con secrezioni vagino-anali infette nel canale del parto. I nati esposti attraverso questa ultima via generalmente si colonizzano, ma non sviluppano malattia.

L'infezione precoce è frequentemente associata a complicazioni ostetriche materne e può essere prevenuta attraverso la somministrazione di antibiotici in travaglio (chemoprofilassi intrapartum o IAP). Nella Figura 1 è schematizzata la patogenesi dell'infezione neonatale precoce.

L'infezione *tardiva* (cosiddetta "late-onset" o LOD) compare dai 7 ai 90 giorni di vita, generalmente con un acme alla fine del primo mese o l'inizio del secondo. Dà luogo a meningiti, sepsi senza focus o più raramente a infezioni focali (a carico delle ossa, delle articolazioni, dei tessuti molli, ecc.). L'unico fattore di rischio fino ad oggi ipotizzato è la prematurità (25).

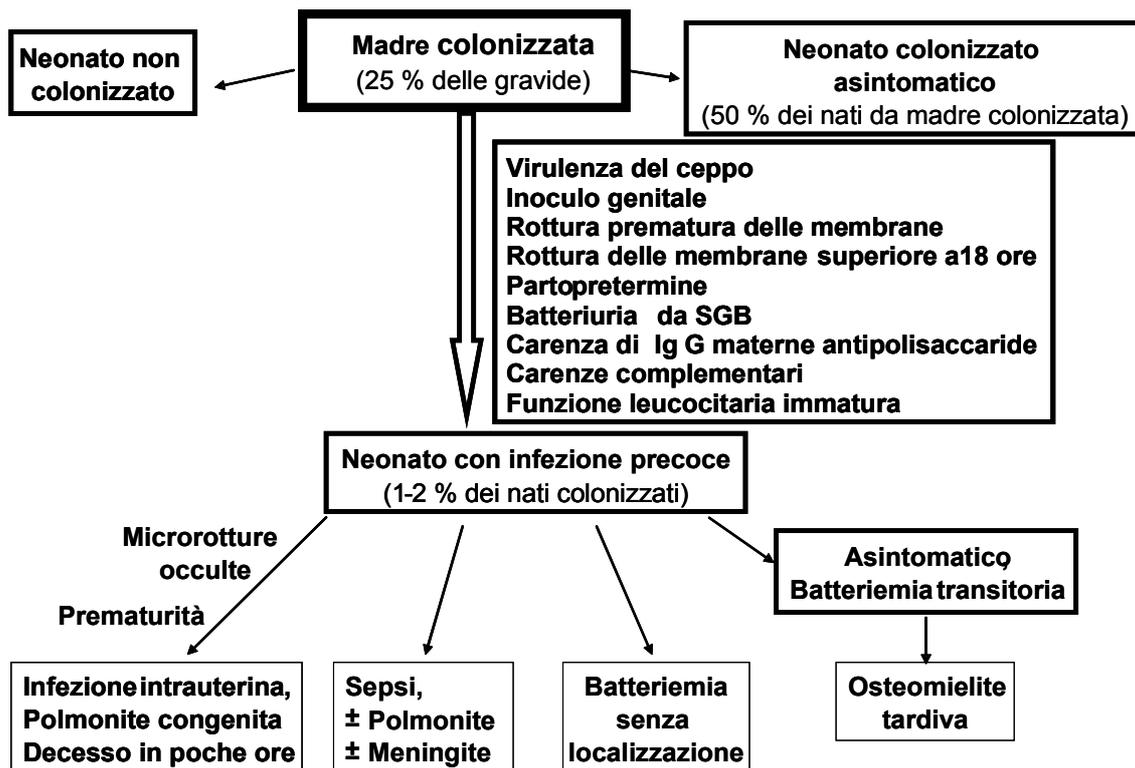


Figura 1. Patogenesi dell'infezione precoce (modificata da Edwards MS 2005)

Fino ad oggi non esiste possibilità di prevenzione e sembrano particolarmente esposti i nati da madre priva degli anticorpi specifici contro il polisaccaride capsulare. La maggior parte delle infezioni tardive è causata dal sierotipo III, che frequentemente determina meningite.

Il modo di acquisizione è più incerto; una parte dei nati colpiti acquisiscono la colonizzazione mucosa durante il passaggio nel canale del parto (in metà dei casi lo streptococco isolato dal sangue neonatale è identico a quello vagino-rettale materno) (26) oppure da neonato a neonato, attraverso il contatto delle mani del personale dei nidi (17, 27, 28). A distanza di alcune settimane le virosi respiratorie, alterando la barriera mucosa, potrebbero favorire il passaggio del germe in circolo. In altri casi le infezioni sono di origine nosocomiale e colpiscono nati prematuri dopo un prolungato periodo di ricovero (4, 29). Raramente infine è possibile isolare da latte materno SGB identici a quelli ritrovati nel sangue neonatale (30, 31), ma sebbene sia ammessa questa forma di contagio, la precisa patogenesi ne è incerta.

Incidenza

In epoca pre-profilassi l'incidenza annuale dell'infezione neonatale precoce negli Stati Uniti era compresa tra 0,76 e 5,46/1.000 nati, mentre l'infezione tardiva era circa 4 volte meno frequente (20, 32). A partire dagli anni '90, grazie alle strategie di prevenzione, l'incidenza dell'infezione precoce si è ridotta marcatamente e nelle aree di sorveglianza attiva è scesa fino allo 0.34 /1000 nati (Figura 2). Al contrario, l'incidenza dell'infezione tardiva non è cambiata in

modo significativo, perciò attualmente il rapporto tra precoci e tardive è circa 1:1. Nonostante gli sforzi, negli Stati Uniti si verificano ancora circa 2.500 infezioni invasive e 100 decessi/anno nei bambini sotto i 3 mesi di vita (33, 34).

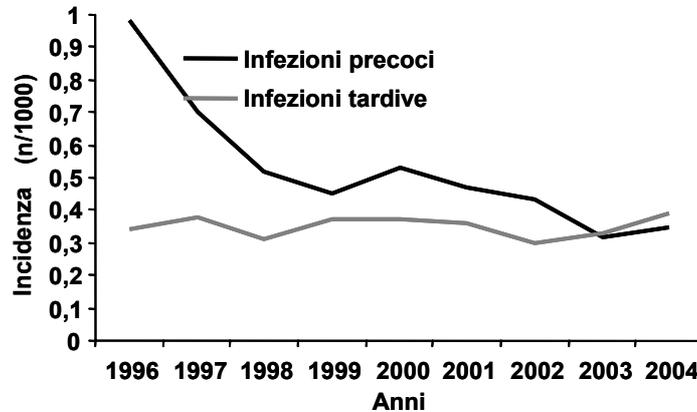


Figura 2. Incidenza di infezioni precoci e tardive da SGB suddivise per anno nelle aree di sorveglianza attiva statunitensi (modificata da CDC 2005)

In Europa, nonostante la minor diffusione delle strategie preventive, l'infezione precoce sembra meno frequente. Ad esempio in Inghilterra, dove lo screening o la profilassi delle gravide sono occasionali, l'incidenza sarebbe di 0,5-1 /1.000 nati. Queste differenze potrebbero essere dovute ad una più bassa frequenza di colonizzazione vaginale o una ridotta stima diagnostica (35). Comunque la conoscenza dell'intero territorio europeo è nel complesso frammentaria e ulteriori studi sono auspicabili. Nella Tabella 1 vengono riportati alcuni recenti studi europei; come mostrato, l'incidenza delle infezioni precoci è, rispetto agli studi statunitensi pre-profilassi, piuttosto bassa. Anche le infezioni tardive sembrano più rare che negli Stati Uniti (5).

Le informazioni relative alla realtà italiana sono estremamente limitate, sia per quanto riguarda le infezioni precoci che per le tardive. La bassa incidenza osservata potrebbe in parte riflettere l'incostante esecuzione di colture profonde nella valutazione diagnostica iniziale dei nati con sospetta sepsi (36-38).

Aspetti clinici

L'**infezione precoce** (*early onset*) è di solito acquisita poco prima del parto, i sintomi esordiscono perciò in circa metà dei casi alla nascita (basso punteggio di APGAR) o entro le prime 4 ore di vita. In contrasto, l'infezione contratta durante il passaggio nel canale del parto si manifesta più tardivamente, ma di solito non oltre le 72 ore di vita (39). L'esordio precocissimo si associa a prognosi peggiore.

In circa tre quarti dei casi sono colpiti nati a termine, anche se il rischio di ammalare è inversamente proporzionale all'età gestazionale. Il travaglio o la rottura delle membrane prima del termine possono essere infatti avviati dall'infezione ascendente. Inoltre i pretermine sono più colpiti a causa dell'immunodeficit.

L'infezione precoce può essere asintomatica (batteriemia), determinare sepsi senza precisa localizzazione oppure distress respiratorio, talvolta associato a polmonite o a un quadro radiologico sovrapponibile alla malattia delle membrane ialine (40).

Altri possibili segni sono l'ipotensione, l'ipoperfusione cutanea, l'ipotonia, la cianosi, la letargia (soprattutto nel pretermine), l'irritabilità (soprattutto nel nato a termine), la tachicardia (frequente segno d'esordio dello shock settico) (41).

Non eccezionalmente l'infezione esordisce alla nascita con una grave asfissia, causata dallo shock insorto in utero (42, 43). La meningite è oggi rara tra le EOD, diversamente dagli anni '70.

L'infezione non trattata può rapidamente portare a shock settico, insufficienza multiorgano, coagulazione intravascolare disseminata, emorragie polmonari ed intracraniche.

La mortalità delle infezioni precoci, un tempo elevata, si aggira in Europa tra il 5 ed il 20%. Hanno una prognosi peggiore i nati pretermine, con un basso punteggio di Apgar al 5° minuto, con presenza di shock all'esordio, rottura delle membrane > 12 ore e ritardo nell'inizio della terapia antibiotica (44).

L'**infezione tardiva** (*late onset*) si manifesta dopo la prima settimana di vita, generalmente entro il 3° mese, con batteriemie, sepsi senza localizzazione o infezioni focali (ossee, articolari, dei tessuti molli o delle vie urinarie). L'infezione tardiva si associa spesso a meningiti, gravate da sequele neurosensoriali a lungo termine nel 25-50% dei casi (45).

Spesso tra i sintomi di esordio vi è la febbre e il torpore, mentre le convulsioni, raramente presenti all'inizio, possono manifestarsi fin nella metà dei casi. Più raramente, altri organi e tessuti possono essere interessati: il cuore (miocardite, endocardite, pericardite), l'orecchio (mastoidite), i seni nasali (etmoidite), la pleura (empiema), i tessuti molli (cellulite), l'occhio (endoftalmite). Il germe invade inizialmente il sangue attraverso le vie respiratorie o altre mucose e successivamente diffonde per via ematica ai tessuti. In Europa la mortalità delle infezioni tardive è simile a quella delle precoci (Tabella 1) mentre negli Stati Uniti è più bassa. I nati colpiti da infezione invasiva possono avere ricadute a distanza di settimane dal termine della terapia.

L'**infezione ultra-tardiva** (*late-late onset*) è quella che esordisce dopo il 90° giorno di vita. Costituisce il 20% circa delle infezioni tardive e si manifesta con batteriemie senza focus, sepsi o infezioni focali. Colpisce generalmente nati con infezione da HIV o grandi pretermine a lungo ospedalizzati (46).

Diagnosi

I sintomi dell'infezione neonatale da SGB possono essere poco specifici, sovrapponibili a quelli di malattie metaboliche, cardiopatie congenite, patologie del sistema nervoso centrale o di altre infezioni, batteriche o virali: difficoltà respiratoria, colorito grigiastro, irritabilità, difficoltà di alimentazione, febbre, apnea, letargia, bradicardia, convulsioni.

La diagnosi di infezione invasiva viene posta in caso di positività delle colture ottenute da liquidi corporei normalmente sterili (sangue, liquor, liquidi prelevati da cavità sierose), mentre l'isolamento del germe da cute o superfici mucose (essudato auricolare, congiuntivale, nasofaringeo, liquido di lavaggio bronchiale, succo gastrico) permette il sospetto clinico ma non accerta l'infezione.

Per una diagnosi rapida di infezione può ricercarsi il polisaccaride dello streptococco B tramite anticorpi legati a particelle di latex. La determinazione può essere eseguita su sangue, liquor o urina e non è influenzata da una eventuale terapia antibiotica. La massima sensibilità si ottiene quando il test è eseguito su liquor (identifica il 72-89% dei nati con meningite). In caso di positività del solo test urinario occorre però cautela nel porre diagnosi di infezione, a meno che la raccolta non sia avvenuta in condizioni di rigorosa sterilità, perché è frequente la

contaminazione dei contenitori con germi di provenienza cutanea o mucosa. Il test urinario presenta troppi falsi positivi e viene per lo più sconsigliato (42, 47).

Il marker di Laboratorio più affidabile per differenziare il distress respiratorio e l'infezione da SGB è il rapporto neutrofilo immaturi/totali, la cui lettura è però influenzata dall'esperienza dell'operatore. La proteina C reattiva non sembra un marker precoce né specifico, ma può documentare la risposta alla terapia antibiotica, guidarne la durata e fornire informazioni prognostiche (48, 49).

Terapia

La terapia antibiotica in caso di sospetta infezione precoce deve iniziare con l'associazione di ampicillina ed aminoglicoside, che garantisce una copertura contro la maggior parte dei patogeni ed un effetto battericida sinergico contro lo streptococco. In caso di sospetta meningite le dosi di ampicillina vanno raddoppiate, per ottenere la sterilizzazione del liquor nel minor tempo possibile.

Confermata l'infezione da streptococco e visionato l'antibiogramma, la terapia può essere proseguita con la sola penicillina G, che rimane l'antibiotico di prima scelta; in caso di meningite la durata non deve essere inferiore ai 14 giorni e le dosi vanno raddoppiate, perché solo il 10-20% dei livelli sierici raggiungono il liquor. La RMN o la TAC possono documentare esiti parenchimali o complicanze che richiedono ulteriore trattamento, quali ventricolite o cerebriti. Possibili schemi terapeutici per le infezioni invasive sono indicati nella Tabella 5 (50).

Nel sospetto di infezione tardiva si può iniziare una terapia empirica con ampicillina e cefalosporina di terza generazione. Se il nato è già in terapia con vancomicina, si deve associare penicillina G o ampicillina, perché in vitro la vancomicina ha attività inibitoria piuttosto che battericida sullo streptococco.

Le terapie di supporto da associare alla terapia antibiotica (ventilazione meccanica, somministrazione di surfattante, correzione dell'anemia, della discoagulopatia, trattamento dello shock), sono comuni a quelle di altre infezioni neonatali e pediatriche.

Tabella 5. Terapia antibiotica suggerita in caso di infezione invasiva (modificata da Baker CJ, 1997)

Tipo di infezione	Dosi antibiotiche (Kg/d)	Durata della terapia
Sospetta meningite (terapia iniziale empirica)	Ampicillina (300 mg/Kg/d) + gentamicina (5-7 mg/Kg/d, oppure dosi secondo il peso nel pretermine)	Finché non è documentata la sterilità del liquor e la suscettibilità alla penicillina
Sospetta sepsi (terapia iniziale empirica)	Ampicillina (150 mg/Kg/d) + gentamicina (5-7 mg/Kg/d, oppure dosi secondo il peso nel pretermine)	Fino a negatività dell'emocoltura e normalizzazione dei markers di Laboratorio
Batteriemia	Ampicillina (dosi come nella sepsi) Oppure Penicillina G (200.000 U/Kg/d)	10 giorni
Meningite	Penicillina G (400.000-500.000 U/Kg/d)	Almeno 14 giorni
Artrite	Penicillina G (200.000-300.000 U/Kg/d)	2-3 settimane
Osteomielite	Penicillina G (200.000-300.000 U/Kg/d)	3-4 settimane
Endocardite	Penicillina G (200.000-300.000 U/Kg/d)	4 settimane

Profilassi materna

Esistono differenti modalità di prevenzione dell'infezione, ma al momento quella più praticata e vantaggiosa è il trattamento antibiotico della donna durante il travaglio (chemoprofilassi intrapartum), che riduce la colonizzazione neonatale e previene la maggior parte delle infezioni. Lo shock anafilattico materno e il possibile aumento di resistenze antibiotiche sono i due maggiori rischi legati alla chemoprofilassi.

La profilassi non è indicata per tutte le donne. Alcuni paesi europei (Norvegia, Danimarca, Olanda, Regno Unito), basandosi sull'epidemiologia dell'infezione e sul rapporto costo/benefici somministrano la profilassi alle donne con fattori di rischio, senza suggerire screening culturali. Negli Stati Uniti invece viene suggerito uno screening culturale universale a 35-37 settimane di gestazione. La profilassi viene effettuata nelle gravide con batteriuria da SGB, con precedenti nati affetti da infezione invasiva o con colonizzazione in sede vagino-rettale. Se lo stato prenatale non è noto la profilassi va eseguita in caso di parto pretermine, rottura prolungata di membrane o febbre in travaglio. Recenti analisi delle strategie preventive hanno rilevato che l'approccio basato sui fattori di rischio è una misura preventiva meno efficace dell'approccio culturale, identificando 50% circa in meno di gravide a rischio (51)

La profilassi dovrebbe essere iniziata in travaglio il più precocemente possibile, somministrando penicillina e.v. ogni 4 ore fino al parto. Per lo spettro antibatterico ristretto la penicillina è da preferire all'ampicillina, che è un'accettabile alternativa; antibiotici ad ampio spettro dovrebbero essere utilizzati in caso di corioamnionite.

La profilassi non va somministrata in caso di parto cesareo programmato, a termine, o in presenza di negatività dello screening materno, anche se vi sono fattori di rischio.

In caso di reazioni allergiche non anafilattiche si può usare la cefazolina. Poiché la resistenza dello SGB ai macrolidi (clindamicina, eritromicina) è in aumento, nelle donne ad alto rischio di anafilassi da beta lattamici va utilizzata la vancomicina quando non è nota la sensibilità del germe ai macrolidi oppure quando ne è stata documentata la resistenza.(11)

Controversie della profilassi neonatale

Uno degli aspetti più controversi è l'approccio al neonato senza i sintomi dell'infezione ma a rischio, per la presenza di colonizzazione materna o di fattori di rischio ostetrici. Non si può raccomandare un approccio sicuro e le linee guida statunitensi forniscono un algoritmo generico (Figura 3), che non prevede scelte specifiche per i molti scenari possibili (completamento o meno della profilassi materna, presenza di colonizzazione vaginale e/o fattori di rischio). La probabilità di ammalare è infatti variabile, molto più elevata se la colonizzazione materna si associa ai fattori di rischio, ognuno dei quali ha un diverso peso. Si è anche visto che, quando la profilassi materna è stata completata (cioè iniziata almeno 4 ore prima del parto), i nati sono quasi sicuramente protetti, ma a questa regola possono fare eccezione i nati da madre con corioamnionite o febbre in travaglio. In questi nati viene perciò suggerito di attuare una profilassi antibiotica fino a che non si è esclusa l'infezione. Controversa rimane l'utilità della somministrazione i.m. alla nascita di penicillina G in singola dose in neonati da madre non profilassata (52, 53).

L'algoritmo della Figura 3 prevede accertamenti diagnostici nei nati a rischio la cui madre non abbia potuto completare la profilassi e terapie antibiotiche empiriche nei nati da madre con corioamnionite. Gli accertamenti proposti sono comuni, ma presi singolarmente poco sensibili o specifici. La gran parte delle sepsi insorge precocissimamente, cioè entro le prime 12 ore di vita;

per questo motivo nel nato asintomatico, in alternativa agli esami di Laboratorio, altri suggeriscono l'osservazione clinica serrata (24, 54).

È comunque necessario un periodo di osservazione clinica non inferiore alle 48 ore prima della dimissione

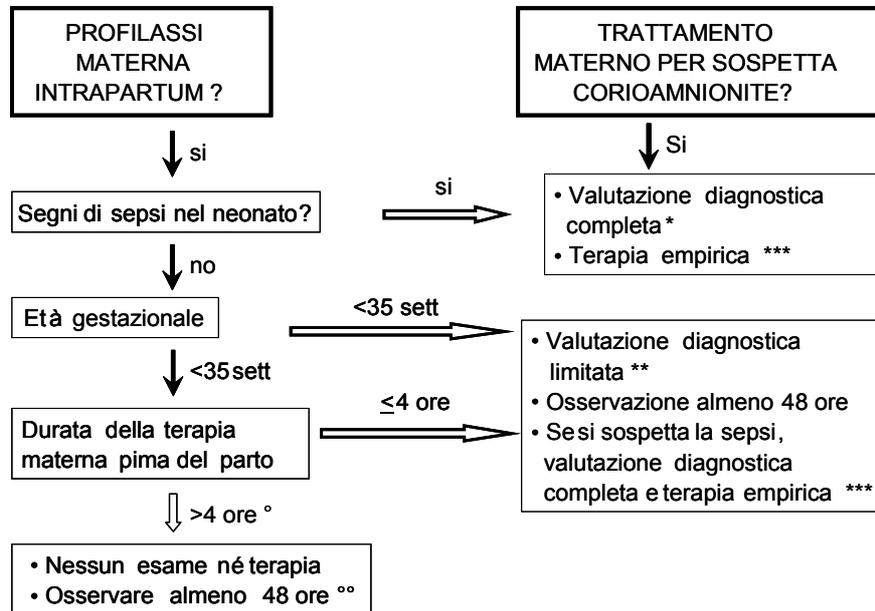


Figura 3. Algoritmo per la gestione del neonato (modificata da CDC 2002)

* Prevede: emocromo completo con formula leucocitaria, emocoltura e radiografia del torace se il neonato presenta distress respiratorio. In caso di segni di sepsi la puntura lombare dovrebbe essere praticata, se possibile.

** Emocromo completo con formula leucocitaria ed emocoltura.

*** La durata della terapia è funzione degli esiti dell'emocoltura, dei reperti liquorali e del decorso clinico. In assenza di dati a favore dell'infezione, il trattamento può essere anche di sole 48 ore.

° Si applica solo alla penicillina, ampicillina o cefazolina, quando somministrate alle dosi stabilite.

°° Un neonato apparentemente sano con età gestazionale ≥ 38 settimane e la cui madre abbia ricevuto da 4 o più ore la profilassi intrapartum può essere dimesso dopo 24 ore se gli altri criteri per la dimissione sono soddisfatti e se vi è una buona compliance familiare; altrimenti va osservato in ospedale almeno 48 ore e finché tali criteri non sono realizzati. Nel caso in cui non sia stata iniziata alcuna profilassi materna, nonostante l'indicazione, non vi sono dati sufficienti per raccomandare una singola condotta neonatale.

Bibliografia

1. Anthony BF, Okada DM. The emergence of group B streptococci in infections of the newborn infant. *Ann Rev Med* 1977;28:355-69.
2. Anthony BF, Okada DM, Hobel CJ. Epidemiology of group B streptococcus: longitudinal observations during pregnancy. *J Infect. Dis* 1978;137:524-30.
3. Trijbels-Smeulders MA, Kollee LA, Adriaanse AH, Kimpen JL, Gerards LJ. Neonatal group B streptococcal infection: incidence and strategies for prevention in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:172-3.

4. Edwards MS, Baker CJ. Group B Streptococcal infections. In: Remington JS, Klein JO. (Ed.). *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2005. p. 1091-156.
5. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP, Eschenbach DA, Blackwelder WC, Lou Y, Gibbs RS, Rettig PJ, Martin DH, Edelman R. Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome: VIP Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1354-60.
6. Benitz WE. Perinatal treatment to prevent early onset group B streptococcal sepsis. *Semin Neonatol* 2002;7:301-14.
7. Hansen SM, Uldbjerg N, Kilian M, Sorensen UB. Dynamics of Streptococcus agalactiae colonization in women during and after pregnancy and in their infants. *J Clin Microbio*. 2004;42:83-9.
8. Dillon HC, Gray E, Pass MA, Gray BM. Anorectal and vaginal carriage of group B streptococci during pregnancy. *J Infect Dis* 1982;145:794-9.
9. Boyer KM, Gadzala CA, Kelly PD, Gotoff SP. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. II. Predictive value of prenatal cultures. *J Infect Dis* 1983;148:802-9.
10. Yancey MK, Schuchat A, Brown LK, Ventura VL, Markenson GR. The accuracy of late antenatal screening cultures in predicting genital group B streptococcal colonization at delivery. *Obstet Gynecol*. 1996;88:811-5
11. Center for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Revised guidelines from CDC. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:1-22.
12. Bergeron MG, Ke D, Menard C, Picard FJ, Gagnon M, Bernier M, Ouellette M, Roy PH, Marcoux S, Fraser WD. Rapid detection of group B streptococci in pregnant women at delivery. *N Eng J Med* 2000;343:175-79.
13. Haberland CA, Benitz WE, Sanders GD, Pietzsch JB, Yamada S, Garber AM. Perinatal screening for group B streptococci: a cost-benefit analysis of rapid polymerase chain reaction. *Pediatrics* 2002;110:471-80.
14. American Academy of Pediatrics. Guidelines for prevention of group B streptococcal infection by chemoprophylaxis. *Pediatrics* 1992;90:775-8.
15. De Cueto M, Sanchez MJ, Sampedro A, Miranda JA, Herruzo AJ, Rosa-Fraile M. Timing of intrapartum ampicillin and prevention of vertical transmission of group B streptococcus. *Obstet Gynecol* 1998;91:112-14.
16. Berardi A, Rossi K, Pizzi C, Baronciani D, Venturelli C, Ferrari F, Facchinetti F. Absence of neonatal streptococcal colonization after planned cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85:1012-3.
17. Pass MA, Gray BM, Khare S, Dillon HC Jr. Prospective studies of group B streptococcal infections in infants. *J Pediatr* 1979;95:437-43.
18. Center for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996;45:1-24.
19. Boyer K, Gotoff SP. Antimicrobial prophylaxis of neonatal group B streptococcal sepsis. *Clin Perinatol* 1998;15:831-50.
20. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratio by critical literature review. *Pediatrics* 1999;103(6):e76.
21. Benitz WE. Perinatal treatment to prevent early onset group B streptococcal sepsis. *Semin Neonatol* 2002;7(4):301-14.
22. American Academy of Pediatrics and COID/COFN. Revised guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) infection. *Pediatrics* 1997;99:489-96.

23. Lin FY, Brenner RA, Johnson YR, Azimi PH, Philips JB 3rd, Regan JA, Clark P, Weisman LE, Rhoads GG, Kong F, Clemens JD. The effectiveness of risk-based intrapartum chemoprophylaxis for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1204-10.
24. RCOG. Prevention of early onset neonatal Group B streptococcal disease. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guidelines* 2003;36:1-10. Disponibile all'indirizzo: http://www.rcog.org.uk/resources/public/pdf/groupb_strep_no36.pdf; ultima consultazione 21/9/2007.
25. Lin FY, Weisman LE, Troendle J, Adams K. Prematurity is the major risk factor for late-onset group B streptococcus disease. *J Infect Dis* 2003;188:267-71.
26. Dillon HC, Khare S, Gray BM. Group B streptococcal carriage and disease: a 6 year prospective study. *J Pediatr* 1987;110:31-6
27. Steere AC, Aber RC, Warford LR, Murphy KE, Feeley JC, Hayes PS, Wilkinson HW, Facklam RR. Possible nosocomial transmission of group B streptococci in a newborn nursery. *J Pediatr* 1975;87:784-87.
28. Boyer KM, Vogel LC, Gotoff SP, Gadzala CA, Stringer J, Maxted WR. Nosocomial transmission of bacteriophage type 7/11/12 group B streptococci in a special care nursery. *Am J Dis Child*. 1980;134:964-6.
29. Noya FJ, Rench MA, Metzger TG, Colman G, Naidoo J, Baker CJ. Unusual occurrence of an epidemic of type Ib/c group B streptococcal sepsis in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis* 1987;155(6):1135-44.
30. Bingen E, Denamur E, Lambert-Zechovsky N, Boissinot C, Brahimi N, Aujard Y, Blot P, Elion J. Mother-to-infant vertical transmission and cross-colonization of *Streptococcus pyogenes* confirmed by DNA restriction fragment length polymorphism analysis. *J Infect Dis* 1992;165(1):147-50.
31. Olver WJ, Bond DW, Boswell TC, Watkin SL. Neonatal group B streptococcal disease associated with infected breast milk. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2000;83:F48-49.
32. Schuchat A. Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States: shifting paradigms. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:497-513.
33. MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, hadler JL, Danila R, Cieslak PR, Schuchat A. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Eng J Med* 2000;342:15-20.
34. Center for Disease Control and Prevention, Early-onset and late-onset neonatal group B streptococcal disease – United States, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54:1205-8.
35. Law MR, Palomaki G, Alfirovic Z, Gilbert R, Heath P, McCartney C, Reid T, Schrag S. The prevention of neonatal group B streptococcal disease: a report by a working group of the Medical Screening Society. *J Med Screen* 2005;12:60-8.
36. Vergani P, Patane L, Colombo C, Borroni C, Giltri G, Ghidini A. Impact of different prevention strategies on neonatal group B streptococcal disease. *Am J Perinatol* 2002;19:341-8.
37. Berardi A, Lugli L, Rossi K, Tridapalli E, Facchinetti F, Ferrari F, and Emilia-Romagna GBS Prevention Working Group. Neonatal Group B streptococcal infections in a North Italian area. In: ESPR European Society for Pediatric Research Siena, Italy August 31-September 3, 2005 *Pediatr Res* 2005;58:360.
38. Berardi A, Rossi K, Lugli L, Tridapalli E, Ferrari F. Prophylaxis of group B streptococcal infections in the birth centers of Emilia Romagna. *Pediatr Med Chir* 2004;26(4):228-32.
39. Siegel JD. Prophylaxis for neonatal group B streptococcus infection. *Semin Perinatol* 1999;22:33-4.
40. Baker CJ. Early onset group B streptococcal disease. *J Pediatr* 1978;93:124-5.

41. Graves GR, Rhodes PG. Tachycardia as a sign of early onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis* 1984;3:404-6.
42. Anthony BF. Infezioni da streptococco di gruppo B. In: Feigin RD *et al* (Ed.). *Trattato di Infettivologia Pediatrica*. Terza Edizione. Torino: Centro Scientifico Editore; 1992. p.1473-90
43. Isaacs D. *Handbook of neonatal infections. A practical guide*. First Edition. London: WB Saunders; 1999.
44. Lannering B, Larsson NE, Rojas J. Early onset group B streptococcal disease. Seven year experience and clinical scoring system. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:597-602.
45. Yagupsky P, Menegus MA, Powell KR. The changing spectrum of group B streptococcal disease in infants: an eleven- year experience in a tertiary care hospital. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:801-8.
46. Hussain SM, Luedtke GS, Baker CJ, Schlievert PM, Leggiadro RJ. Invasive group B streptococcal disease in children beyond early infants *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:278-81.
47. Sanchez PJ, Siegel JD, Cushion NB, Threlkeld N. Significance of a positive urine group B streptococcal LA test in neonates. *J Pediatr* 1990;116:601-6.
48. Manroe BL, Rosenfeld CR, Weinberg AG, Browne R. The differential leukocyte count in the assessment and outcome of early-onset neonatal group B streptococcal disease *J Pediatr* 1977;91:632-7.
49. Philip AGS. Response of C-reactive protein in neonatal group B streptococcal infection. *Pediatr Infect Dis J* 1985;4:145-8.
50. Baker CJ. Group B streptococcal infections. *Clin Perinatol* 1997;24:59-70.
51. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, Harrison LH, Reingold A, Stefonek K, Smith G, Gamble M, Schuchat A; Active Bacterial Core Surveillance Team. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med* 2002;347:233-9.
52. Wendel GD Jr, Leveno KJ, Sanchez PJ, Jackson GL, McIntire DD, Siegel JD. Prevention of neonatal group B streptococcal disease: a combined intrapartum and neonatal protocol. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:618-26.
53. Velaphi S, Siegel JD, Wendel GD Jr, Cushion N, Eid WM, Sanchez PJ. Early-onset group B streptococcal infection after a combined maternal and neonatal group B streptococcal chemoprophylaxis strategy. *Pediatrics*. 2003;111:541-7.
54. Tumbaga F, Philip AG. Perinatal group streptococcal infections and the new guidelines: an update. *NeoReviews* 2006;7:e524-30.