Caleidoscopio

Italiano

Roberto Rossetti

Gli streptoccocchi beta emolitici di gruppo B (SGB)

U.O. Microbiologia
Ospedali Riuniti
Pistoia

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

87

MEDICAL SYSTEMS S.P.A.

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1994

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

INFORMAZIONI GENERALI. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Endocrinologia, di Patologia Clinica o di particolare interesse in altri campi della Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors.* Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile in base alla loro esperienza e competenza. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, purché redatte secondo le regole editoriali e conformi allo spirito della Rivista.

TESTO. In considerazione del carattere didattico, la monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi ed allo stesso tempo chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati, è opportuno evitare di riportare contrastanti o solo proprie personali opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte, in rapporto anche al numero di tabelle e figure. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio. Tutte le pagine del testo devono essere scritte a spaziatura 2, con sufficienti margini e numerate consecutivamente.

TABELLE E LE FIGURE. Si consiglia una ricca documentazione iconografica esplicativa (in bianco e nero eccetto in casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di comparsa nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento. Le figure devono essere realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, quando pubblicati, risultino ancora leggibili. Si consiglia la realizzazione di disegni e figure con una larghezza non superiore ai 9 cm. Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le illustrazioni. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro ed in particolare dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro.

FRONTESPIZIO. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, l'eventuale Clinica o Istituto di lavoro, l'indirizzo compreso il numero di telefono e fax.

BIBLIOGRAFIA. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Bjorklund B., Bjorklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. J. Nucl. Med. Allied. Sci 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): The Endocrine Hypothalamus. London. Academic Press, 1978.

La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati europee e statunitensi (per esempio: Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

ABBREVIAZIONI. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA. Riporre le fotografie e le diapositive in busta separata, una copia del testo archiviata su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh, se MS-DOS il testo dovrà essere in formato RTF ed i grafici in formato PC.TIF o PC.Paintbrush.

E' inoltre necessario accompagnare il lavoro da copie di ogni permesso di riprodurre materiale pubblicato o di usare illustrazioni che possono far riconoscere soggetti umani.

Il dattiloscritto originale, le figure e le tabelle devono essere spedite al Direttore Responsabile in duplice copia. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cento copie della monografia.

L'Autore della monografia cede i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera alla Rivista *Caleidoscopio* con diritto di stampare, pubblicare, dare licenza a tradurre in altre lingue in Nazioni diverse rinunciando ai diritti d'Autore.

Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

Dott. Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari

Editoriale

Gli streptococchi sono tra i batteri più frequentemente patogeni per l'uomo. Gli streptococchi del gruppo A (*S. Pyogenes*) sono direttamente responsabili della faringite streptococcica, della scarlattina, di infezioni cutanee e svolgono un ruolo di precursori degli episodi di febbre reumatica e glomerulonefrite.

Lo streptococco, che sin dal 16° secolo è stato responsabile di una elevata incidenza di morbilità e mortalità tra le partorienti non è più una causa significativa di infezioni puerperali.

Tuttavia, benché il problema delle infezioni dovute agli streptococchi di gruppo A sia stato eliminato, l'ostetrico si trova di fronte oggi ad una nuova sfida rappresentata dagli streptococchi di gruppo B che sono diventati la più importante causa di morbilità e mortalità fetale, neonatale e materna, anche se non va dimenticata la possibilità di infezioni dell'adulto, al di fuori del puerperio, dove si comportano come opportunisti nei pazienti debilitati.

Per parlare dei ceppi umani degli streptococchi del gruppo B, che si differenziano biologicamente da quelli di tipo bovino famosi in campo veterinario perché responsabili della mastite (da cui il nome *Streptococcus agalactiae*), pubblichiamo questa monografia che analizza in modo molto chiaro e didattico tutti gli aspetti di questo gruppo di microorganismi.

Il Dott. Roberto Rossetti laureato in Scienze Biologiche ha prestato dapprima la Sua opera presso l'Istituto di Microbiologia dell'Università di Firenze quindi, come Assistente Biologo, ha lavorato presso l'Ospedale di Pescia.

Si è specializzato in Igiene e Sanità Pubblica e successivamente si è iscritto all'AMCLI. E' membro del Direttivo Nazionale AMCLI e vice-segretario regionale della Toscana.

Direttore Biologo presso l'Ospedale di Pistoia ha diretto la sezione di Microbiologia di quel Laboratorio per diventare Responsabile dell'U.O. di Microbiologia.

Il dottor Rossetti ha partecipato attivamente a numerosi congressi e pubblicato alcuni lavori originali proprio sull'argomento. Questa monografia rappresenta quindi una sintesi di tutto il suo lavoro nel settore specifico.

Sergio Rassu

Introduzione

Gli streptococchi B-emolitici di gruppo B (*SGB*) sono batteri noti in medicina veterinaria fin dal secolo scorso in quanto erano già allora considerati responsabili della mastite contagiosa dei bovini [66].

Nel 1935 Lancefield e Hare [54] isolarono per la prima volta un ceppo con le stesse caratteristiche anche sull'uomo e lo inclusero nel gruppo B del loro schema classificativo, di cui ne costituisce l'unica specie.

Poco dopo furono descritti tre casi mortali di sepsi puerperale da *SGB* [36] e da allora sono state segnalate, con sempre maggiore frequenza, infezioni in vari organi od apparati ma, soprattutto, severe infezioni neonatali. Ed è stata proprio la patologia del neonato ad attirare l'interesse dei microbiologi su questi streptococchi in quanto, almeno negli Stati Uniti, si osservavano tassi di letalità variabili dal 30 al 50% che portavano a morte da 3500 a 5000 neonati all'anno [4], con una spesa stimata superiore ai 500 milioni di dollari, senza considerare i costi legati alla cura delle sequenze neurologiche che si presentano spesso nei soggetti riusciti a sopravvivere alla malattia [84].

Nel periodo compreso tra il 1970 ed il 1980 si è osservato un notevole incremento delle infezioni neonatali da *SGB* tanto che attualmente questo germe risulta al primo posto tra gli agenti causa di meningiti e setticemie nei primi due mesi di vita [5] e, secondo una recente indagine del 1990, viene ritenuto il quarto microorganismo tra quelli causa di morbilità potenzialmente prevenibile [84].

Inoltre negli U.S.A. almeno 50.000 donne gravide presentano ogni anno malattie legate direttamente ad infezioni causate da *SGB* [26].

Caratteristiche batteriologiche

Lo streptococco beta emolitico di gruppo B, classificato come *Streptococcus agalactiae*, é un cocco gram positivo che si può presentare anche in forma di diplococco od in corte catenelle nei preparati allestiti da materiali patologici, mentre da colture in mezzi liquidi può assumere anche una disposizione in lunghe catene. Il germe cresce facilmente sui terreni al sangue e di norma viene impiegato l'agar Columbia con sangue di montone al 5%, nel quale si ha un'ottima crescita e si apprezza bene la beta emolisi, che risulta meno intensa di quella prodotta dagli streptococchi di gruppo A, è limitata ad un piccolo bordo esterno della colonia ed è evidente sotto di essa, quando la si asporta con l'ansa. Risulta quindi facilmente riconoscibile quando se ne sono focalizzate le caratteristiche (vedi foto 1).

L'emolisi risulta più netta se si incubano le piastre in atmosfera di anidride carbonica (candle jar) o, meglio ancora, in atmosfera anaerobia. Tuttavia possiamo osservare, normalmente in percentuali oscillanti dall'1 al 4%, ma con punte fino al 36% [71], anche stipiti non emolitici (vedi foto 2) od, in rari casi, ceppi con beta emolisi molto pronunciata, sul tipo di quella dello streptococco di gruppo A (vedi foto 3).

In una recente casistica del nostro laboratorio su 2063 tamponi vaginali, prelevati da donne in gravidanza ricoverate preso il nostro Ospedale per parto imminente o da donne a cui era stata richiesta una coltura del secreto vaginale, si è osservata una percentuale di isolamento di *SGB* con beta-emolisi pari al 15,9 % e dello 0,96 % con assenza di emolisi [73].

Quando si ricercano gli *SGB* in materiali che di norma presentano una flora residente, mono o polimicrobica, risulta necessario affiancare all'agar Columbia un terreno selettivo che permetta l'isolamento ed il riconoscimento degli *SGB*; di solito viene impiegato con ottimi risultati lo stesso agar sangue Columbia, a cui viene aggiunto cristalvioletto (1mg/L), colistina (10 mg/L) e acido nalidixico (15 mg/L). Il cristalvioletto permette l'inibizione della crescita di gran parte dei germi gram positivi (in particolare stafilococchi e difteroidi) mentre la colistina e l'acido nalidixico inibiscono gran parte dei gram negativi (tra questi in particolare le specie di Proteus che sciamando renderebbero impossibile l'identificazione degli *SGB* (vedi foto 4).

Per la semina è consigliabile eseguire la tecnica dei "tre quadran-

ti" (vedi Fig. 1) seminando prima il tampone sul primo quadrante della piastra e poi passando l'ansa su questa semina ed inoculando poi, senza ripassarvi sopra, il secondo ed il terzo quadrante. La carica batterica viene considerata bassa (< 10.000 ufc) se la crescita avviene solo nel primo quadrante, moderata (tra 10.000 e 100.000 ufc) se la crescita si limita al secondo quadrante, mentre se si ha crescita anche nel terzo quadrante si considera alta (> 100.000 ufc) [85]. Per aumentare le possibilità di isolamento degli *SGB*, specie da materiali in cui si trovano in carica bassa od insieme ad abbondante altra flora batterica concomitante, viene consigliato un prearricchimento in brodo di Baker modificato (brodo Todd-Hewitt con miscela di colistina ed acido nalidixico e sangue di montone defibrinato), nel quale seminare direttamente il materiale patologico od il tampone con cui è stato eseguito il prelievo. Dopo 24 ore d'incubazione a 37°C si eseguono sub-colture in agar sangue Columbia CNA che viene reincubato a 37°C per altre 24 ore, meglio se in CO_2 [67].

Le colonie isolate degli *SGB* su agar sangue Columbia sono piuttosto grandi (3-4 mm di diametro), di colore bianco grigiastro, a margini regolari e leggermente convesse, mentre su agar sangue Columbia CNA assumono una colorazione azzurrognola.

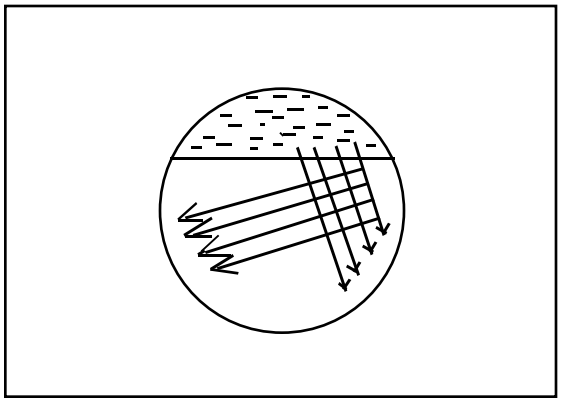


Figura 1. Semina con la tecnica dei "tre quadranti".

Identificazione

E' possibile fare un'identificazione presuntiva degli *SGB* impiegando alcuni test biochimici quali la prova della sensibilità a dischi di bacitracina e sulfametossazolo-trimetoprim [31], l'idrolisi dell'ippurato di sodio, il CAMP test, l'idrolisi dell'esculina su agar bile esculina [32] e la produzione di un pigmento color arancio se si semina il ceppo in superficie sul terreno di Islam incubato in anaerobiosi, o per infissione in agar Columbia solidificato in provetta [63].

La quasi totalità degli *SGB* è resistente alla bacitracina ed al sulfametossazolo-trimetoprim, idrolizza l'ippurato ma non l'esculina ed è CAMP factor positiva.

Quest'ultimo test è basato sulla produzione da parte degli *SGB* appunto del CAMP factor [18] che è una proteina extracellulare termostabile che, in presenza di beta-emolisina elaborata da certi ceppi di *Stafilococco aureo*, provoca un'emolisi sinergica sulle emazie di montone, dalla caratteristica forma a fiamma di candela o ad ombrello. In pratica si semina lo stipite di stafilococco secondo una linea retta su piastra di agar sangue Columbia e, perpendicolarmente ad essa, si striscia il ceppo di streptococco, mantenendo una distanza di almeno 5 mm tra le semine. Si incuba a 37°C in CO_2 e si considera positiva la reazione se si osserva l'emolisi nel punto di vicinanza delle due semine. Sarebbe bene impiegare come controllo ceppi di riferimento positivi e negativi per verificare l'effettiva produzione di beta-emolisina stafilococcica. Nella foto 5 si è seminato sulla destra un ceppo positivo di *SGB*, al centro un ceppo di enterococco e sulla sinistra il ceppo in esame.

Per la differenziazione degli *SGB* Facklam [32] ha proposto la combinazione soltanto del CAMP test, dell'idrolisi dell'esculina e della sensibilità alla bacitracina. In commercio esistono kit già pronti che prevedono reazioni biochimiche, enzimatiche e la fermentazione di alcuni zuccheri, ma che non è necessario impiegare di routine.

Nella foto 6 è ripreso, in alto, un pannello del sistema API 20 Strep (bio Mérieux) seminato con un ceppo di *SGB* dopo 24 ore di incubazione a 37°C e, sotto, un pannello non seminato per osservare la diversità delle reazioni.

Tuttavia i suddetti metodi non sono comunque considerati definitivi per l'identificazione per cui risulta sempre necessaria la tipizzazione sierologica per evidenziare l'antigene polisaccaridico del gruppo B, operazione che ci permette di non perdere i pur rari ceppi non emolitici.

Tipizzazione sierologica

Impiegando formammide a caldo sull'intera cellula e successiva tecnica di frazionamento con alcool sugli estratti, è stato possibile purificare l'antigene di gruppo B, il quale risulta così costituito da galattosio, glicosammina e ramnoso che rappresenta circa il 50% dell'intera struttura antigenica e pertanto risulta il principale zucchero immunodominante [50].

La metodica originale della Lancefield (estrazione a caldo con acido cloridrico diluito dell'intera cellula e saggio dei sovranatanti con antisieri iperimmuni da coniglio) [55], aveva permesso di identificare due antigeni carboidratici nella parete cellulare: l'antigene specifico di gruppo B o sostanza "C" ed una sostanza "S", tipo specifica che può essere impiegata per un'ulteriore classificazione in altri sei sierotipi indicati rispettivamente Ia, Ib, Ic, II, III, IV, a cui recentemente se ne è aggiunto un settimo chiamato V [93] e sembra ne possano essere identificati anche altri attualmente classificati come non tipizzabili con gli antisieri oggi disponibili, che si ritrovano comunque in percentuali basse, oscillanti dall'1 al 10%, isolati soprattutto da soggetti colonizzati e, solo in percentuali inferiori all'1%, da pazienti con infezioni invasive [45].

Sono stati messi in evidenza anche antigeni proteici di superficie indicati con le lettere C (in precedenza noto come Ibc), R ed X (queste ultime due ritrovate più spesso in ceppi di provenienza animale), che possono presentarsi da soli od associati ai suddetti polisaccaridi.

Questi antigeni sono interessanti per due motivi: a) perché possono esser impiegati come marcatori epidemiologici permettendo di risalire all'origine dell'infezione, cosa di particolare importanza per i neonati. b) perché inducono una risposta immune che determina la protezione, sia nell'animale che nell' uomo verso l'infezione causata dallo stesso sierotipo di *SGB*. Kasper e Baker [49] hanno osservato che i neonati infettati da *SGB* di tipo III possiedono in genere scarsi anticorpi materni IgG tipo specifici diretti verso quel particolare antigene capsulare, che invece risulterebbero svolgere un ruolo non secondario nell'opsonizzazione e nella fagocitosi del batterio attraverso l'attivazione della via alternativa del complemento.

Impiegando la tipizzazione sierologica in indagini epidemiologiche è stato osservato che il sierotipo III è quello che si riscontra in circa il 90% degli isolati nelle sindromi neonatali in presenza di meningite

(early e late onset disease), mentre nelle meningiti dell'adulto è fortemente predominante il tipo II, sierotipo che non viene invece quasi mai isolato dal liquor di neonati [6, 58, 94, 95]. E' stato visto che gli *SGB* isolati sia da soggetti asintomatici (neonati, bambini ed adulti) che da neonati con early onset disease senza interessamento del sistema nervoso centrale, sono rappresentati prevalentemente dal tipo III e II, in percentuali sovrapponibili, a cui seguono i vari sottogruppi del sierotipo I anche essi in proporzioni simili. In tabella 1, ripresa dalla monografia di Baker ed Edwards [5], sono riportati i ceppi più frequentemente isolati.

Tali dati sono in parte simili a quelli riscontrati dal gruppo di studio multicentrico ed interdisciplinare italiano GIPIN-*SGB* nella recente indagine del 1992 [44], a cui hanno partecipato 23 Ospedali dell'Italia Centro-Settentrionale, per definire la prevalenza della colonizzazione materna e dell'infezione del neonato, poiché fino ad allora non esistevano, per il nostro Paese, studi accurati su larga scala per evidenziare la reale portata del problema in Italia [44] (Vedi tabella 2). Infatti i lavori italiani sugli *SGB* erano costituiti per lo più da indagini limitate nel tempo e svolte in ambito locale e che pertanto non potevano dare un quadro esauriente della situazione nazionale.

Le tecniche attualmente utilizzate in laboratorio, dopo l'abbandono della tecnica della Lancefield, troppo laboriosa e costosa, sono la coagglutinazione e l'agglutinazione al lattice. La prima utilizza anticorpi di coniglio contro gli antigeni gruppo-specifici legati alla proteina A situata sulla superficie di stafilococchi uccisi [25], mentre la seconda prevede una preventiva estrazione dell'antigene di gruppo e successivo saggio con particelle di lattice di polistirolo rivestite di anticorpi gruppo specifici [33]; sono metodiche che permettono l'evidenziazione dell'antigene solubile di gruppo B anche direttamente da liquidi biologici, quali sangue, urine e liquor, nei quali se ne liberano notevoli quantità e permettono quindi di fare rapidamente una diagnosi di infezione da *SGB* in attesa dei più tardivi dati colturali [87].

	Ia	Ib	Ic	II	III
Colonizzazione asintomatica	12%	10%	12%	33%	33%
Sepsi E.O.	12%	8%	24%	24%	32%
Meningite E.O.	9%	2%	4%	0%	85%
Infezione L.O.	2,5%	5,7%	0,8%	1,7%	89,3%
Batteriem. adulti	11%	24%	5%	31%	24%
Meningite adulti	0%	9%	18%	64%	9%

Tabella 1. Frequenza dei vari sierotipi di SGB in varie situazioni cliniche.(Mod. da Baker and Edwards. 1982).

Sierotipo	n	totale	%
Ia	5		
Ia / C	5	11	12,79
Ia / R	1		
Ib	4		
Ib / C	11	18	20,93
Ib / R	3		
II	5		
II / C	0	14	16,28
II / R	9		
III	4		
III / C	0	14	16,28
IIIR	10		
IV	0	0	0,0
V	3		
V / C	1	6	6,98
V / R	2		
/ R	8	8	9,3
/ C	9	9	10,46
N.T.	6	6	6,98

Tabella 2. Distribuzione dei sierotipi di SGB in 86 ceppi provenienti da 43 coppie madre-neonato. (Gruppo GIPIN-SGB, 1992)

Sensibilità agli antibiotici

Gli streptococchi beta emolitici di gruppo B rispecchiano il profilo di sensibilità agli antibiotici degli altri appartenenti alla famiglia delle *Streptococcaceae* (con l'eccezione del genere *Enterococco*) e sono rimasti sostanzialmente sensibili negli anni alla penicillina, ampicillina [7, 24] ed in genere a tutte le cefalosporine, tra le quali però solo il cefotaxime riesce a raggiungere concentrazioni minime battericide (MCB) comparabili con quelle della penicillina nel liquido cefalorachidiano [56].

Tuttavia gli *SGB* vengono inibiti nella loro crescita da concentrazioni molto più alte di quelle ottenute ad esempio per gli streptococchi beta-emolitici di gruppo A, per i quali le MIC della penicillina sono da 4 a 10 volte inferiori a quelle degli *SGB*. Pertanto sono necessarie alti dosi di antibiotico (da 250.000 unità / Kg / die a 400.000 unità / Kg / die) per ottenere un rapido effetto battericida nel liquor cefalorachidiano, in considerazione del fatto che alla dose di 250.000 unità / Kg / die le concentrazioni liquorali della penicillina sono comprese tra 1 e 2 μg / ml, quantità che risulterebbe insufficiente a garantire un effetto battericida se il neonato presentasse una carica iniziale di *SGB* superiore od uguale a 10^8 ufc / ml. Tali alti dosi sono giustificate anche dal fatto che è stato riportato un caso di ricaduta in un neonato con meningite che era stato sottoposto a trattamento con 150.000 unità / Kg / die di penicillina per 14 giorni [80] e dalla grande maneggevolezza di questo antibiotico, pur a dosi così alte, non solo nel nato a termine, ma anche nei pretermine [8].

Gli *SGB* risultano anche molto sensibili all'eritromicina, in parte a lincomicina e clindamicina, mentre la resistenza alla tetraciclina è incrementata in maniera significativa in questi ultimi 20 anni, passando dal 30% a quasi l'85% dei ceppi [1, 7]; anche nella nostra esperienza la tetraciclina si assesta intorno al 75% [72, 73]. Il cloramfenicolo si dimostra molto attivo se impiegato da solo, mentre in terapia combinata con ampicillina si ottiene un effetto antagonista, per cui ne viene sconsigiato l'impiego in associazione [91].

Nella figura 2 sono riportate le percentuali di sensibilità *in vitro* dei ceppi testati nel nostro Ospedale ai più comuni antibiotici impiegati per il saggio dell'antibiogramma.

Gli *SGB* sono quasi costantemente resistenti in vitro agli aminoglicosidi ma la terapia combinata con la penicillina od un beta-

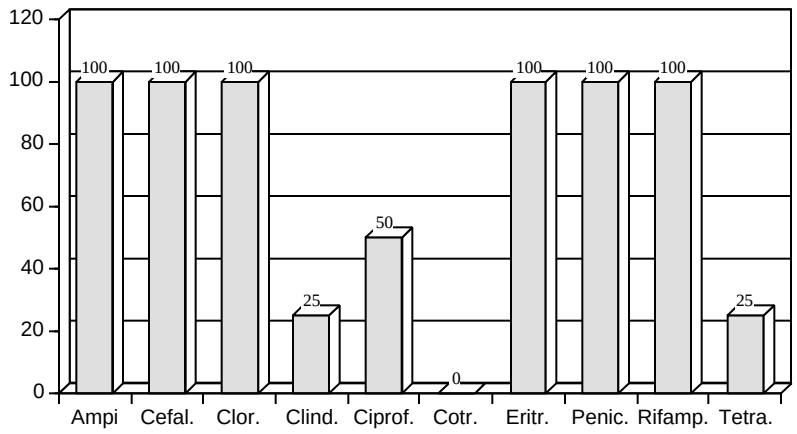


Figura 2. Percentuale di sensibilità dei ceppi di SGB ad alcuni dei più comuni antibiotici. (Metodo break-point: Sceptor B.D.) [***R. Rossetti: dati non pubblicati***] **.**

lattamico produce ottimi risultati in vivo per il forte sinergismo che si instaura tra queste due classi di farmaci, in quanto si ottiene un notevole incremento della capacità di "killing" verso gli *SGB*.

Pertanto, in attesa della definitiva identificazione colturale del microorganismo, viene anche consigliata per il neonato a rischio una terapia combinata di penicillina con gentamicina in quanto dimostratasi più efficace che non con l'impiego della sola penicillina ed in considerazione del fatto che l'aminoglicoside presenta una scarsa tossicità per il neonato alle dosi appropriate [81].

Nel 1981 alcuni Autori [51, 81] hanno evidenziato, in una certa percentuale di ceppi, il fenomeno della "tolleranza" alla penicillina, cioè della proprietà di questi batteri di resistere alla lisi conseguente all'azione primaria dell'antibiotico sulla parete cellulare, per cui si osserva un rapporto tra MBC e MIC esageratamente alto e comunque uguale o maggiore ad 8. Ciò sembra dovuto ad un difetto del sistema autolitico di quegli stipiti [52], per cui ne deriverebbe un ritardato killing batterico ed un effetto additivo, più che sinergico, dallo impiego contemporaneo con gentamicina. La tolleranza alla penicillina potrebbe anche spiegare le reinfezioni o le ricadute, soprattutto nelle forme meningee, ma non se ne conosce ancora il reale significato pratico [86].

Fattori di virulenza

Gli *SGB* sono microorganismi in grado di produrre una serie di sostanze di cui alcune, come l'emolisina ed il CAMP factor, di incerto o sconosciuto ruolo nella patogenesi dell'infezione nell'uomo, ed altre, come la neuraminidasi, la proteasi e le adesine, che sembrano invece strettamente correlate con la virulenza del ceppo che le produce.

Ad esempio la neuraminidasi viene scarsamente prodotta dai sierotipi Ia, Ib, Ic e II, a differenza del III, spesso isolato da neonati con infezioni gravi, e questi ceppi elaborano quantità significativamente maggiori di neuraminidasi rispetto a quelli dello stesso sierotipo isolati da bambini asintomatici [61, 64, 65]. Pertanto questa sostanza potrebbe essere un fattore che rende più virulenti gli *SGB* di tipo III i quali sono predominanti nelle infezioni neonatali, come già visto in precedenza. La neuraminidasi raggiungerebbe il massimo livello durante la fase di crescita esponenziale, come osservato in un terreno chimicamente definito, ma subito dopo ci sarebbe una notevole riduzione della sua attività a causa dell'azione di un altro enzima, la proteasi, che risulterebbe anch'esso un altro fattore di virulenza [82].

Le adesine sono componenti della superficie cellulare del batterio che si legano a specifici recettori siti sulle cellule epiteliali e che fissano lo streptococco al substrato rendendolo quindi più abile a colonizzare od invadere i tessuti più profondi. Studi comparativi relativi all'aderenza alle cellule epiteliali della mucosa vaginale di vari patogeni del tratto genitale femminile hanno permesso di evidenziare che gli *SGB* risultano secondi solo alla *Neisseria gonorrhoeae* nella capacità adesive. Inoltre streptococchi isolati da neonati con infezioni invasive presentavano capacità adesive alle cellule prelevate da neonati infettati, superiori a quelle ottenute su cellule prelevate da controlli della stessa età, indicando quindi che anche altri fattori, sia relativi al batterio che all'ospite, possono influenzare l'aderenza degli *SGB* [3]. Con studi in vitro è stato possibile dimostrare una maggiore aderenza alle cellule vaginali dei ceppi del sierotipo III, rispetto a quella degli altri sierotipi [19].

Altro fattore di virulenza sembra essere costituito dalla capsula prodotta da molti ceppi di *SGB*, in specie da quelli che vengono isolati da gravi infezioni. Tra gli altri costituenti, la capsula presenta l'acido sialico, molecola già ritenuta fattore di virulenza anche in

ceppi di *Escherichia coli* dotati di maggiore aggressività patogena; infatti l'84% degli stipiti isolati da neonati con meningite presentavano l'antigene capsulare K 1, che è un omopolimero di acido sialico [70].

La maggior parte degli isolati clinici di *SGB* presenta una capsula piccola mentre in casi di malattia sono stati isolati frequentemente ceppi con grande capsula che tende a ritornare piccola quando si coltiva il ceppo in laboratorio. Questa trasformazione potrebbe dunque essere la causa dell'aumento della virulenza del ceppo e pertanto la conoscenza dei meccanismi che portano a questa variazione di fase potrebbe anche aprire nuovi orizzonti nella prevenzione della malattia [43].

Infine lo stesso antigene tipo specifico risulterebbe forse il più importante fattore di virulenza attivando il complemento, o sopprimendo le funzioni dei polimorfonucleati neutrofili, od inibendo la maturazione dei macrofagi, come dimostrato in modello animale sul ratto [37, 46, 75, 78, 79].

Epidemiologia

Come accennato nell'introduzione, gli *SGB* possono causare malattie negli animali (mastite bovina contagiosa) ma non sembra possibile, se non eccezionalmente rara [5], la trasmissione di questi ceppi all'uomo, i quali presentano anche caratteristiche peculiari nella composizione antigenica della parete cellulare, tanto che la maggior parte dei sierotipi bovini non può essere tipizzata con il set di antisieri preparato per quelli di provenienza umana [29, 69].

Negli adulti sani gli *SGB* si comportano prevalentemente da semplici colonizzatori delle mucose sopratutto genitali ed anali ma anche del faringe, siti in cui si riscontrano in percentuali variabili a seconda delle popolazioni studiate e dei metodi di isolamento impiegati.

Ma gli *SGB* sono stati isolati, da soli od in associazione ad altri patogeni, anche da vari altri organi od apparati nelle seguenti forme cliniche: batteriemie, meningiti, infezioni urinarie, balaniti, vaginiti, faringiti, otiti medie, ascessi cutanei, lesioni gangrenose, peritoniti, polmoniti, endocarditi e pericarditi [86].

In una recente indagine svolta retrospettivamente in un ospedale toscano negli anni 1987-'90, su oltre 5.000 ceppi di streptococchi isolati da vari materiali patologici, ben il 21, 6 % erano *SGB*, per cui questi germi si collocavano al secondo posto, subito dopo l'*Enterococcus faecalis* [60].

Molto frequente risulta la trasmissione sessuale degli *SGB* da parte di donne colonizzate tanto che, in circa la metà dei rispettivi partners, è possibile isolare lo stesso sierotipo e pertanto essi diventano, a loro volta, portatori per lo più asintomatici, contribuendo a diffondere questi batteri tra la comunità [2].

Gli *SGB* vengono isolati più frequentemente da tamponi vaginali di donne sessualmente attive rispetto alle vergini e si osservano in percentuale maggiore in soggetti che frequentano ambulatori di cliniche di malattie infettive a trasmissione sessuale che non in quelli visti presso ambulatori privati. [8, 30]. Questi dati fanno dunque includere gli *SGB* nel lungo elenco di microorganismi a trasmissione sessuale.

Anche nella nostra esperienza [73] abbiamo osservato il maggior numero di isolamenti in donne di età compresa tra i 20 ed i 40 anni, con una percentuale dell'83% su tutte le donne esaminate, come

riportato in figura 3. Nelle donne gli *SGB* vengono talora isolati con frequenza più alta da tamponi prelevati in sede rettale rispetto a quella vaginale ed in questa rispetto alla sede cervicale. Anche l'intestino è considerato un sito normale di questi streptococchi, da dove possono facilmente diffondere alla zona ano- rettale e da qui passare alla vagina; ciò potrebbe spiegare la discontinua colonizzazione degli *SGB* a livello vaginale e la possibilità di una loro ricomparsa, anche dopo terapia antibiotica mirata.

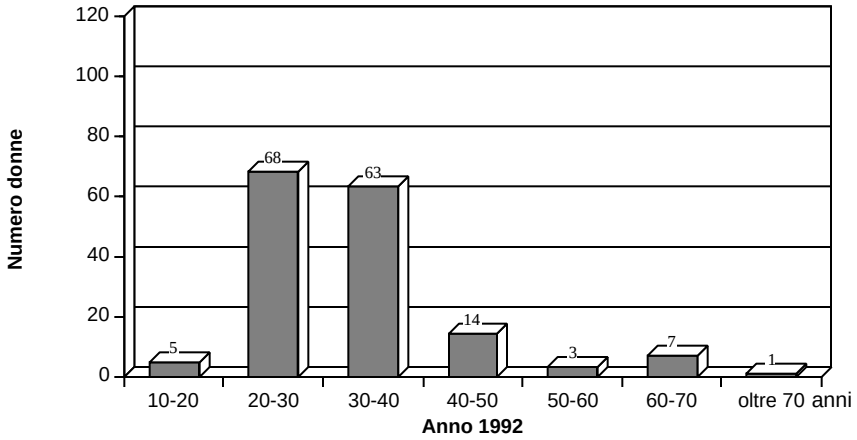


Figura 3. Isolamento vaginale di SGB da donne suddivise per classi d'età. (Rossetti R.: dati non pubblicati).

Per questo motivo, soprattutto per indagini rivolte all'identificazione di donne gravide portatrici di *SGB* risulta opportuno eseguire contemporaneamente un tampone vaginale e rettale perchè dall'abbinamento dei due siti è stato calcolato un incremento di positività fino al 20% [30, 48, 74, 89].

Le percentuali di donne in gravidanza portatrici degli *SGB* variano ampiamente, oscillando dal 2 al 40% [38, 40, 68], a seconda delle popolazioni studiate e dei metodi colturali utilizzati, a conferma dell'assenza di standardizzazione degli stessi. In effetti si osservano differenze significative a seconda che vengano o meno impiegati terreni selettivi per la semina od un prearricchimento del campione in brodo selettivo, sistema con il quale è possibile evidenziare anche cariche basse.

Del tutto recentemente sono stati elaborati i dati di una policentrica nazionale a cui hanno partecipato 23 Centri Ospedalieri, in prevalen-

za dell'Italia centro-settentrionale (Gruppo GIPIN-SGB), relativa al monitoraggio batteriologico degli *SGB* a livello vaginale; su 6935 soggetti esaminati si è osservata, al momento del parto, una percentuale media di donne portatrici pari al 10, 7%, mentre su 1768 soggetti esaminati alla 36ª settimana di gestazione tale valore medio risultava del 12, 1% [44].

La percentuale di colonizzazione per sede ha mostrato un valore del 9, 8% in vagina sia con prelievo alla 36ª settimana che intra-partum, mentre dal retto si è ottenuta una positività dell'11, 1% in 36ª settimana e del 7, 9% intra- partum.

Sul totale dei tamponi positivi per *SGB* si è osservata la situazione riportata in tabella 3 da cui si può nuovamente rilevare l'importanza del prelievo combinato nelle due sedi anatomiche.

Interessante appare anche la tabella successiva 4, da cui si nota un aumento della percentuale dei neonati colonizzati (dal 28, 9% al 54, 9%) con l'aumento della carica batterica nel tampone vaginale e come invece questo valore scenda sensibilmente, soprattutto per le cariche alte, quando la madre sia stata sottoposta a profilassi antibiotica prima del parto.

Il tasso complessivo dei neonati risultati colonizzati nel corso di questa indagine, su 6935 parti, è stato del 4, 4% con una percentuale di sepsi sul totale dei neonati pari allo 0, 04 %, mentre nei neonati colonizzati è risultata dell'1%, cioè 25 volte maggiore.

Tra i fattori che potrebbero influenzare il tasso di colonizzazione vaginale sembrano dimostrati una maggiore attività sessuale, la presenza di dispositivi anticoncezionali intrauterini e la giovane età (20 anni o meno), mentre tra i fattori che non influenzano la prevalenza degli *SGB* in donne non gravide vi sono i contraccetivi orali e la stessa gravidanza. [9].

Le donne gravide risultano poi particolarmente recettive alla infezione da SGB; infatti questi batteri sono risultati responsabili del 20% di metriti post-parto e costituiscono la seconda più comune causa di batteriemia seguita a taglio cesareo [10, 57] e causa di febbri puerperali, che sono state segnalate con frequenze variabili dall'11% al 21% di tutte le colture di sangue provenienti da donne febbrili ricoverate in reparti di ostetricia, nelle quali sono stati osservati quadri clinici caratterizzati da febbre, malessere e brividi.

Momento del prelievo	**Totale**	**Positivi**	**TV+TR (%)**	**Solo TV (%)**	**Solo TR (%)**
36.ma	901	124	59(47,6)	24(19,3)	41(33,1)
Parto	1804	165	71(43)	67(40,6)	27(16,4)

Tabella 3. Frequenza di isolamento degli SGB in relazione alla sede di prelievo (Tampone vaginale vs Tampone rettale). (Gruppo GIPIN-SGB. 1992).

Carica batterica	**Madri coloniz.**	**Parti senza profil.**	**Figli colon. (%)**	**Parti con profil.**	**Figli colon. (%)**
+ / ++	289	225	63(28,9)	64	12(18,8)
+++ / ++++	347	266	146(54,9)	81	7(8,6)
P(*)	42	39	20(51,3)	3	1(33,3)
Totale	648	530	229(43,2)	148	20(13,5)

(*) Campioni positivi senza indicazione di carica batterica

Tabella 4. Carica batterica materna e colonizzazione neonatale in donne senza e con profilassi antibiotica. (Gruppo GIPIN-SGB. 1992).

Infezioni neonatali

I neonati di donne portatrici di *SGB* vengono per lo più infettati al momento del parto in varie sedi anatomiche quali gola, orecchio, narici, ombelico, retto e l'isolamento degli streptococchi da almeno tre sedi diverse dopo 48 ore dalla nascita sembra un indicatore di colonizzazione vera e non solo di contaminazione dalla madre.

La trasmissione degli *SGB* al prodotto del concepimento viene facilitata anche dalla loro tendenza ad aderire sulle cellule dell'epitelio vaginale le quali si trasferiscono sul neonato o possono essere aspirate dallo stesso durante il passaggio nel canale del parto. Ciò può determinare una colonizzazione delle alte vie respiratorie da parte degli *SGB* ma, se tali cellule vengono aspirate fino alle basse vie respiratorie, possono provocare in quella sede un'infezione che può diffondere attraverso il circolo sanguigno nel sistema nervoso causando sepsi e meningite.

Questo meccanismo potrebbe essere alla base dell'early onset disease mentre per la late onset si ritiene che gli *SGB* vengano trasmessi tramite le mani delle madri colonizzate o di altro personale di assistenza, dall'allattamento al seno materno o da colonizzazione crociata tra neonati, attraverso le mani del personale ospedaliero. Uno schema della colonizzazione e di una successiva infezione è quello proposto da Ayoub e Swingle [3], riportato modificato in tabella 5. Studi prospettici hanno rivelato che dal 42 al 72% dei neonati da madre colonizzata si colonizza a sua volta con un rischio di trasmissione verticale direttamente correlato alla quantità di *SGB*

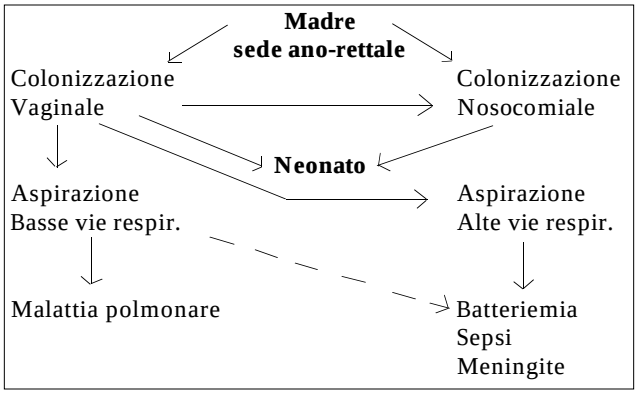


Tabella 5. Schema proposto per la colonizzazione materna da SGB e per la trasmissione madre-neonato.(Mod. da Ayoub e Swingle. 1985)

presenti in vagina. Tuttavia sono state dimostrate infezioni gravi in neonati di donne scarsamente colonizzate (fino ad un terzo di tutti quelli che sviluppano una sepsi) [40] o sottoposte a taglio cesareo, in quanto l'infezione può avvenire anche per via ascendente in utero non solo attraverso le membrane rotte o con rotture microscopiche, ma anche in presenza di membrane integre, come dimostrato da più autori [20, 28, 34, 41].

L'infezione in genere è asintomatica nella grande maggioranza dei casi, ma può diventare sintomatica con quadri clinici molto seri. Tuttavia, nonostante l'alto numero delle donne portatrici, il tasso di morbilità dei neonati risulta molto basso (1-3%) per cui debbono essere presenti alcune condizioni predisponenti o dei fattori di rischio che in effetti sono stati individuati in: prematurità fetale, peso alla nascita inferiore ai 2,5 Kg., rottura prematura delle membrane da oltre 20 ore, manovre strumentali o manuali da parte del personale sanitario, forte colonizzazione vaginale materna e assenza di anticorpi protettivi di tipo IgG di provenienza materna (tabella 6).

La malattia può presentarsi in due forme distinte: la prima denominata "Early onset disease" presenta tassi d'attacco varianti dal 2 al 3,7 per mille nati vivi negli Stati Uniti [55], valore che può salire fino al 7,9 per mille nati vivi su neonati con peso alla nascita inferiore a 2.500 gr., ed al 18,3 per mille nati vivi quando la durata dell'intervallo tra la rottura delle membrane ed il parto supera le 30 ore [5, 77, 90, 96].

Valori medi circa dieci volte più bassi sono stati ottenuti invece in indagini svolte fuori degli Stati Uniti, come la Danimarca (0,2-0,3 / 1000 nati vivi) o l'Inghilterra (0,3-0,4 / 1000 nati vivi) [62].

In ogni caso si osserva comunque un'elevata letalità che può raggiungere il 60% dei casi; insorge di solito entro i primi tre giorni di vita, ma più spesso entro le prime 24 ore dalla nascita (media dell'inizio dei sintomi: 20 ore).

-a) Prematurità fetale
-b) Peso alla nascita inferiore a 2,5 Kg
-c) Rottura prematura delle membrane da oltre 20 ore
-d) Manovre manuali o strumentali
-e) Forte colonizzazione vaginale
-f) Assenza di anticorpi protettivi materni (IgG)

Tabella 6. Fattori di rischio del neonato.

Molti bambini che riescono a superare la meningite, valutata nel 30 al 50% dei casi, rimangono colpiti da danni neurologici permanenti [47]. La trasmissione è di norma di tipo verticale essendo il ceppo di provenienza materna (come dimostrato con la tipizzazione siero specifica); il neonato presenta distress respiratorio acuto, spesso con setticemia e talora con meningite. Gli *SGB* si isolano dal sangue, dal faringe, dalla cute, dall'ombelico e dall'orecchio a dimostrazione della notevole contaminazione del prodotto del concepimento (tabella 7).

Esiste una correlazione tra età gestazionale e mortalità, la quale si colloca tra il 25% ed il 30% in neonati pretermine e tra il 2% ed l'8% in quelli nati a termine [92].

La seconda forma si chiama "Late onset disease" ha un tasso d'attacco dell'1, 6 per mille nati vivi [11], si presenta con una letalità più bassa (20%) ed insorge entro i primi sei mesi di vita ma più sovente entro il primo mese e si presenta raramente oltre il terzo mese di vita (media dell'inizio dei sintomi: 24 giorni). La trasmissione è prevalentemente di tipo orizzontale essendo acquisita in ospedale, od attraverso varie manovre del personale sanitario; il neonato presenta una meningite purulenta per cui dal liquor si possono isolare gli *SGB* nell'85% dei casi, o si possono osservare gli antigeni solubili dello streptococco nel liquor o nelle urine (tabella 8).

- Malattia con elevata letalità (50-60%), insorgente entro i primi 3 giorni, ma spesso entro le 24 ore dalla nascita.
- Trasmissione di tipo verticale dalla madre colonizzata.
- Neonato con distress respiratorio acuto, spesso setticemia talora meningite.
- Isolamento di SGB da : sangue, faringe, cute, ombelico, orecchio.

Tabella 7. Early onset disease.

- Malattia grave con minore letalità (20%), insorgente entro i primi 6 mesi di vita, ma spesso entro il primo mese.
- Trasmissione prevalentemente di tipo orizzontale (nosocomiale).
- Neonato spesso con meningite purulenta.
- Isolamento di SGB da liquor e/o presenza di antigeni solubili dello streptococco.

Tabella 8. Late onset disease.

Problematiche legate agli SGB

Gli streptococchi beta-emolitici di gruppo B non risultano, di norma, germi particolarmente pericolosi per i soggetti adulti in buona salute ma, come abbiamo già detto in precedenza, possono provocare quadri clinici gravi in soggetti con ridotte difese immunitarie o con malattie croniche debilitanti (diabete, cirrosi, ecc.), o quadri gravissimi nel neonato. Pertanto sono stati fatti molti sforzi per cercare di ridurre al minimo questa patologia infettiva ed il metodo migliore risulterebbe l'identificazione delle donne portatrici di *SGB* in sede vaginale e/o rettale al momento del parto.

Infatti queste donne dovrebbero essere seguite con particolare attenzione e, se presentanti qualche fattore di rischio, sottoposte, immediatamente prima del travaglio, a terapia antibiotica con ampicillina [97], farmaco che meglio di ogni altro agisce, per donne gravide, sugli *SGB*.

Questa procedura non è purtroppo sempre possibile perchè non esistono metodi rapidi ed affidabili per individuare, al momento del parto, tutte le donne portatrici.

La colorazione di Gram del preparato ottenuto strisciando il materiale vaginale su vetrino è stato il primo esame ritenuto attendibile ma, sottoposto al vaglio di un'attenta sperimentazione [23], è risultato in effetti deludente (tabella 9).

N	% SGB+	% Sensibilità	% Specificità	Valore predittivo (%) Positivo	Negativo
2431	26,1	16, 1	86,0	28,9	74,4
602	16,9	42,2	55,8	16,3	82,5
2103	13,5	39,4	65,2	15,0	87,3
1180	9,2	67,6	40,0	10,2	92,5
1439	20,5	24,4	83,2	27,3	81,0
7755	18,4	28,2	69,4	17,2	81,1

Tabella 9. Sensibilità, specificità e valori predittivi della colorazione di Gram per la ricerca degli SGB.(Mod. da Carey et al. 1990).

Risultati migliori si sono ottenuti con l'introduzione di metodi immunoenzimatici per la ricerca dell'antigene di gruppo ed in tabella 10 viene riportata una comparazione tra un test di questo tipo e la colorazione di Gram su pazienti ad alto rischio infettivo (prematura rottura delle membrane, parto prematuro, prematura dilatazione del canale cervicale ecc.), ma con risultati poco affidabili [85]. Infine un confronto eseguito tra vari test commerciali (al lattice ed immunoenzimatici), anche recentissimi [39], mostra ottimi valori di specificità ma una sensibilità non accettabile (≤ 60%), che aumenta soltanto saggiando soggetti altamente colonizzati (tabella 11).

Valutazione	ELISA	Gram	Significatività
Sensibilità (%)	60	45	N.S.
Specificità (%)	92	63	p<0.00001
VPP (%)	57	18	p<0.003
VPN (%)	93	86	N.S.

Tabella 10. Validità di un test ELISA e della colorazione di Gram per l'identificazione degli SGB (Mod. da Towers et al. 1990).

Metodo	nº donne	nº pos.	Sensibilità (Fortem. colon.)	Specificità
Bactigen	464	52	40%(86%)	99%
Streptex	434	64	19% (63%)	100%
Streptex	1062	105	15%(29%)	99%
Equate	1062	105	22%(37%)	99%
Equate	131	20	60%(80%)	92%
Icon	300	30	33%(100%)	95%

Tabella 11. Comparazione di alcuni test al lattice ed immunoenzimatici per la ricerca degli SGB da tampone (Mod. da Gentry et al. 1991).

Infatti il limite di tutti i sistemi sin qui esaminati risulta la loro scarsa sensibilità che non permette la rivelazione delle donne con cariche basse (inferiori od uguali a 10.000 ufc / ml) e che, al momento, possono essere individuate solo ricorrendo alla coltura. Ciò è particolarmente importante se si tiene conto del fatto che anche le donne con scarsa colonizzazione possono risultare a rischio di trasmettere l'infezione al neonato [40], come dimostrato anche da uno studio di Lim e Coll. [59], in cui si evidenzia che un bambino su cinque nato da tali madri presentava l'antigene di gruppo B nelle urine. Risulta pertanto necessario un monitoraggio microbiologico delle donne partorienti eseguendo preferibilmente un tampone vaginale e / o rettale o meglio, sembra, cervicale perchè questo permetterebbe di osservare il passaggio degli *SGB* in utero, dove potrebbero trovare un ottimo terreno di coltura nel liquido amniotico.

Gli SGB in vagina: commensali o patogeni?

Come già affermato gli *SGB* presentano un tropismo particolare verso le cellule dell'epitelio vaginale a cui aderiscono con facilità, determinando una colonizzazione spesso permanente oppure transitoria e che comunque si può ritrovare, come abbiamo già detto, fino in oltre il 40% delle pazienti esaminate all'esame colturale.

La maggior parte delle donne *SGB* positive in vagina non lamenta in genere alcun disturbo e non sono riscontrabili quadri clinici particolari, che sono invece spesso caratteristici di altre infezioni (vaginosi batterica da Gardnerella, vaginite da Candida o da *Trichomonas vaginalis*).

L'esame batteriologico del secreto vaginale ci può dare informazioni solo sulla presenza e quantità degli streptococchi nel campione, mentre l'esame batterioscopico può aggiungere alcune utili informazioni quali: a) scomparsa o meno della normale flora costituita dai Lattobacilli, b) presenza o meno di una reazione infiammatoria con abbondanza di polimorfonucleati, c) contemporanea presenza di altri microorganismi non ritrovati in coltura (es: anaerobi).

Nelle foto seguenti sono riportati alcuni casi da cui si può capire l'estrema difformità con cui si possono presentare gli *SGB* in vagina e quindi la difficoltà ad interpretare in senso clinico il reperto microbiologico: infatti si passa da soggetti che presentano *SGB* insieme ai *Lattobacilli* (foto 7) a quelli in cui si trovano solo *SGB* senza

e con flogosi (foto 8 e 9) a quelli in cui gli *SGB* sono ritrovati insieme ad altri microorganismi quali *Candida*, *Trichomonas* o *Gardnerella*.

Pertanto in presenza di un dato microbiologico in cui si nota un'alta carica di *SGB* in presenza o meno di flogosi ed in assenza di *Lattobacilli* è presumibile un ruolo etiologico degli *Streptococchi* che deve comunque essere confermato clinicamente dal ginecologo, anche in relazione alla sintomatologia presentata dalla paziente o, a posteriori, dal miglioramento dopo terapia antibiotica mirata verso gli *SGB*.

Strategie da impiegare per una riduzione delle infezioni neonatali da SGB

Vista la gravità dell'infezione da *SGB* nel neonato e, talora, anche nella madre, dovrebbero essere adottate delle strategie operative per ridurre al minimo la possibilità d'insorgenza della malattia conclamata.

Pertanto, vista l'impossibilità, al momento attuale, di disporre di test diagnostici che diano risposte affidabili in tempi brevi, con alta specificità e sensibilità anche in campioni con scarsa carica batterica, risulta necessario un corretto comportamento sanitario al momento del ricovero della donna in ospedale. Gli sforzi debbono quindi tendere ad impedire la trasmissione verticale dell'infezione prima del parto e ciò è possibile oggi solo con la somministrazione alla madre di antibiotici che neutralizzino in tempi brevi gli *SGB* con una azione di tipo battericida. Questa operazione permetterebbe inoltre di abbassare fortemente la circolazione nosocomiale e quindi di ridurre anche la diffusione per contatto diretto ad altri nonati suscettibili. Gli antibiotici utilizzati sono stati la penicillina e, più recentemente, l'ampicillina o l'amoxicillina per i seguenti motivi : a) sono efficaci, almeno in vitro, sulla totalità dei ceppi, b) passano la barriera placentare e possono proteggere direttamente il feto, raggiungendo livelli battericidi entro 30 minuti dalla somministrazione e consentendo buoni livelli anche nel liquido amniotico [42], c) sono farmaci che non presentano controindicazioni assolute, nè per la madre nè per il feto, d) hanno costi decisamente modesti.

Infine l'antibiotico agisce riducendo fortemente la colonizzazione materna sia per un'azione diretta di killing sugli *SGB*, sia interferen-

do con la loro capacità di aderenza alle cellule dell'epitelio vaginale.

Bisogna tuttavia sottolineare che debbono essere trattate solo quelle donne, eventualmente anche portatrici degli *SGB*, che presentano alcuni importanti fattori di rischio.

Non è pensabile infatti trattare tutte le donne gravide per vari motivi tra cui i più validi sono: 1) costo enorme della operazione 2) possibilità di reazioni collaterali degli antibiotici proposti in circa il 5% dei casi, di cui una piccola parte, calcolata intorno allo 0, 04% potrebbe sfociare in reazioni di tipo anafilattico [10] 3) possibile selezione operata dall'antibiotico nei confronti della flora batterica commensale residente e probabilità di infezioni del neonato da parte soprattutto di germi gram negativi quali *Klebsielle* ed *Escherichia coli* [5] 4) pressione selettiva con possibile insorgenza di ceppi di *SGB*, con resistenza naturale od indotta alla penicillina od all'ampicillina.

Attualmente l'antibiotico utilizzato per la prevenzione è l'ampicillina la cui somministrazione deve essere effettuata da 2 a 4 ore prima del parto per essere sicuri di una protezione del feto. Viene anche proposto il trattamento antibiotico del bambino appena nato.

Tuttavia tale comportamento sembra non possa offrire una completa protezione nel neonato per il quale pertanto viene proposto di non fare alcuna terapia se esso non presenta particolari problemi alla nascita, mentre in caso contrario si consiglia di iniziare un trattamento antibiotico empirico, almeno finchè non saranno disponibili le risposte delle colture. Ciò in considerazione del fatto che l'early onset disease sembra manifestarsi in maniera conclamata nel 60% dei casi [26] al momento della nascita od entro poche ore ed a quel punto la terapia antibiotica, ammesso che riesca a salvare la vita del neonato, non è in grado di proteggerlo comunque dai danni neurologici che potrebbe avere già subito nel frattempo.

Qui di seguito si riportano le linee guida per la prevenzione delle infezioni da *SGB* proposte dal Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn (U.S.A., 1992) [26]:

a) screening per la ricerca degli *SGB* nelle donne alla 26º-28ªsettimana di gravidanza.

b) eseguire la coltura con un singolo tampone prelevando prima dalla vagina e poi dal retto e porlo in un terreno liquido selettivo. Il laboratorio provvederà a fare subcolture su terreni solidi selettivi.

c) non eseguire trattamenti antibiotici prima del parto anche in presenza di una colonizzazione da *SG*B.

d) i soggetti portatori di *SGB*, ma solo se presentanti alcuni fattori

di rischio, debbono essere trattati al momento del parto o con Ampicillina endovena (2 gr. inizialmente e poi 1-2 gr. ogni 4-6 ore fino al parto) o con Penicillina G (5 milioni di Unità ogni 6 ore); per i soggetti con pregresse storie di allergia ai beta-lattamici si impiegherà Eritromicina o Clindamicina endovena.

I fattori di rischio previsti per iniziare il trattamento antibiotico sono i seguenti:

1) parto pretermine e prematura rottura delle membrane (se prima della 37ª settimana di gestazione).

2) febbre intraparto (se superiore a 37,8°C)

3) rottura prolungata delle membrane (se maggiore delle 12 ore).

4) parto plurimo

Un recente studio policentrico americano sulle sepsi da *SGB* [92] ha riconfermato un'incidenza del 3, 2 / 1000 nati vivi indicando che questa malattia non è diminuita negli anni, se paragonata a studi analoghi eseguiti agli inizi degli anni '60.

Tuttavia il tasso di sopravvivenza dei bambini che avevano sviluppato l'early onset disease è risultato dell'86% e quindi decisamente più alto rispetto a quanto osservato nel passato. Tutto ciò sarebbe una dimostrazione dell'attenzione dedicata a questo problema dal personale sanitario e della validità degli interventi adottati, tra i quali vanno sottolineati la terapia antibiotica intraparto, la precoce rivelazione di eventuali sepsi sostenute dagli *SGB* e le migliorate cure intensive destinate ai neonati.

Vaccinazione

La possibilità di prevenire l'insorgenza dell'infezione da *SGB* attraverso l'impiego di un vaccino nelle donne in età gestazionale è stata dimostrata in modelli animali [17, 76, 88] e potrebbe essere l'arma vincente per riuscire a debellare completamente la malattia.

Poichè è dimostrato che la maggior parte delle donne presenta scarsa quantità di anticorpi circolanti tipo-specifici della classe IgG [12, 21, 83], i quali costutiscono forse il più importante mezzo di difesa nei confronti degli *SGB*, sarebbe necessario sviluppare un vaccino costituito dal polisaccaride tipo-specifico di gruppo III o, meglio, da un pool comprendente anche gli altri sierotipi, così da indurre un'immunità permanente nella donna adulta e da immunizzare passivamente il neonato per un periodo sufficientemente lungo da fargli superare un'eventuale early o late onset disease.

Tuttavia gli sforzi compiuti fino ad ora con l'impiego di un vaccino costituito da antigene dello pneumococco di tipo 14 che cross-reagisce con il sierotipo III, non hanno ottenuto il successo sperato, in quanto non è stato in grado di conferire protezione immunitaria in soggetti privi di anticorpi specifici, ma solo in quelli che presentavano già quel tipo di anticorpi e nei quali si otteneva anche un'amplificazione della risposta immune [13, 35].

Non risulta ancora chiaro il motivo di questo comportamento ma si ritiene che la causa principale risieda nel metodo troppo grossolano della preparazione dell'antigene che pertanto risulterebbe poco immunogeno [27, 53].

Baker e Coll. [13, 14, 15] sono riusciti a purificare i polisaccaridi di alcuni sierotipi di *SGB* compreso il III, dimostrandone la loro innocuità ed il potere immunogeno in adulti normali con bassi livelli di anticorpi tipo-specifici. Nei soggetti che rispondevano alla vaccinazione, il picco anticorpale si raggiungeva dopo circa 14 giorni e gli anticorpi rimanevano ad alti livelli per almeno 2 o 3 anni [16].

Tuttavia, ancora oggi, l'impiego su vasta scala di un vaccino appare poco probabile in quanto debbono ancora essere definite tutte le strategie necessarie per un'immunizzazione attiva delle donne che produca effettivamente una sicura e duratura risposta anticorpale.

Bisogna infine considerare che i bambini nati prima della 25-30ª settimana di gestazione possono risultare privi della protezione trasmessa dalla madre, a causa dello scarso passaggio di anticorpi specifici di classe IgG prima di questo periodo gestazionale [22].

Per questi soggetti l'unico mezzo per una possibile prevenzione della malattia potrebbe rimanere la somministrazione di immunoglubuline iperimmuni prodotte in soggetti adulti volontari o preparazioni di plasma contenenti anticorpi tipo-specifici.

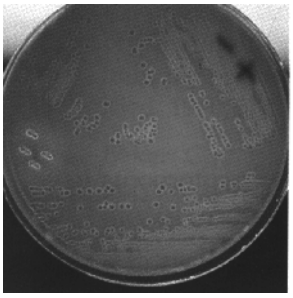


Foto 1. SGB: Emolisi tipica.

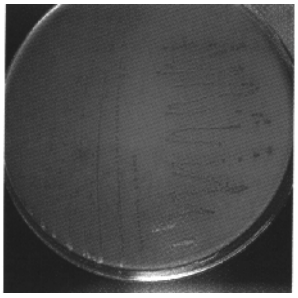


Foto 2. SGB: ceppo non emolitico.

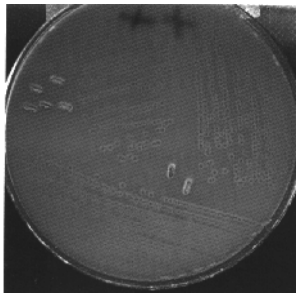


Foto 3. SGB: Ceppo con emolisi più pronunciata.

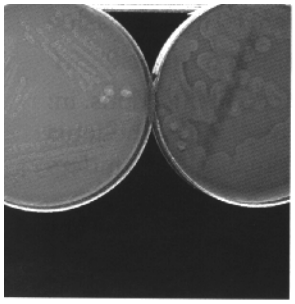


Foto 4. Piastre di agar sague Columbia a sinistra) ed agar sangue Columbia CNA (a destra) seminate con lo stesso tampone vaginale, con sviluppo di Proteus mirabilis.

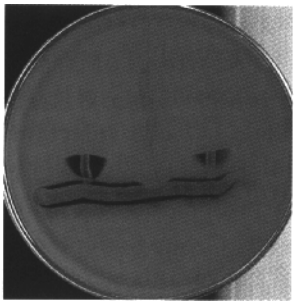


Foto 5. SGB: Camp factor.

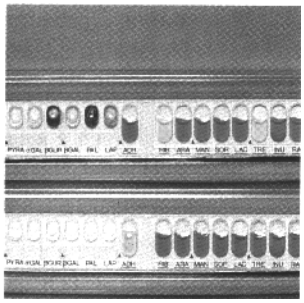


Foto 6. Un pannello per identificazione biochimica degli SGB.

Foto 7.Striscio vaginale: SGB e Lattobacilli.

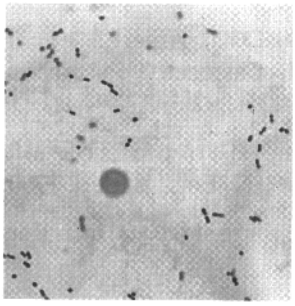


Foto 8. Striscio vaginale: SGB senza flogosi.

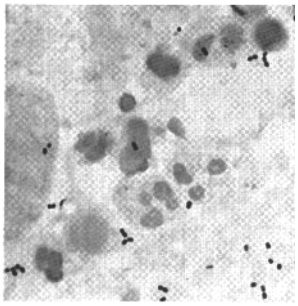


Foto 9. Striscio vaginale: SGB con flogosi.

Bibliografia

1. Anthony B.F., Concepcion N.F.: Group B Streptococcus in a general hospital. J. Infect. Dis. 1975; 132:561-567.
2. Anthony B.F., Okada D.M., Hobel C.J.: Epidemiology of Group B Streptococcus:longitudinal observations during pregnancy. J. Infect. Dis. 1978; 137: 524-530.
3. Ayoub E.M., Swingle H.: Pathogenic mechanism in neonatal GBS infection. Antibiot. Chemother, 1985; 35: 128-141.
4. Baker C.J.: Summary of the workshop on prenatal infections due to Group B Streptococcus. 1977; 136: 137-152.
5. Baker C.J., Edwards M.S.: Group B Streptococcal infections. in: Remington J.S., Klein J.O. eds: Infectious diseases of the fetus and new-born infant. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1982; 820-881.
6. Baker C.J., Barrett F.F.: Group B streptococcal infection in infants: the importance of the various serotypes. J. A. M. A. 1974; 230: 1158-1160.
7 Baker C.J., Webb B.J., Barrett F.F.: Anti microbial sousceptibility of group B streptococci isolated from a variety of clinical sources. Antimicrob. Agents Chemothet. 1976; 10: 128- 131.
8. Baker C.J.: Group B streptococcal infections. Adv. Int. Med. 1980; 25: 475-501.
9. Baker C.J., Goroff D.K.,. Alpert S. et al.: Vaginal colonisation with group B Streptococcus: a study in a college women. J. Infect. Dis. 1977; 135: 392-397.
10. Baker C.J.: Group B streptococcal infection in new-borns. Prevention at last?. N. Engl. J. Med. 1986; 314, 1702-1704.
11. Baker C.J.: Group B streptococcal infections in neonates. Pediatr. Rev. 1979; 1, 5-15.
12. Baker C.J., Edwards M.S., Kasper D.L.: Role of antibody to native type III polysaccharide of group B Streptococcus in infant infection. Paediatrics 1981; 68: 544-549.

13. Baker C.J., Kasper D.L., Edwards M.S, Schiffman G.: Influence of preimmunization antibody level on the specificity of the immune response to related polysaccharide antigens N. Engl. J. Med. 1980; 303: 173-178.

14. Baker C.J., Edwards M.S., Kasper D.L.: Immunogenity of polysaccharides from type III group B Streptococcus. J. Clin. Invest. 1978; 61: 1107-1110.

15. Baker C.J., Rench M.A., Edwards M.S., Carpenter R.J., Hays B.T., Kasper D. L.: Immunization of pregnant women with a polysaccharide vaccine of group B Streptococcus. N. Engl. J. Med. 1988; 319: 1180-1185.

16. Baker C.J., Edwards M.S., Kasper D.L.: Unpublished observations.

17. Baltimore R.S., Baher C.J., Kasper D. L.: Antibody to group B Streptococcus type III in human sera measured by a mouse protection test. Infect. Immun. 1981; 32: 56-61.

18. Bernheimer A.W., Linder R., Avigad L.S.: Nature and mechanism of action of the CAMP protein of group B Streptococci. Infect. Immun. 1979; 23: 838-844.

19. Botta G.A.: Hormonal and type-dependent adhesion of group B streptococci to human vaginal cells. Infect. Immun. 1979; 25: 1084-1086.

20. Boyer K.M., Gadzala C.A., Burd L.I. et al.: Selective in trapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease.I.Epidemiologic rationale. J. Infect. Dis. 1983; 148: 795-801.

21. Boyer K. M., Gotoff S.P.: Prevetion of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. N. Engl. J. Med. 1986; 314: 1665-1669.

22. Burman L.G., Christensen P., Christensen K., Fryklund B., Helgesson A.M., Svenningsen N.W., Tullus K.: Prevention of excess of neonatal morbidity associated with group B Streptococci by vaginal chlorexidine disinfection during labour. Lancet. 1992; 340: 65-69.

23. Carey J. C., Klebanoff M. A., Regan J. A.: Evaluation of the Gram stain as a screening tool for maternal carriage of Group B beta-hemolytic Streptococci. Obstet. Gynecol. 1990; 76: 693-697.

24. Chabbert Y. A., Horodniceaunu T.: Sensibilité des strepto coques A et B vis-à-vis de la pénicilline G, de la pénicilline V, de l'ampicilline et de l'amoxicilline. Nouv. Presse Med. 1975; 4: 2437-2440.

25. Christensen P., Kahlmeter G., Johnson S., Kronvall G.: New method for the serological grouping of streptococci with specific antibodies absorbed to protein A containing staphylococci. Inf. Imm. 1973; 7: 881-885.

26. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and New-born: Guidelines for prevention of Group B streptococcal (GBS) infection by chemoprofylaxis. Pediatrics 1992; 90: 775-778.

27. Crumrine M.H., Ficher G.W., Balk M.W.: Immunochemical cross-reactions between type III group B Streptococcus and type 14 Streptococcus pneumonia. Infect. Immun. 1979; 25: 960- 963.

28. Eickoff T.C., Klein J.O., Daly A.L., Ingall D., Finland M.: Neonatal sepsis and other infections due to group B beta- emolytic streptococci. N. Engl. J. Med. 1964; 271: 1221-1228.

29. El Ghoroury A.A.: Comparative studies of group B streptococci of human and bovine origin: serological characteristics. Am. J. Public Health 1950; 40: 1278-1284.

30. Embil J.A., Martin T.R., Hansen N.H., Mac Donald S.W., Manuel F.R.: Group B beta haemolytic streptococci in the female genital tract: a study of four clinic populations. Br. J. Obstet. Gynecol. 1978; 85: 783-786.

31. Facklam R.R., Padula J.F., Thacker L.G., Wortham E.C., Sconyers B.J.: Presumptive identification of groups A, B and D streptococci. Appl. Microbiol. 1974; 27: 107-113.

32. Facklam R.R., Padula J.F., Wortham E.C., Cocksey R.C., Rountree H.A.: Presumptive identification of group A, B and D streptococci on agar plate medium. J. Clin. Microbiol. 1979; 9: 665-672.

33. Facklam R.R., Cooksey R.C., Wortham E.C.: Evaluation of commercial latex agglutination reagents for grouping streptococci. J. Clin. Microbiol. 1979; 10: 641.

34. Ferrieri P., Cleary P.P., Seeds A.E.: Epidemiology of group B streptococcal carriage in pregnat women en new-born infants. J. Med. Microbiol. 1976; 10: 103-114.

35. Fischer G.W., Lowell G.H., Crumrine M.H., Bass J.W.: Demonstration of opsonic activity and in vivo protection against group B streptococci type III by Streptococcus pneumoniae type 14 antisera. J. Expe. Med. 1978; 149: 776-786.

36. Fry R.M.: Fatal infections by haemolytic Streptococcus Group B. Lancet, 1938; 1: 199-201.

37. Gabig T.G.: Leukocyte abnormalities. Med. Clin. N. A. 1980; 64: 647- 664.

38. Gardner S.E., Yow M.D., Leeds L. J., Thompson P.K., Mason E.O. Jr., Clark D.J.: Failure of penicillin to eradicate group B streptococcal colonisation in the pregnant woman. Am. J. Obstet. Gynecol. 1979; 135: 1062-1065.

39. Gentry Y.M., Hillier S.L., Eschenbach D.A.: Evaluation of a Rapid Enzyme Immunoassay Test for Detection of Group B Streptococcus. 1991; 78:3 97-401.

40. Gibbs R.S., Hall R.T., Yow M.D., Mccracken G.H.Jr., Nelson J.D.: Consensus: Perinatal prophylaxis for Group B streptococcal infection. Pediatr. Infect. Dis. J. 1992; 11: 179-183.

41. Goldman D.A.: Strategies for Preventing Neonatal Group B Streptococcal disease. Infect. Control 1986; 7: 137-139.

42. Gotoff S.P.: Prophylaxis for early-onset group B strep. Contemporary Ob/Gyn. November: 1988; 25-40.

43. Gray B.M., Pritchard D.G.: Phase variation in the pathogenesis of Group B streptococcal infections. In G.Orefici (Ed.).New perspectives on Streptococci and streptococcal infections. Zbl. Bakt. Suppl. 22. Gustav Fischer-Stuttgart-Jena-New York, 1992; 452-454.

44. Gruppo Italiano Prevenzione Infezioni Neonatali da Streptococco di Gruppo B (GIPIN-SGB). Bergamo, 1992.

45. Hakansson S., Burman L.G., Henrichsen J., Helm S.E.: Novel coagglutination method for serotyping group B streptococci. J. Clin. Microbiol.1992; 30: 3268-3269.

46. Hemming V.G., Hall R.T., Rhodes P.G., Shigeoka A.O., Hill H.R.: Assessment of group B streptococcal opsonins in human and rabbit serum by neutrophil chemiluminescence. J. Clin. Invest. 1976; 58: 1379-1387.

47. Institute of Medicine, National Academy of Sciences. Appendix P.In: New vaccine development: establishing priorities Vol. I. Diseases of importance in United States: Washington D.C.: National Academy Press. 1985: 424-439.

48. Islam A., Thomas E.: Primary carrier sites of group B streptococci in pregnant women correlate with the serotype distribution and maternal parity. J. Clin. Pathol. 1981; 34: 78-81.

49. Kasper D.L., Baker C.J., Baltimore R.S., Crabb J.H., Shiffman G., Jennings H.J.: Immunoderteminant specificity of human immunity to type III Group Streptococcus. J. Exp. Med. 1979; 149: 327-339.

50. Kasper D.L., Goroff D.K., Baker C.J.: Immunochemical characterisation of native polysacchairides from group B Streptococcus: the relationship of the type III and group B determinants. J. Immunol. 1978; 121: 1096-1105.

51. Kim K.S., Anthony B.F.: Penicillin tolerance in group B streptococci isolated from infected neonates. J. Infect. Dis.1981; 144: 411-419.

52. Kim K.S., Yoshimori T.N., Imagawa D.T., Anthony B.F.: Importance of medium in demonstrating penicillin tolerance by group B streptococci. Antimicrob. Agents Chemother. 1979; 16: 214- 216.

53. Jennings H.J., Rossel K.G., Kasper D.L.: Structural determination and serology of the native polysaccharide antigen of the type III group B Streptococcus. Can. J. Biochem. 1980; 58: 112-120.

54. Lancefield R.C., Hare R.: Serological differentiation of pathogenic and non-pathogenic strains of hemolitic Streptococci from parturient women. J. Exp. Med. 1935; 61: 335-349.

55. Lancefield R.C.: A microprecipitation-technic for classifying hemolityc streptococci, and improved methods for producing antisera. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1938; 38: 473-478.

56. Landesman S.H., Corrado M.L., Cherubin C.E., Sierra M.F.: Activity of moxolactam and cefotaxime alone and in combination with ampicillin or penicillin against group B streptococci. Antimicrob. Agents Chemother. 1981; 19: 794-797.

57. Ledger W.J., Norma M., Gee C., Lewis W.: Bacteremia on a obstetric-gynecologic service. Am. J. Obstet. Gynecol. 1975; 121: 205-212.

58. Lerner P.I., Gopalakrishna K.V., Wolinsky E., McHenry M.C., Tan J.S., Rosenthal M.: Group B Streptococcus (S.agalactiae) bacteremia in adults: analysis of 32 cases and review of the literature. Medicine 1977; 56: 457-473.

59. Lim D.M., Morales W.J., Walsh A.T., Kanazis D.: Reduction of morbidity and mortality rates for neonatal Group B streptococcal disease through early diagnosis and chemoprophylaxis. J. Clin. Microbiol. 1986; 23: 489-492.

60. Maranini B., Soldi P., Cioni R.: Tipizzazione biochimica e sierologica di oltre 5.000 ceppi di Streptococco isolati presso il Laboratorio di Microbiologia dell'Ospedale di Empoli nel quadriennio 1978-1990.Miniaturizzazione dei test convenzionali e problemi di classificazione. Atti Convegno Scientifico:"Attualità diagnostiche in tema di infezioni streptococciche". Ed. UNIPATH, Urbino, 22 Marzo 1991, 23-35.

61. Mattingly S.J., Milligan T.W., Pierpont A.A., Straus D.C.: Extracellular neuraminidase production by clinical isolates of group B streptococci from infected neonates. J. Clin Microbiol. 1980; 12: 633-635.

62. Mayon-White R.T.: The incidence of GBS disease in neonates in different countries. Antibiot. Chemoter. 1985; 13: 17-29.

63. Merrit K., Jacobs N.J.: Characterisation and incidence of pigment production by human group B streptococci. J. Clin. Microbiol. 1978; 8: 105-107.

64. Milligan T.W., Straus D.C., Mattingly S.J.: Extracellular neuraminidase production by group B streptococci. Infect. Immun. 1977; 18: 189-195.

65. Milligan T.W., Baker C.J., Straus D.C., Mattingly S.J.: Association of elevated levels of extracellular neuraminidase with clinical isolates of type III group B streptococci. Infect. Immun. 1978; 21: 38-746.

66. Nocard M, Mollerau A.: Sur une mammite contagieuse des vaches laitières. Ann. Inst. Pasteur, 1887; 1: 109.

67. Orefici G., Scopetti F., Tamborini T., Scenati R.: Isolamento ed identificazione dello Streptococco di gruppo B (S. agalactiae). Rapporti ISTISAN 1981/86, 54-63.

68. Pass M.A., Gray B.M., Khare S., Dillon H.C.: Epidemiological studies of Group B streptococcal infections in neonates. In *Pathogenic Streptococci.* Ed. M. T. Parker, Reedbooks 1979 p.175.

69. Pattison I.H., Matthews P.R.J., Maxted W.R.: Type classification by Lancefield's precipitin method of human and bovine group B streptococci isolated in Britain. J. Pathol. Bacteriol. 1955; 69: 51-60.

70. Robbins J.B., McCracken G.H. Jr., Gotschlich E.C., Orskov C., Orskov I. Hanson L.A.: Escherichia coli K1 capsular polisaccaride associated with neonatal meningitis.N. Engl. J. Med. 1974; 290: 1216-1220.

71. Roe M.H., Todd J.K., Favara B.E.: Non hemolitic Group B streptococcal infections. J. Pediatr. 1976; 89:75-77.

72. Rossetti R., Onorari M., Nesi G.: Ricerca di Streptococchi di gruppo B su donne ricoverate presso la divisione di Ostetricia e Ginecologia degli Spedali Riuniti di Pistoia per parto imminente. Quad. Sclavo Diagn 1985; 21: 406-411.

73. Rossetti R. : Dati non pubblicati.

74. Sanderson P.J., Ross J., Stringer J.: Source of group B streptococci in the female genital tract. J. Clin. Pathol. 1981; 34: 84-86.

75. Santos J., Shigeoka A.O., Hill H.R.: Functional leukocyte administration in protection against experimental neonatal infection. Pediatr. Res. 1980; 14: 1408-1410.

76. Santos J., Shigeoka A.O., Rote N.S., Hill H.R.: Protective efficacy of a modified immune serum globulin in experimental group B streptococcal infection. J. Pediatr. 1981; 99: 873- 879.

77. Schuchat A., Oxtoby M., Cochi S, et al.: Population-based risk factors for neonatal group B streptococcal disease: results of a cohort study in metropolitan Atlanta. J. Infect. Dis. 1990; 162: 672-677.

78. Schuit K.E., DeBiasio R.: Kinetics of phagocyte response to group B streptococcal infections in new-born rats. Infect. Immun. 1980; 28: 319-324.

79. Shigeoka A.O., Hall R.T., Hemming V.G., Allred C.D., Hill H.R.: Role of antibody and complement in opsonization of group B streptococci. Infect. Immun. 1978; 21: 34-40.

80. Shurin P.A., Howie V.M., Pelton S.L., Ploussard J.H., Klein J.O.: Bacterial aetiology of otitis media during the first six weeks of life. J. Pediatr. 1978; 92: 893-896.

81. Siegel J.D., Shannon K.M., De Passe B.M.: Recurrent infection associated with penicillin-tolerant Group B streptococci: a report of two cases. J. Pediatr. 1981; 99: 920-923.

82. Straus D.C., Mattingly S.J., Milligan T.W., Doran T.I., Nelson T.J.: Protease production by clinical isolates of type III group B streptococci. J. Clin. Microbiol. 1980; 12: 421-425.

83. Stewardson-Krieger P.B., Albrandt K., Nevin T., Kretschmer R.R., Gotoff S.P.: Perinatal immunity to group B beta-hemolytic Streptococcus type Ia. J. Infect. Dis.1977; 136: 649-654.

84. Strickland D.M., Yeomans E.R., Hankins G.D.V.: Cost-effectiveness of intrapartum screening and treatment for maternal group B streptococci colonization. Am. J. Obstet. Gynecol. 1990; 163: 4-8.

85. Towers C.V., Garite T.J., Friedman W.W., Pircon R.A.. Nageotte M.P.: Comparison of a rapid enzyme-linked immunosorbent assay test and the Gram stain for detection of Group B Streptococcus in high-risk antepartum patients. Am. J. Obstet. Gynecol. 1990; 163, 965-967.

86. Visconti A. Tamburini T., Pasquinucci C., Orefici G.: Ricerche batteriologiche ed epidemiologiche sugli Streptococchi di gruppo B isolati in reparti ostetrici. In "Microbiologia clinica dell'apparato uro-genitale". Associazione Microbiologi Clinici Italiani. Atti X¯ Congresso Nazionale Napoli, 14-16 Maggio 1981, 227-259.

87. Visconti A.: Ricerca di sostanze microbiche solubili nei liquidi organici per la diagnosi rapida di alcune infezioni ed in particolare delle meningiti batteriche. Annali Sclavo 1977; 19, 659-749.

88. Vogel L.C., Kretschmer R.R., Padnos D.M., Kelly P.D., Gotoff S.P.: Protective value of gamma globulin preparations against group B streptococcal infections in chick embryos and mice: Pediatr. res.1980; 14:7 88-792.

89. Wallin J., Forsgren A.: Group B streptococci in venereal disease clinic patients. Br. J. Vener. Dis. 1975; 51:401-404.

90. Wang E., Smaill F.: Group B streptococcus.In Chalmers I, Enkin M., Keirse M.N.C. (Eds). “Effective Care in Pregnancy and Chilbirth”. Oxford University Press. 1989; 1: 551-555.

91. Weeks J.L., Mason E.O., Baker C.J.: Antagonism of ampicillin and chloramphenicol for meningeal isolates of group B streptococci. Antimicrob. Agents Chemother. 1981; 20: 281-285.

92. Weisman L.E., Stoll B.J., Cruess D.F., Hall R.T., Merenstein G.B., Hemming V.G., Fischer G.W.: Early-onset group B streptococcal sepsis: A current assessment. J. Pediatr. 1992; 121: 428- 433.

93. Wessels R., Difabio J.L., Benedi V.J., Kasper D.L., Michon F., Brisson J.R., Jelinkova J., Jennings H.J.: Isolation and characterisation of the Group B Streptococcus type V capsular polysaccharide. In G. Orefici (Ed.) “New perspectives on Streptococci and streptococcal infections” Zbl. Bakt. Suppl. 22. Gustav Fischer-Stuttgard-Jena-New York. 1992.; 455-457.

94. Wilkinson H.W.: Analysis of group B streptococcal types associated with diseases in human infants and adults. J. Clin. Microbiol. 1978; 7: 176-179.

95. Wilkinson H.W., Facklam R.R., Wortham E.C.: Distribution by serological type of group B streptococci isolated from a variety of clinical material over a five-year period (with special reference to neonatal sepsis and meningitis). Infect. Immun. 1973; 8: 228-235.

96. Yagupsky P., Menegus M.A., Powell K.R.: The changing spectrum of group B streptococcal disease in infants: an eleven-year experience in a tertiary care hospital. Pedriatr. Infect. Dis. J. 1991; 10:801-808.

97. Yow M.D., Mason E.O., Leeds L.J., Thompson P.K., Clark D.J., Gardner S.E.: Ampicillin prevents intrapartum transmission of group B Streptococcus. J.A.M.A. 1979; 241: 1245-1247.

Indice

Editoriale..... pag. 3

Introduzione..... » 5

Caratteristiche batteriologiche..... » 6

Identificazione..... » 8

Tipizzazione sierologica ..... » 9

Sensibilità agli antibiotici..... » 12

Fattori di virulenza..... » 14

Epidemiologia ..... » 16

Infezioni neonatali..... » 20

Problematiche legate agli SGB ..... » 23

Gli SGB in vagina: commensali o patogeni..... » 25

Strategie da impiegare per una riduzione delle infezioni

neonatali da SGB..... » 26

Vaccinazione..... » 29

Bibliografia..... » 32

Indice ..... » 41

Collana Caleidoscopio - Ed. Italiana

Medical Systems S.p.A.
. . . . . CONTATE SU DI NOI!

1. Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia.* Gennaio '83
2. Rassu S.: *L'ipotalamo endocrino.* Giugno '83
3. Rassu S.: *L'ipofisi.* Dicembre '83
4. Alagna., Masala A.: *La prolattina.* Aprile '84
5. Rassu S.: *Il pancreas endocrino.* Giugno '84
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza).* Luglio '84.
7. Rassu S.: *L'obesita'.* Settembre '84
8. Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.:*Aspetti morfofunzionali dell'ovaio.* Novembre '84.
9. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.
10. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima.* Gennaio'85.
11. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda.* Febbraio '85.
12. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima.* Aprile '85.
13. Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.: *Il TSH.* Giugno '85.
14. Facchinetti F. e Petraglia F.: *La b-endorfina plasmatica e liquorale.* Agosto '85.
15. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1).* Ottobre '85.
16. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda.* Dicembre '85.
17. Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.* Febbraio '86
18. Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica.* Marzo '86.
19. Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti.* Maggio '86.
20. Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica.* Luglio '86.
21. Limone P.: *Il feocromocitoma.* Settembre '86.
22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici*. Novembre '86.
23. Bolcato A.: *Allergia.* Gennaio '87.
24. Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimoimmunologico ed fluoroimmunologico.* Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche.* Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rassu S.: *Le banche dati in medicina.* Maggio '87.
27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea.* Giugno '87.
28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale.* Luglio '87.
29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche.* Settembre '87.
30. Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica.* Novembre '87.
31. Kubasik N.P.: *Ibridomi ed anticorpi monoclonali.* Gennaio '88.

32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario.* Febbraio '88.
33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.:*Neuroendocrinologia dello stress.* Marzo '88.
34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: *La fecondazione in vitro.* Maggio '88.
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare.* Giugno '88.
36. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (2).* Luglio '88.
37. Piantino P., Pecchio F.: *Markers tumorali in gastroenterologia.* Novembre '88.
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: *Le leucemie acute infantili.* Gennaio '89.
39. Sommariva D., Branchi A.: *Le dislipidemie.* Febbraio '89.
40. Butturini U., Butturini A.: *Aspetti medici delle radiazioni.* Marzo '89.
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: *Diagnostica delle neoplasie colo-rettali.* Aprile '89.
42. Palleschi G.: *Biosensori in Medicina.* Maggio '89.
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: *HTLV-I.* Giugno '89.
44. Fanetti G.: *Emostasi: fisiopatologia e diagnostica.* Luglio '89.
45. Contu L., Arras M..: *Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie.* Settembre '89.
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: *Immunologia dell'occhio.* Ottobre '89.
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E. : *Infezioni opportunistiche in corso di AIDS.* Gennaio '90.
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P. : *La coriogonadotropina umana.* Febbraio '90.
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: *L'immunologia del diabete mellito*. Marzo '90.
50. Cappi F.: *La trasfusione di sangue: terapia a rischio*. Aprile '90.
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: *I micobatteri*. Maggio '90.
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: *Anticorpi antinucleo*. Giugno '90.
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: *Le macchine in terapia intensiva.* Luglio '90.
54. Goracci E., Goracci G.: *Gli allergo-acari.* Agosto '90.
55. Rizzetto M.: *L'epatite non A non B (tipo C).* Settembre '90.
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: *Infezione da HIV-1:patogenesi ed allestimento di modelli animali*. Ottobre '90.
57. La Vecchia C. *Epidemiologia e prevenzione del cancro (I).* Gennaio '91.
58. La Vecchia C. *Epidemiologia e prevenzione del cancro (II).* Febbraio '91.
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: *Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti.* Marzo '91.
60. Bedarida G., Lizioli A.: *La neopterina nella pratica clinica.* Aprile '91.
61. Romano L.: *Valutazione dei kit immunochimici.* Maggio '91.
62. Dondero F. e Lenzi A.: *L'infertilità immunologica*. Giugno '91.
63. Bologna M. Biordi L. Martinotti S.: *Gli Oncogèni*. Luglio '91.
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: *Infezione-malattia da HIV in Africa*. Agosto '91.
65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: *L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni.* Settembre '91.
66. Gentilomi G.A.: *Sonde genetiche in microbiologia*. Ottobre '91.
67. Santini G.F. , Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: *Le sonde di DNA e la virulenza batterica.* Gennaio '92.
68. Zilli A., Biondi T.: *Il piede diabetico.* Febbraio '92.
69. Rizzetto M.: *L'epatite Delta.* Marzo '92.
70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: *Gli screening neonatali.* Aprile '92.
71. Tavani A., La Vecchia C.: *Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari.* Luglio '92.

72. **Cordido F. , Peñalva A. , De la Cruz L. F. , Casanueva F. F., Dieguez C.:** ***L'ormone della crescita.*** **Agosto '92.**
73. **Contu L.., Arras M.:** ***Molecole di membrana e funzione immunologica (I)*****. Settembre '92.**
74. **Ferrara S.:*****Manuale di laboratorio I*****. Ottobre '92.**
75. **Gori S.:** ***Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti*****. Novembre '92.**
76. **Ferrara S.:** ***Manuale di laboratorio II*****. Gennaio '93.**
77. **Pinna G., Veglio F., Melchio R.:** ***Ipertensione Arteriosa.*** **Febbraio '93.**
78. **Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.:** ***I linfomi non Hodgkin.*** **Marzo '93.**
79. **Arras M., Contu L.:** ***Molecole di membrana e funzione immunologica (II)*****. Aprile '93.**
80. **Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.:** ***Terapia antiretrovirale*****. Maggio '93.**
81. **Rizzetto M.:** ***L'epatite C*****. Settembre '93.**
82. **Andreoni S.:** ***Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti*****. Ottobre '93.**
83. **Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.:** ***Diagnostica con radionuclidi del Morbo di Graves-Basedow.*** **Novembre '93.**
84. **Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.:** ***Chemiluminescenza.*** **Dicembre '93.**
85. **Hernandez L.R., Osorio A.V.:** ***Applicazioni degli esami immunologici*****. Gennaio 94.**
86. **Arras M., Contu L.:** ***Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I Infociti B*****. Febbraio '94.**
87. **Rossetti R.:** ***Gli streptoccocchi beta emolitici di gruppo (SGB).*** **Marzo '94.**

Ad ogni passo nasce un pensiero!!!!!

Abbiamo una esperienza ultradecennale.
Abbiamo pubblicato riviste in italiano, inglese, francese, spagnolo, albanese...
Abbiamo distribuito le nostre riviste in tutto il mondo: dalle Americhe all'Australia, dall'Europa alla Cina, dall'Africa alla Confederazione degli Stati Indipendenti.

MEDICAL SYSTEMS S.P.A.

....IL FUTURO HA IL CUORE ANTICO

Editor in Chief: Dott. Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel. e Fax 079 270464
Amministrazione: Medical Systems S.p.A.
Via Rio Torbido, 40 - 16165 Genova (Italy)
Tel. (010) 83401 Numero Verde 167 8 01005 (senza prefisso);
Telex 270310 Ideal I.
Telefax (010) 803498- 809070.

EDITORE

Abbiamo deciso di mettere a Vostra disposizione la nostra esperienza, la nostra passione, le nostre tecnologie per la pubblicazione di Atti di Congressi, per la ideazione e realizzazione di riviste scientifiche, per la pubblicazione di libri e monografie, per la raccolta e stampa di articoli scientifici.....

Consultateci!!!!!!

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 12, numero 87

Direttore Responsabile
Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464

Responsabile Commerciale
Alessandra Pater

Consulenti di Redazione
Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione
Giovanna Nieddu

Servizio Abbonamenti
Fina Grandeppieno
Flavio Damarciasi

Editore
Medical Systems S.p.A.
CONTATE SU DI NOI!

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. (010) 83401 Numero Verde 167 801005 (senza prefisso);
Telex 270310 Ideal I.
Telefax (010) 809737- 809070.
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Caleidoscopio Español, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Caleidoscopio literario, Pandora, Tribuna Biologica e Medica, The Medical Systems Voice, Journal of Preventive Medicine and Hygiene.

Stampa
ALGRAPHY S.n.c.
Passo Ponte Carrega, 62 R. - Genova
tel. 010/866272 - Fax 010/8358069

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/84
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

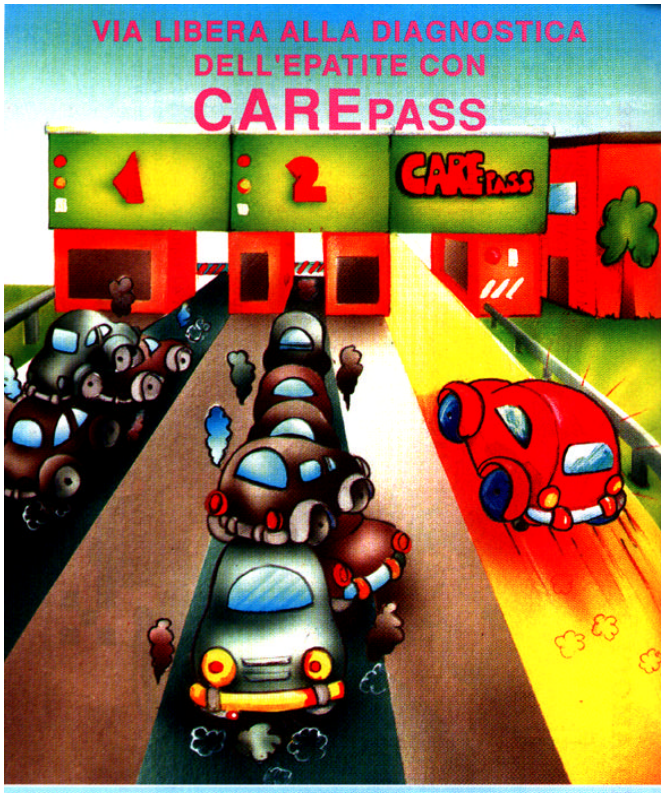
Finito di stampare: Marzo 1994
Sped. in Abb. Post. gr. III/70%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Associata all'USPI
Unione Stampa Periodica Italiana

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano

SAGGIO FUORI COMMERCIO ESENTE IVA E BOLLA DI ACCOMPAGNAMENTO (Art. 4 - 3/8/6 DPR 627/78)



1) REATTIVI PRONTI ALL'USO ED INTERSCAMBIABILI TRA I VARI KIT
2) ELEVATA SENSIBILITA' E SPECIFICITA'
3) ANTI-HBs E ANTI-HBc IgM QUALITATIVI E QUANTITATIVI CON CURVA PRONTA ALL'USO
4) STANDARDIZZAZIONE IN UNITA' PEI/ml
5) AUTOMAZIONE COMPLETA SU STRUMENTAZIONE LADY

MEDICAL SYSTEMS SPA

IL FUTURO HA IL CUORE ANTICO

☎1678 01005