CASO CLINICO

Infecciones neonatales recurrentes por Streptococcus agalactiae

PAULINA BALBOA C.¹, JUANA ZAMORANO R.², MARCELA ASSEF C.², MARLIS TÄGER F.² y
ELIZABETH PALAVECINO R.³

RECURRENCE OF NEONATAL *Streptococcus agalactiae* INFECTIONS

Streptococcus agalactiae (group B *Streptococcus*) infection is one of the main causes of sepsis in the newborn infant, but its recurrence is extremely unusual. We considered it interesting to report two clinical cases of newborn infants with recurrent GBS infection. This article analyzes the four probable pathogenic mechanisms involved: reinfection from an exogenous source, persistent colonization by GBS, penicillin-tolerance and relapse from a latent site.

Key words: Group B streptococcal infection; Recurrent infection; Newborn sepsis.

INTRODUCCION

La incidencia mundial de infecciones invasoras producidas por *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* β hemolítico grupo B) es de 0,6 a 1,7 casos por 1.000 recién nacidos (RN) vivos.^{1, 2} La tasa en nuestro servicio de neonatología y pediatría es semejante a lo descrito en la literatura. Las infecciones recurrentes por *S agalactiae* son sin embargo, extremadamente infrecuentes. En un estudio epidemiológico realizado el año 1990 en E.U.A., 3 de 247 RN con enfermedad precoz por *S agalactiae* experimentaron un segundo episodio, lo que da una tasa de recurrencia de 1%.¹

Los objetivos de esta publicación son describir dos casos de infecciones invasoras recurrentes causadas por *S agalactiae*, por lo inhabitual de su presentación y analizar los diferentes mecanismos involucrados en su patogenia.

CASO 1

RN masculino, hijo de madre primigesta, embarazo fisiológico, parto eutócico a las 38 semanas de gestación y antecedente de 6 horas con membranas rotas. Apgar 9-9. Pesó al nacer 2.940 grs.

Al tercer día de vida presentó fiebre 38,3°C axilar, asociada a polipnea, retracción subcostal,

Hospital Parroquial de San Bernardo:

1 Unidad de Neonatología.

2 Servicio de Pediatría.

3 Laboratorio de Microbiología Clínica. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Lugar de trabajo actual: Department of Pathology, University Hospitals of Cleveland, Ohio, EUA.

hipoactividad y dificultad para alimentarse. A las pocas horas evolucionó con convulsiones caracterizadas por succión repetida, pedaleo e hiperextensión de las cuatro extremidades. Al ingreso a nuestra institución se le realizó punción lumbar (PL) que dio salida a LCR turbio, cuyo citoquímico mostró glucorraquia de 3 mg/dl (glicemia 64 mg/dl), proteinorraquia de 217 mg/dl y 1.840 leucocitos/mm³ con 78% PMN. En hemocultivos, cultivo de LCR y de secreción umbilical se aisló *S. agalactiae* sensible a penicilina, según estudio de susceptibilidad realizado por difusión en disco. Se inició tratamiento con penicilina sódica intravenosa (iv) 200.000 UI/kg/día y cefotaxima iv 190 mg/kg/día, y al recibir el informe del cultivo de LCR se continuó sólo con penicilina sódica iv en dosis de 400.000 UI/kg/día, completando 14 días de tratamiento antiinfeccioso.

El primer hemograma mostró leucocitosis de 31.500/mm³ con neutrofilia absoluta de 20.160/mm³ y relación I/T de neutrófilos 0,14. Los hemogramas realizados a los 8, 12 y 15 días de evolución fueron normales. La PCR a los 8 días de antibioterapia fue de 68,5 mg/l y a los 12 días descendió a 18,1 mg/l; previo al alta, a los 15 días de evolución el valor era 2,9 mg/l. Se realizó ecografía encefálica a los 8 días de evolución que no mostró alteraciones. El examen de LCR a los 7 días de tratamiento reveló glucorraquia de 24 mg/dl, proteinorraquia de

100 mg/dl, 200 leucocitos/mm³ con 64% PMN y el cultivo fue negativo.

Se dio de alta en buenas condiciones a los 19 días de vida, pero al día siguiente reingresó por presentar fiebre 38,3°C axilar, rechazo alimentario, irritabilidad y temblores. Se realizó PL que reveló glucorraquia de 2 mg/dl, proteinorraquia de 270 mg/dl, 3.600 leucocitos/mm³ con 91% de PMN. En los cultivos de LCR y sangre se recuperó *S. agalactiae*, comprobándose la susceptibilidad a penicilina y a cefotaxima mediante test de difusión en disco. No se pudo caracterizar mayormente la cepa, ni realizar CIM ni CBM. Los cultivos maternos de secreción láctea, endocervical y frotis faríngeo no detectaron *S. agalactiae*.

La TAC cerebral fue normal. La radiografía ósea reveló un proceso calcificado en el trocánter mayor del fémur derecho, sugerente de calcificación de absceso secundario a una osteomielitis (Figura 1). El cintigrama óseo mostró un aumento de la concentración del radiofármaco en la epífisis proximal del fémur derecho, región peritrocantérea y cuello femoral (Figura 2). Se realizó una punción de cadera que fue normal; no se exploró quirúrgicamente dado el buen estado general del paciente y la ausencia de signos inflamatorios locales, salvo un sutil engrosamiento de los aductores de cadera.

Se trató durante 21 días con cefotaxima iv 150 mg/kg/día y luego 3 semanas más con

Figura 1. Radiografía de caderas. Se observa un proceso calcificado en el trocánter mayor derecho por fuera del fémur.

Figura 2. Cintigrama óseo. Muestra aumento de la concentración del radiofármaco en la región de la epífisis proximal del fémur derecho, compromiso de la región peritrocantérea del cuello femoral.

amoxicilina oral 50 mg/kg/día. Al alta el hemograma y la PCR fueron normales.

CASO 2

RN masculino, madre de 22 años, múltipara de uno, parto eutócico a las 40 semanas de gestación, sin rotura previa de membranas. Apgar 9-9. Peso de nacimiento 3.650 grs.

A los 30 días de vida presentó fiebre (39°C rectal), asociada a irritabilidad y aspecto séptico. El hemograma mostró 12.500 leucocitos/mm³ sin desviación a izquierda, y la PCR fue de 24 mg/l. Se descartó focos meníngeo, urinario y pulmonar. Fue tratado con ampicilina iv 100 mg/kg/día + gentamicina iv 5,5 mg/kg/día durante las primeras 48 hrs. En hemocultivos se aisló *S. agalactiae* sensible a penicilina, por lo cual se continuó sólo con ésta en dosis de 150.000 UI/kg/día iv completando 10 días de tratamiento. La evolución clínica fue satisfactoria y la PCR de control al séptimo día de tratamiento descendió a 7,8 mg/l.

A las 48 horas de su egreso presentó irritabilidad, fiebre (39,2°C rectal), piel reticulada y pálida, y hepatomegalia. Se realizó PL cuyo citoquímico mostró proteinorraquia de 43 mg/dl, glucorraquia de 46 mg/dl (glicemia 71 mg/dl) y 3 leucocitos/mm³. Se inició tratamiento con cloxacilina iv 200 mg/kg/día + cefotaxima iv 150 mg/kg/día.

A las 36 hrs de evolución persistía de mal aspecto, letárgico y reapareció la fiebre. Se realizó segunda PL cuyo citoquímico fue compatible con MBA: aspecto turbio, glucorraquia 21 mg/dl (glicemia 71 mg/dl), proteinorraquia 600 mg/dl, 890 leucocitos/mm³ con 52% PMN. Los exámenes mostraron PCR de 60 mg/l, recuento de leucocitos de 7.000/mm³, 560 baciliformes e índice I/T de neutrófilos de 0,16. Se aisló *S. agalactiae* sólo en el primer cultivo de LCR y en hemocultivos. Se cambió cloxacilina por penicilina iv en dosis de 200.000 UI/kg/día y se mantuvo cefotaxima. Por persistir febril al quinto día de tratamiento, con PCR de 65 mg/l y VHS de 76 mm/h, se decidió aumentar la dosis de penicilina sódica a 500.000 UI/kg/día, la que se administró por 21 días, y cambiar cefotaxima por gentamicina 6 mg/kg/día completando 14 días. La CIM para penicilina fue de 0,06 µg/ml (Tabla 1).

Tabla 1. Puntos de corte de la concentración inhibitoria mínima (CIM) para penicilina en *Streptococcus agalactiae*

Susceptibilidad	CIM (µg/ml)
Sensible	≤ 0,12
Sensibilidad intermedia	0,25 - 4
Resistente	> 4
National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1997 (Ref. 19).	

Se descartó un foco oculto mediante ecografía cerebral, cintigrama óseo, ecocardiograma y ecografía abdominal. El paciente evolucionó favorablemente; el LCR de control al sexto día de tratamiento reveló un citoquímico normal y el cultivo fue negativo. Al alta tenía hemograma, PCR y VHS normales. El estudio inmunológico (IgG, IgM, IgA, C3, C4, CH50) fue normal y el test de ELISA para VIH negativo. Los cultivos faríngeo y rectal del paciente y los cultivos faríngeo y de secreción láctea maternos no detectaron *S. agalactiae*. Se aisló *S. agalactiae* en secreción vaginal materna y el estudio genotípico de cepas demostró que el *S. agalactiae* aislado en el hijo correspondía a la misma cepa obtenida de la madre (Figura 3). Se administró rifampicina oral 10 mg/kg/día durante 4 días a ambos, negativizándose el cultivo vaginal de control.

Figura 3. ARBITRARY-PRIMED PCR. Muestra un patrón de bandas similar en la cepa aislada en la madre (línea 2) y del hijo (línea 3). Una cepa de *S. agalactiae* de control (línea 1) muestra un patrón diferente a los anteriores.

DISCUSION

Cuatro mecanismos han sido involucrados en la etiopatogenia de la infección recurrente por *S. agalactiae*: reinfección desde una fuente exógena, colonización persistente por *S. agalactiae*, tolerancia a penicilina y recaída debido a un foco metastásico latente.

La **reinfección** desde una fuente exógena puede deberse a transmisión nosocomial o desde la comunidad. Las transmisiones nosocomiales han sido relacionadas con brotes epidémicos producidos en unidades de RN y se asocian a una mala técnica de lavado de manos del personal y a un número insuficiente de enfermeras por número de RN o a hacinamiento.³ Las transmisiones desde la comunidad son menos frecuentes, Gardner et al encontraron que sólo 4,3% de los RN con cultivo negativo para *S. agalactiae* al momento del alta del puerperio presentaron colonización mucosa a los 2 meses de edad.⁴ También se han descrito infecciones recurrentes asociadas a mastitis materna;⁵ se postula que la colonización inicial del RN favorecería la infección mamaria al aspirarse bacterias dentro del ductus mamario debido a la presión negativa generada durante la succión. Así la bacteria se multiplicaría en la leche y volvería al RN en un inóculo mucho mayor.^{5,6}

Se ha comprobado **colonización persistente** por *S. agalactiae* en la mucosa nasofaríngea y gastrointestinal de niños tratados adecuadamente de infecciones invasoras producidas por este agente. Paredes et al estudiaron a 12 lactantes bajo 3 meses de edad, de los cuales 11 presentaron una infección invasora causada por *S. agalactiae* y uno de ellos sólo colonización faríngea. En 66% de los casos persistió positivo el cultivo de la mucosa orofaríngea, rectal y umbilical, a pesar de haber recibido tratamiento adecuado con penicilina y de haber negativizado los cultivos de sitios estériles (sangre, LCR, hueso y articulación).⁷ Una probable explicación es un retardo o nula elevación de anticuerpos contra el polisacárido capsular de *S. agalactiae*. Esto ha sido observado en algunos niños que se recuperan de una infección invasora causada por el serotipo III, asociado a la inmadurez inmunológica propia de

los neonatos y más acentuada en prematuros.⁹

¹⁰ Empleando enzimas de restricción en cepas de *S. agalactiae* aisladas de niños con infecciones recurrentes en los cuales no se demostró un foco metastásico, Green et al observaron que 90% de los RN eran prematuros y en 70% de los casos, la reinfección fue causada por la misma cepa. Estos autores plantean que la combinación de la inmadurez del sistema inmunológico, asociada a una colonización persistente, puede permitir una reinvasión desde la superficie mucosa y una enfermedad sistémica recurrente.¹ Para eliminar el estado de portador se recomienda usar rifampicina 10 mg/kg/día durante 4 a 5 días después de completar la terapia convencional.¹²

El tercer mecanismo involucrado en infecciones recurrentes por *S. agalactiae* es la existencia de **tolerancia a penicilina**, definida por una relación entre CBM y CIM mayor de 32, utilizando un inóculo de 10⁵ UFC/ml y un punto final de muerte de 99,9% para la determinación de CBM.¹⁰ Este es un concepto clínico que se ha tratado de correlacionar con hallazgos de laboratorio. Se ha encontrado tolerancia *in vitro* a penicilina G en 4 a 6% de las cepas de *S. agalactiae*.² La tolerancia a penicilina G se relaciona con un retardo de la muerte bacteriana, con un efecto aditivo (no sinérgico) de penicilina + gentamicina, y con un defecto de las enzimas autolíticas de dichas cepas.^{2,8} La tolerancia a penicilina G también depende del tamaño del inóculo bacteriano; así, si éste aumenta de 10⁵ a 10⁷ UFC/ml, aumentan la CIM y CBM. McCracken destaca que al inicio de la MBA se han aislado 10⁷ a 10⁸ bacterias de *S. agalactiae* por ml de LCR; por lo tanto una dosis inadecuada de penicilina puede producir un retardo en la erradicación del *S. agalactiae* en el LCR.¹³ Existen varios reportes de MBA recurrentes causadas por *S. agalactiae* en los cuales las dosis del antibiótico en el primer episodio de MBA fueron menores a 200.000 UI/kg/día cuando se empleó penicilina o menor o igual a 200 mg/kg/día de ampicilina.^{8, 11, 14, 15} Esto explica que en los últimos años la dosis *S. agalactiae* de penicilina G para MBA causada por *S. agalactiae* ha sido aumentada² y se recomienda usar penicilina 500.000 UI/kg/día o ampicilina 300 a 400

mg/kg/día en MBA precoz o tardía y penicilina 200.000 UI/kg/día en bacteremias sin meningitis,² completando 14 días de tratamiento en MBA, 10 días en sepsis sin foco meníngeo y 3 a 4 semanas en osteomielitis aguda.

El último mecanismo analizado es la recaída a partir de un **foco metastásico** no diagnosticado. Se postula que si el primer episodio de infección por *S. agalactiae* es tratado con dosis de antibiótico más baja o por menor tiempo del recomendado, se puede establecer un foco subclínico de infección. Así, después de discontinuar la terapia antiinfecciosa se produce una recaída por la misma cepa que produjo el primer episodio.¹ Se han descrito como focos ocultos absceso cerebral, endocarditis bacteriana, otitis media y celulitis.^{8, 11, 14}

En el análisis del caso 1 creemos que la recurrencia meníngea se debió a un foco metastásico óseo no diagnosticado, que pudo haberse sospechado por la lenta normalización de la PCR, aún alta a los 8 días de tratamiento.¹⁶ Las infecciones óseas por *S. agalactiae* tienen un inicio más bien silente con escasos signos inflamatorios lo que dificulta el diagnóstico clínico.^{17, 18} En el caso descrito el paciente no tenía signos locales de compromiso femoral, solamente había engrosamiento de los aductores de cadera derecha. A pesar de que la osteomielitis por *S. agalactiae* es considerada una enfermedad de inicio tardío, se postula que la enfermedad se adquiere en forma precoz pero se manifiesta tardíamente.² Estudios de serotipos de *S. agalactiae* aislados en infecciones óseas sugieren transmisión desde la madre al RN durante el parto, así un episodio de bacteremia en los primeros días de vida daría origen a un foco metastásico osteoarticular de aparición tardía.¹⁷ A nuestro paciente se le realizó una radiografía de caderas al mes de edad, y como se sabe que las alteraciones radiográficas se demoran por lo menos diez días en aparecer, es probable que la infección ósea se haya iniciado junto con el primer episodio de meningitis. Según recomendaciones publicadas, los focos óseos deben recibir tratamiento antibiótico durante al menos tres a cuatro semanas para evitar complicaciones,² lo que sugiere que la recurrencia de la MBA se debió al tratamiento insuficiente de su foco óseo.

En nuestro segundo caso clínico creemos que la recurrencia obedeció a una reactivación endógena determinada por una dosis insuficiente de penicilina, o por una cepa de *S. agalactiae* tolerante al antibiótico. Esto último se sospechó por la lenta respuesta al tratamiento de la MBA, manifestada por persistencia de la fiebre y PCR que se mantuvo elevada, la cual mejoró al aumentar la dosis de penicilina y agregar gentamicina. En estos casos la muerte bacteriana se logra por la adición de pequeñas concentraciones de gentamicina a la penicilina.⁸ El mecanismo que explica este efecto bactericida es desconocido; sin embargo, se postula que la gentamicina puede penetrar y actuar en células mínimamente dañadas por penicilina.²⁰ La tolerancia a penicilina no se pudo confirmar porque no se realizó CBM y la CIM a penicilina sólo descartó resistencia bacteriana. La colonización vaginal materna explicaría la primera infección invasora dado el hallazgo de portación vaginal materna de *S. agalactiae* y avalado por la identificación genotípica idéntica de las cepas de la madre y del hijo.

En resumen, frente a una infección recurrente por *S. agalactiae* proponemos:

- Descartar un foco supurativo no evidente, ya sea osteoarticular, en el SNC o cardíaco.
- Evaluar la dosis empleada de antibiótico y la duración del tratamiento, ya que una terapia insuficiente puede favorecer la formación de un foco metastásico.
- Algunos autores recomiendan realizar CIM y CBM cuando existe una pobre respuesta al agente antimicrobiano utilizado a pesar de que se haya comprobado susceptibilidad a través de la difusión por disco, si no se encuentra otra causa que explique la recurrencia.² Ellos mismos sugieren que si la tolerancia es demostrada, el clínico puede empíricamente escoger entre la combinación penicilina G o ampicilina + gentamicina, utilizar penicilina G o ampicilina como monoterapia o usar cefotaxima. No hay datos disponibles para determinar el mejor esquema terapéutico.
- También es importante considerar reinfección por leche materna especialmente si la madre está cursando una mastitis y se aísla *S. agalactiae* en el cultivo lácteo.

- Las infecciones nosocomiales son poco frecuentes pero hay que sospecharlas cuando se producen varios casos simultáneos en una unidad de RN.
- Por último Green sugiere que en los casos de infecciones invasoras recurrentes, el tratamiento debiera continuar empíricamente una semana más de lo usualmente recomendado.¹

RESUMEN

La infección por *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* β hemolítico grupo B) es una de las principales causas de sepsis en recién nacidos, pero su recurrencia es extremadamente infrecuente. Consideramos de interés presentar dos casos clínicos de recién nacidos con bacteremia recurrente causada por *S agalactiae* y analizar los probables mecanismos patogénicos involucrados: reinfección desde una fuente exógena, colonización persistente por *S agalactiae*, tolerancia a penicilina y recaída desde un foco metastásico latente.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- GREEN P, SINGH K, MURRAY B, BAKER C. Recurrent group B streptococcal infections in infants: Clinical and microbiologic aspects. J Pediatr 1994; 125: 931-8.
- 2.- BAKER C, EDWARDS M. Group B streptococcal infections. En: Remington & Klein, Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. Remington J. S., Klein J. O., eds. W.B. Saunders Fourth edition 1995, Philadelphia pp: 980-1054.
- 3.- NOYA F, RENCH M, METZGER T, COLMAN G, NAIDOO J, BAKER C. Unusual occurrence of an epidemic of type Ib/c group B streptococcal sepsis in a neonatal intensive care unit. J Infect Dis 1987; 155: 1135-44.
- 4.- GARDENER S, MASON E, YOW M. Community acquisition of group B *Streptococcus* by infants of colonized mothers. Pediatrics 1980; 66: 873-5.
- 5.- KENNY J, ZEDD A. Recurrent group B streptococcal disease in an infant associated with the ingestion of infected mother's milk (letter). J Pediatr 1977; 91: 158-9.
- 6.- RENCH M, BAKER C. Group B streptococcal breast abscess in a mother and mastitis in her infant. Am J Obstet Gynecol 1989; 73: 875-6.
- 7.- PAREDES A, WONG P, YOW M. Failure of penicillin to eradicate the carrier state of group B *Streptococcus* in infants. J Pediatr 1976; 89: 191-3.
- 8.- SIEGEL J, SHANNON K, DE PASSE B. Recurrent infection associated with penicillin-tolerant group B streptococci: A report of two cases. J Pediatr 1981; 6: 920-4.
- 9.- BAKER C, EDWARDS M, KASPER D. Role of antibody to native type III polysaccharide of group B *Streptococcus* in infant infection. Pediatrics 1981; 68: 544-9.
- 10.- LEWIS D B, WILSON C B. Developmental immunology and role of host defenses in neonatal susceptibility to infection. En: Remington & Klein Infectious Diseases of the Fetus & Newborn Infant. Remington J S, Klein J O eds. Fourth edition, 1995, W.B. Saunders Company, Philadelphia, pp 20-98.
- 11.- RUIZ-GOMEZ D, TARPAY M, RILEY H. Recurrent group B streptococcal infections: Report of three cases. Scand J Infect Dis 1979; 11: 35-8.
- 12.- MILLARD D, BUSSEY M, SHULMAN S, YOGEV R. Multiple group B streptococcal infections in a premature infant: Eradication of nasal colonization with rifampin. Am J Dis Child 1985; 139: 964-5.
- 13.- MCCracken G, FELDMAN W. Editorial comment. J Pediatr 1976; 89: 203-4.
- 14.- BROUGHTON D, MITCHELL G, GROSSMAN M, HADLEY W, COHEN M. Recurrence of group B streptococcal infection. J Pediatr 1976; 89: 183-5.
- 15.- DORAND R, ADAMS G. Relapse during penicillin treatment of group B streptococcal meningitis. J Pediatr 1976; 89: 188-90.
- 16.- ROINE I, BANFI A, BOSCH P, LEDERMANN W, CONTRERAS C, PELTOLA H. Serum C-reactive protein in childhood meningitis in countries with limited laboratory resources: a Chilean experience. Pediatr Infect Dis J 1991; 10: 923-8.
- 17.- BAXTER M, FINNEGAN M. Skeletal infection by group B beta-haemolytic streptococci in neonates. A case report and review of the literature. J Bone Joint Surg (Br) 1988; 70: 812-4.
- 18.- PERKINS M, EDWARDS K, HELLER R, GREEN N. Neonatal group B streptococcal osteomyelitis and suppurative arthritis. Clin Pediatr 1989; 28: 229-30.
- 19.- National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1997. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically. M7-A4, 4th ed National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa.

Correspondencia a:

Paulina Balboa C.

Unidad de Neonatología,

Hospital Parroquial de San Bernardo,

O'Higgins 04, San Bernardo, Santiago, Chile.

Fax: (56-2) 859 2630

E-mail: uriel@chilesat.net