

# Infeção Tardia por *Streptococcus* do Grupo B: Uma Manifestação em Espelho em Gémeos Heterozigóticos

## Late-Onset Group B Streptococcal Infection: A Mirror Manifestation in Heterozygous Twins

Sofia Rodrigues Almeida<sup>1</sup>, Rita Espírito Santo<sup>2</sup>, Margarida Chaves<sup>1</sup>, Mafalda Martins<sup>1</sup>, Manuel Cunha<sup>1</sup>

1. Unidade Funcional de Pediatria, Hospital de Cascais Dr. José de Almeida, Cascais, Portugal

2. Departamento de Pediatria, Hospital Universitário de Santa Maria, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

Acta Pediatr Port 2018;49:75-9

DOI: 10.21069/APP.2018.12099

### Resumo

A infeção tardia por *Streptococcus* do grupo B ocorre entre os 7-90 dias de vida e pode afetar crianças sem antecedentes relevantes. A adenite é uma forma de apresentação rara, podendo ser o único sinal de bacteriemia. Descreve-se o caso de dois lactentes gémeos heterozigóticos, com pesquisa de *Streptococcus* do grupo B negativa na gestação e parto por cesariana eletiva. Aos 55 dias de vida o primeiro gémeo foi internado por febre, irritabilidade e recusa alimentar, detetando-se uma tumefação cervical direita, dolorosa à palpação. Dois dias depois, o segundo gémeo iniciou quadro de febre e irritabilidade marcada, com tumefação cervical à esquerda, motivando também internamento. Em ambos os casos ocorreu isolamento de *Streptococcus* do grupo B na hemocultura, sensível à penicilina. Cumpriram antibioterapia intravenosa durante 10 dias, com boa evolução clínica e resolução completa do quadro. O grau de suspeição e a terapêutica instituída precocemente foram fundamentais para o bom prognóstico destes casos.

**Palavras-chave:** Doenças em Gémeos; Heterozigoto; Infecções Estreptocócicas; Lactente; Linfadenite; *Streptococcus agalactiae*

### Abstract

Late-onset group B streptococcal infection occurs between 7 and 90 days of life and affects otherwise healthy children. Lymphadenitis is a rare form of presentation and may be the only sign of bacteraemia. The authors report the case of heterozygous twin infants with negative gestational group B streptococcus screening and delivered by elective caesarean section. At 55 days of age, the first twin was admitted with fever, irritability and refusal to feed, and a painful right cervical swelling was detected. Two days later, the second twin was admitted with fever and marked irritability, with left cervical swelling. In both cases penicillin-sensitive group B *Streptococcus* was isolated in blood culture. The infants underwent intravenous antibiotic therapy for 10 days, leading to complete resolution of the condition. The degree of suspicion and the early institution of treatment are fundamental for the good prognosis of these cases.

**Keywords:** Diseases in Twins; Heterozygote; Infant; Lymphadenitis; Streptococcal Infections; *Streptococcus agalactiae*

### Introdução

O *Streptococcus* do grupo B (SGB) é o principal responsável por infeção neonatal precoce (até aos 6 dias de vida) e mais raramente por infeção tardia (7-90 dias de vida).<sup>1</sup> Contrariamente à infeção precoce, na infeção tardia não estão identificados fatores de risco conhecidos.<sup>2-4</sup> A sua incidência varia de 0,27-1,4/1000 nados-vivos, sendo mais elevada nos prematuros.<sup>1,2,5</sup> Em Portugal tem-se verificado uma descida da incidência global de sépsis por SGB comprovada nos primeiros três meses de vida, sendo de 0,6/1000 nados-vivos em 2002 e de 0,15/1000 nados-vivos em 2007.<sup>6</sup> Em 2008, um estudo realizado no Norte de Portugal identificou uma taxa de colonização de 18% em grávidas,<sup>6</sup> e em 2014 uma taxa de 16% foi descrita numa maternidade em Lisboa.<sup>7</sup>

A infeção tardia pode ser adquirida por transmissão vertical ou pós-natal. A primeira consiste numa infeção após colonização perinatal e a segunda pode ser adquirida após contacto, nomeadamente hospitalar, na comunidade ou materno.<sup>1,5</sup> O papel do leite materno na aquisição da infeção pós-natal é controverso (dicotomia risco-benefício na imunidade inata e adaptativa),<sup>8</sup> constituindo uma causa rara de doença neonatal por SGB. O SGB é uma causa reconhecida de mastite, conduzindo a perda de produção de leite. A sua patogénese ainda não está bem esclarecida, mas uma das hipóteses colo-

cadadas baseia-se na existência de um processo circular contínuo, incluindo colonização da mucosa orofaríngea do recém-nascido, infeção posterior dos ductos lácteos maternos com proliferação do agente e reinfeção do lactente.<sup>8,9</sup> A posterior colonização do trato gastrointestinal pode levar a translocação bacteriana e subsequente infeção.<sup>8</sup>

A infeção tardia por SGB apresenta-se sobretudo sob a forma de bacteriemia, mas também de infeção localizada secundária (meningite, artrite, síndrome adenite-celulite, osteomielite, entre outras).<sup>5,9,10</sup> A adenite isolada (sem celulite) é uma manifestação rara.<sup>2</sup>

Relata-se o caso de dois lactentes gémeos heterozigóticos que apresentaram infeção tardia síncrona por SGB que se manifestou como adenite cervical.

## Caso Clínico

Gestação gemelar, após fertilização *in vitro*, bicoriônica e biamniótica, com internamento às 33 semanas por ameaça de parto pré-termo. A pesquisa de SGB no exsudado vaginal e retal às 35 semanas foi negativa. Parto por cesariana eletiva realizado às 37 semanas,<sup>11</sup> com rotura de membranas intraparto. Os recém-nascidos tiveram alta clínica às 72 horas de vida, sob aleitamento materno suplementado com fórmula para lactentes, que mantiveram até à data de admissão. Verificou-se uma progressão ponderal regular, cumprindo o esquema de vigilância em vigor, proposto pelo Programa Nacional de Saúde Infantil e Juvenil e pelo Programa Nacional de Vacinação da Direção Geral da Saúde.

Aos 55 dias de vida o primeiro gémeo iniciou dejeções mais frequentes e de consistência diminuída, recusa alimentar, irritabilidade e febre (pico febril isolado de 39°C retal). Na observação, com 20 horas de evolução de doença, detetou-se uma tumefação submandibular direita, com cerca de 2 cm de maior eixo, móvel e de consistência elástica, dolorosa à palpação mas sem outros sinais inflamatórios, sendo o restante exame objetivo normal. A ecografia cervical de partes moles revelou adenopatias inflamatórias da região cervical direita, sem lesões quísticas. Na avaliação analítica salientou-se leucocitose de 17 200 células/ $\mu\text{L}$  com 68% de neutrófilos (11 700 células/ $\mu\text{L}$ ), plaquetas 399 000 células/ $\mu\text{L}$  e proteína C reativa (PCR) de 11 mg/dL. Decidiu-se internamento, iniciando antibioterapia com amoxicilina e ácido clavulânico intravenosos, 50 mg/kg/dose de oito em oito horas. Dado o bom estado geral, optou-se por não realizar punção lombar ou ecografia cerebral.

Dois dias depois, aos 57 dias de vida, o irmão gémeo iniciou quadro de obstipação, irritabilidade marcada e

gemido. O exame objetivo com 12 horas de evolução de doença revelou “aparência séptica”, mal perfundido, com tempo de reperfusão capilar de três segundos. Apresentou também uma tumefação submandibular à esquerda, com cerca de 1,5 cm de maior eixo, móvel, de consistência elástica, indolor à palpação e sem outros sinais inflamatórios. Realizou avaliação analítica (leucócitos 5900 células/ $\mu\text{L}$ , 72% de neutrófilos ou 4270 células/ $\mu\text{L}$ , plaquetas 456 000 células/ $\mu\text{L}$ , PCR 0,44 mg/dL) e punção lombar, sendo o exame citoquímico do líquido cefalorraquidiano normal (lípidio, proteínas 100 mg/dL, glucose 76 mg/dL, menos de 5 leucócitos/ $\mu\text{L}$ ) e o exame bacteriológico estéril. A ecografia cervical de partes moles mostrou adenopatias laterocervicais bilaterais mais evidentes à esquerda. Foi internado e medicado com ampicilina na dose de 200 mg/kg/dia de seis em seis horas, e gentamicina na dose de 5 mg/kg/dia uma vez por dia.<sup>12</sup>

Em ambos os casos ocorreu isolamento de SGB serotipo III na hemocultura, sensível à penicilina. A terapêutica foi alterada de acordo com o antibiograma para benzilpenicilina sódica, 100 000 U/kg/dia de seis em seis horas, tendo completado ambos 10 dias de terapêutica. Verificou-se uma evolução clínica favorável, com apirexia após 48 horas de terapêutica antibiótica intravenosa total, diminuição progressiva das tumefações cervicais, com resolução completa à data da alta no primeiro gémeo e uma tumefação residual no segundo.

Foram reavaliados em ambulatório três semanas após a alta (3 meses de vida), evidenciando-se um exame clínico normal, sem recorrência das adenopatias.

## Discussão

A síndrome adenite-celulite, como apresentação tardia de infeção por SGB, é pouco frequente, mas está descrita na literatura desde 1982.<sup>13</sup> A incidência varia entre os 2% - 4%, atinge principalmente o sexo masculino (65% - 75%), com uma idade média de início dos sintomas de 5 semanas.<sup>1,13</sup> Para além da adenite os doentes apresentam celulite adjacente, sendo a região submandibular a mais afetada.<sup>2</sup>

A adenite isolada (sem celulite) é uma manifestação rara de infeção tardia por SGB, existindo poucos casos descritos.<sup>2,5</sup> Pensa-se que a incidência seja inferior a 0,5%. O facto de se tratar de infeção tardia simultânea “em espelho” em gémeos torna o caso mais incomum.<sup>14</sup> A patogénese exata ainda não é conhecida.<sup>3</sup> Dada a inexistência de celulite, é pouco provável que a disseminação seja linfática.<sup>2</sup> Pensa-se que a infeção se adquira por via hematogénea, associada ou precedida de sépsis,

podendo ser o único sinal de bacteriémia.<sup>15,16</sup> Assim, nos casos apresentados, é possível que o diagnóstico e o início da terapêutica precoces tenham impedido a evolução para celulite ou para um quadro clínico de maior gravidade.

A infeção sequencial e simultânea dos dois lactentes gémeos torna mais provável a fonte de contágio ser de origem materna. Apesar da pesquisa de SGB no exsudado vaginal e retal às 35 semanas ter sido negativa, não invalida esta possibilidade devido à intermitência da presença do SGB. A transmissão através do leite materno é uma causa rara de infeção tardia por SGB, mas que deve ser considerada na infeção tardia em crianças amamentadas.<sup>9</sup> A prevalência de infeção deste líquido orgânico é baixa na ausência de mastite (cerca de 0,82% de acordo com alguns estudos),<sup>8</sup> constituindo um risco infeccioso importante caso esteja presente e não se institua terapêutica antibiótica materna.<sup>9,15</sup> Não se realizou cultura do leite materno para pesquisa de SGB por inexistência de meios técnicos no hospital, pelo que não é possível excluir por completo esta fonte. No entanto, a ausência de mastite ou de infeção recorrente tornam esta hipótese mais remota.<sup>8</sup>

A transmissão vertical também não pode ser descartada pois, ao contrário da doença precoce por SGB, não estão descritos os fatores de risco de transmissão vertical do SGB na infeção tardia. Assim, apesar de não estarem presentes os fatores de risco para infeção precoce, mesmo rara, não é possível excluir esta forma de contágio.<sup>2,3,14</sup>

As manifestações sob a forma de sépsis isolada ou meningite são as mais frequentes na infeção tardia.<sup>3</sup> Na doença de início tardio quando o quadro se apresenta sob a forma de meningite existe evidência de que a aquisição do SGB é mais frequentemente nosocomial ou através de contacto comunitário.<sup>5</sup>

O SGB com os serotipos Ia, Ib, II, III ou V é responsável pela maioria dos casos de infeção precoce; em contraste, o serotipo III, com afinidade particular para as meninges, predomina na infeção tardia,<sup>14</sup> correspondendo à serotipagem do SGB isolado em ambos os doentes.

Os exames laboratoriais são inespecíficos (podendo ser normais, sem leucocitose e com PCR negativa, como se verificou no segundo gémeo), realçando a importância da hemocultura para a identificação do agente etiológico<sup>15</sup> e determinação da sensibilidade antibiótica.

A ecografia cervical de partes moles corrobora a presença de adenopatias inflamatórias ou conglomerados, sendo útil no diagnóstico diferencial com outras patologias.

A reação em cadeia da polimerase multiplex está a ser desenvolvida para uma deteção mais precoce e direta dos principais agentes responsáveis pela sépsis tardia, permitindo a deteção do agente em quatro horas. Con-

tudo, estes exames são muito dispendiosos, pelo que não são ainda utilizados por rotina.<sup>17</sup>

Sempre que haja suspeita clínica de infeção por SGB em pequenos lactentes deve ser realizado exame citológico e bacteriológico do líquido cefalorraquidiano para excluir meningite.<sup>1,16</sup> A punção lombar deve ser sempre considerada, uma vez que a infeção bacteriana nos primeiros dois meses de vida é causada por microrganismos que atingem frequentemente o sistema nervoso central.<sup>16,18</sup> Apesar do envolvimento meníngeo na infeção tardia por SGB associada à síndrome adenite-celulite ser descrito como raro, em algumas séries pode atingir os 24%.<sup>18</sup> Nos casos isolados de adenite, pela sua raridade, não existem estudos que indiquem o risco deste envolvimento.<sup>2</sup> Assim, no primeiro gémeo dado o bom estado geral optou-se por não realizar punção lombar, iniciando-se terapêutica antibiótica empírica, ao contrário do que se verificou no segundo gémeo, que apresentou um quadro clínico inicial mais grave.

No caso de gémeos, após identificar doença num deles, é muito provável que ocorra doença no outro. Contudo, o uso por rotina de quimioprofilaxia antimicrobiana (tanto nos gémeos como nos restantes contactos) não é recomendado.<sup>10</sup>

Em relação à terapêutica, esta deve ser, em primeiro lugar, dirigida ao tipo de infeção em causa e posteriormente ajustada de acordo com o agente e o antibiograma.<sup>16</sup> No primeiro gémeo, dado o bom estado geral optou-se por tratar empiricamente com amoxicilina e ácido clavulânico intravenosos, pretendendo-se fazer uma cobertura para um dos agentes mais prevalentes na adenite cervical (*Staphylococcus aureus*).<sup>18,19</sup> No segundo gémeo, pela gravidade da apresentação clínica e conhecimento da doença do primeiro gémeo, com suspeita de meningite por SGB, iniciou-se ampicilina em dose meníngea e gentamicina.<sup>12</sup> Após conhecimento dos resultados microbiológicos, de acordo com o recomendado, procedeu-se à alteração para antibioterapia dirigida com benzilpenicilina, até completar 10 dias.<sup>12,20</sup> Por fim, visto serem dois lactentes com boa progressão ponderal e com ótima resposta à terapêutica implementada, decidiu-se protelar a pesquisa de imunodeficiência primária. Os lactentes foram acompanhados em ambulatório e como não houve registo de mais infeções graves não foi necessário realizar investigação.

O prognóstico desta doença é bom, não se verificando habitualmente recorrência, e as complicações são raras.<sup>14</sup>

Na atualidade, quando a terapêutica é instituída precocemente, a mortalidade geralmente é inferior a 2%.<sup>19,21</sup>

A prevenção da transmissão de SGB faz-se pela administração de penicilina ou ampicilina durante o trabalho de parto às grávidas portadoras.<sup>20,22</sup> Esta medida levou

à redução da incidência da infeção precoce, contudo a incidência da infeção tardia mantém-se sem grande variação.<sup>3,10,22</sup> É, assim, necessário manter um elevado índice de suspeita clínica no caso de pequenos lactentes com sinais de doença sistémica invasiva e iniciar tratamento antibiótico precoce.<sup>1,23</sup>

#### O QUE ESTE CASO ENSINA

- Em lactentes com idade inferior a 3 meses, um quadro de adenite cervical isolada (sem celulite) deve levantar a possibilidade de doença invasiva no contexto de infeção tardia por *Streptococcus* do grupo B.
- A manifestação simultânea em gémeos deve levantar precocemente a hipótese de infeção com possível origem materna, mesmo na ausência de fatores de risco conhecidos.
- É obrigatória a realização de hemocultura, que permite identificar o agente e dirigir a antibioterapia, e eventual punção lombar para a exclusão de meningite, uma das principais manifestações clínicas da infeção tardia por *Streptococcus* do grupo B.
- Elevado índice de suspeição e terapêutica precoce são fundamentais para um bom prognóstico.

#### Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

#### Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

#### Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

#### Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

#### Apresentações e Prémios

Este trabalho foi apresentado como poster com discussão no 17º Congresso Nacional de Pediatria, Sociedade Portuguesa de Pediatria, Porto, 2016.

#### Correspondência

Sofia Rodrigues Almeida  
 sofia.rodrigues.almeida@gmail.com  
 Av. Brigadeiro Victor Novais Gonçalves, 2755-009  
 Alcabideche, Cascais, Portugal

**Recebido:** 30/05/2017

**Aceite:** 10/09/2017

#### Referências

- Prieto Tato L, Díaz de Atauri A, Aracil Santos J, Omeñaca Teres F, Castillo Martín F, José Gómez M. Infección tardía por estreptococo del grupo B: Experiencia en un hospital de tercer nivel (2000-2006). *An Pediatr* 2008;68:239-43.
- Fluegge K, Greiner P, Berner R. Late onset group B streptococcal disease manifested by isolated cervical lymphadenitis. *Arch Dis Child* 2003;88:1019-20.
- Escolano Serrano S, Ruiz Alcántara I, Alfonso Diego J, González Muñoz A, Gastaldo Simeón E. Infección tardía por estreptococo grupo B en gemelos nacidos mediante cesárea. *An Pediatr* 2015;82:e95-7.
- Boghossian NS, Page GP, Bell EF, Stoll BJ, Murray JC, Cotten CM, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births. *J Pediatr* 2013;162:1120-4.
- Berardi A, Rossi C, Lugli L, Creti R, Reggiani M, Lanari M, et al. Group B streptococcus late-onset disease: 2003-2010. *Pediatrics* 2013;131:e361-8.
- Lito D, Francisco T, Salva I, Tavares Md, Oliveira R, Neto MT. Serologia TORCH e rastreio para *Streptococcus* do grupo B em grávidas. *Acta Med Port* 2013;26:549-54.
- Espírito Santo R, Salgado C, Valente S, Saldanha J. Qualidade dos registos no boletim de saúde da grávida: A importância para o neonatologista. *Nascer Crescer* 2017;26:11-20.
- Le Doare K, Kampmann B. Breast milk and Group B streptococcal infection: Vector of transmission or vehicle for protection? *Vaccine* 2014;32:3128-32.
- Silva G, Marcos C, Lira S, Pereira da Silva F. Infecção recorrente neonatal por *Streptococo* do grupo B. *Acta Pediatr Port* 2010;41:98-100.
- Puopolo K, Baker C. Group B streptococcal infection in neonates and young infants [consultado em 30 de abril de 2017]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>
- Cheong-See F, Schuit E, Arroyo-Manzano D, Khalil A, Barrett J, Joseph KS, et al. Prospective risk of stillbirth and neonatal complications in twin pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;354:i4353.
- Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG. Medications used in the neonatal intensive care unit. In: Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Tuttle DJ, editors. *Neonatology: Management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs*. 17th ed. New York: Mc GrawHill Education; 2013.p.939-1004.
- Dinis M, Teles A, Gomes A, João A. Manifestação rara de doença invasiva por estreptococo do grupo B. *Acta Pediatr Port* 2009;40:160-2.
- Elling R, Hufnagel M, Zoysa A, Lander F, Zumstein K, Krueger M, et al. Synchronous recurrence of group b Streptococcal late-onset sepsis in twins. *Pediatrics* 2014;133:e1388-91.
- Oliveira M, Guedes M, Costa F, Almeida R. Parotidite neonatal a *Streptococcus* do grupo B. *Nascer Crescer* 2007;16:233-4.
- Soler Palacín P, Monfort Gil R, Castells Vilella L, Pagone Tangorra F, Serres i Créixams X, Balcells Ramírez J. Síndrome de celulitis-adenitis por estreptococo del grupo B como pre-

sentación de sepsis neonatal tardía. *An Pediatr* 2004;60:75-9.

17. van den Brand M, Peters RP, Catsburg A, Rubenjan A, Broeke FJ, van den Dungen FA, et al. Development of a multiplex real-time PCR assay for the rapid diagnosis of neonatal late onset sepsis. *J Microbiol Methods* 2014;106:8-15.

18. Albanyan E, Baker C. Is lumbar puncture necessary to exclude meningitis in neonates and young infants: Lessons from the group B *Streptococcus* cellulitis-adenitis syndrome. *Pediatrics* 1998;102:985-6.

19. Groz Dias P. Infecção bacteriana do recém-nascido. In: Dias PG, editor. *Temas de infecciologia pediátrica*. 2ª ed. Lisboa: Letra Sete; 1993.p.458-9.

20. Kimberlin D, Brady M, Jackson M, Long S. Group B streptococcal infections. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors. *Red book 2015 Report of the Committee on*

*Infectious Diseases*. 30<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2015.p.745-9.

21. Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria. Rastreio e prevenção da doença perinatal causada pelo *Streptococcus agalactiae* [consultado em 30 de abril de 2017]. Disponível em: <https://www.spneonatologia.pt/wp-content/uploads/2016/11/2013-StreptoB.pdf>

22. Verani JR, McGee L, Schrag S. Prevention of perinatal group B streptococcal disease revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59:1-36.

23. Moreira L, Lemos S, Neto S, Oliveira M. Prevenção da doença neonatal precoce por *Streptococcus* do grupo B no século XXI: Do passado ao futuro. *Acta Obstet Ginecol Port* 2013;7:180-9.