

Infezioni perinatali

Infezioni prenatali-perinatali-postnatali

- TORCH (Toxoplasma gondii, Virus della Rosolia, Citomegalovirus ed Herpes Simplex)
- Infezioni postnatali
 - Early onset
 - Late onset

Principali cause di mortalità nel periodo neonatale

Neonato più a rischio per immunodeficienza relativa

Infezioni a trasmissione verticale

- Transplacentari
- Vaginali
- Liquido amniotico

Infezioni a trasmissione orizzontale

- Latte
- Mamma/comunità
- NICU

CMV IN GRAVIDANZA

- **Infezione primaria** (quando è acquisita per la prima volta) → impatto clinico globale molto più importante rispetto alle infezioni non primarie
- **Infezione secondaria** (per riattivazione del virus latente o reinfezione da nuovo ceppo): più frequente.

La trasmissione verticale dalla madre al feto non avviene sempre: **il rischio è di 30%-40% nella forma primaria e 0,5%-2% nella forma secondaria**

CMV: DIAGNOSI IN GRAVIDANZA

- La diagnosi di infezione materna primaria da CMV: comparsa di IgG virus-specifiche nel siero di una donna in precedenza sieronegativa o sulla rilevazione di anticorpi IgM specifici associati con IgG a bassa avidità.
- Amniocentesi, effettuata almeno 7 settimane dopo la data presunta dell'infezione materna: PCR per cercare genoma virale

- La diagnosi di infezione **secondaria** dovrebbe essere basata su un aumento significativo del titolo anticorpale IgG, con o senza la presenza di IgM ed IgG ad alta avidità.
- In caso di dimostrata infezione secondaria, l'amniocentesi può essere considerata, ma in questa condizione il rapporto rischio-beneficio è diverso a causa della minore frequenza di trasmissione materno-fetale del virus.

INFEZIONE CONGENITA DA CMV

- L'infezione da CMV non è indicazione al parto cesareo e non controindica l'allattamento al seno (nato a termine).
- L'entità dei danni feto-neonatali appaiono correlabili prevalentemente **all'epoca gestazionale** in cui si verifica la trasmissione verticale.
- Un rischio di prognosi feto-neonatale più grave è principalmente correlabile ad una **infezione materna primaria** contratta nel primo trimestre di gravidanza

INFEZIONE CONGENITA DA CMV

Nel nostro Paese è stata evidenziata una **incidenza di poco meno di un infetto su cento nati vivi**.

(Considerando che ogni anno in Italia nascono più di 550.000 neonati, possiamo ipotizzare di avere oltre 5.000 neonati all'anno con infezione congenita da CMV).

- **Asintomatici (85%-90%):** circa il 10% dei quali presenterà sequele tardive, nella maggior parte dei casi un **difetto uditivo neurosensoriale**, eccezionalmente un ritardo mentale.

Prima causa di sordità neurosensoriale non genetica in età pediatrica (si ritiene sia responsabile di circa 1/3 delle sordità infantili).

- **Sintomatici (10-15%):** circa il 90% dei quali svilupperà **sequele neurosensoriali**: ritardo mentale, ritardo psicomotorio, disturbi dell'apprendimento, autismo, ipotonia, paresi, epilessia, difetti di vista e udito.

Il 10-15% dei neonati che contraggono l'infezione in utero è **sintomatico alla nascita**.

Meno di un terzo dei bambini con malattia severa alla nascita muore nel periodo perinatale per **disfunzione multi-organo**, conseguente a grave insufficienza epatica, coagulazione intravasale disseminata, emorragie, importante coinvolgimento neurologico.

La **microcefalia** (definita come misura della circonferenza cranica inferiore al 3° percentile secondo l'età) è presente nella metà dei casi sintomatici ed è il fattore predittivo più specifico di ritardo mentale, soprattutto se associata a ritardo di crescita intrauterino.

La **corioretinite** con lesioni retiniche a sede centrale, non progressive, riportata nel 14% dei pazienti con infezione sintomatica; meno frequenti microftalmia, cataratta, strabismo, atrofia ottica

INFEZIONE CONGENITA DA CMV

- **Esame clinico** con valutazione dei parametri auxologici: circonferenza cranica e correlare peso all'età gestazionale per evidenziare un eventuale ritardo di crescita intruterina.
- **Esami di laboratorio e strumentali:**
 - ✓ emocromo con formula leucocitaria e piastrine
 - ✓ quadro epatobiliare (transaminasi, bilirubinemia totale e diretta, gamma GT, fosfatasi alcalina, PT-PTT).
 - ✓ **valutazione del carico virale su sangue/urina mediante PCR quantitativa (prognosi e monitoraggio in eventuale terapia)**
 - ✓ Visita oculistica, audiometrica, EEG, RMN, eco addome e cerebrale
- **Follow up:** a 3, 6, 12, 18, 24 mesi di vita e poi annualmente fino all'età scolare.

Trattamento: da iniziare nel primo mese di vita

- Ad oggi non vi è indicazione al trattamento terapeutico in caso di infezione congenita da CMV asintomatica.
- trattamento **ev con ganciclovir per 6 settimane delle infezioni congenite sintomatiche** con coinvolgimento del SNC (microcefalia, calcificazioni intracraniche, anomalie del liquido cefalo-rachidiano, corioretinite e/o deficit uditivi) previene il deterioramento della funzione uditiva e psicomotoria dei bambini infetti → **valganciclovir** per 6 settimane, fino a 6 mesi (effetti collaterali!!)

IN GRAVIDANZA

- Non sono disponibili farmaci di provata efficacia e sicurezza per la prevenzione della trasmissione o il trattamento dell'infezione da CMV.
- studi sull'utilizzo di gammaglobuline anti-CMV specifiche nelle donne che contraggono l'infezione in gravidanza per ridurre la frequenza di infezione congenita → non efficaci

Il cytomegalovirus può essere trasmesso dalla madre al neonato anche **durante il parto oppure attraverso l'allattamento**. In genere, la trasmissione perinatale o postnatale del CMV non è associata alla comparsa, nel neonato, di un'infezione di tipo sintomatico o di sequele neurologiche, se non in rare eccezioni, come ad esempio nei **bambini nati prematuramente**

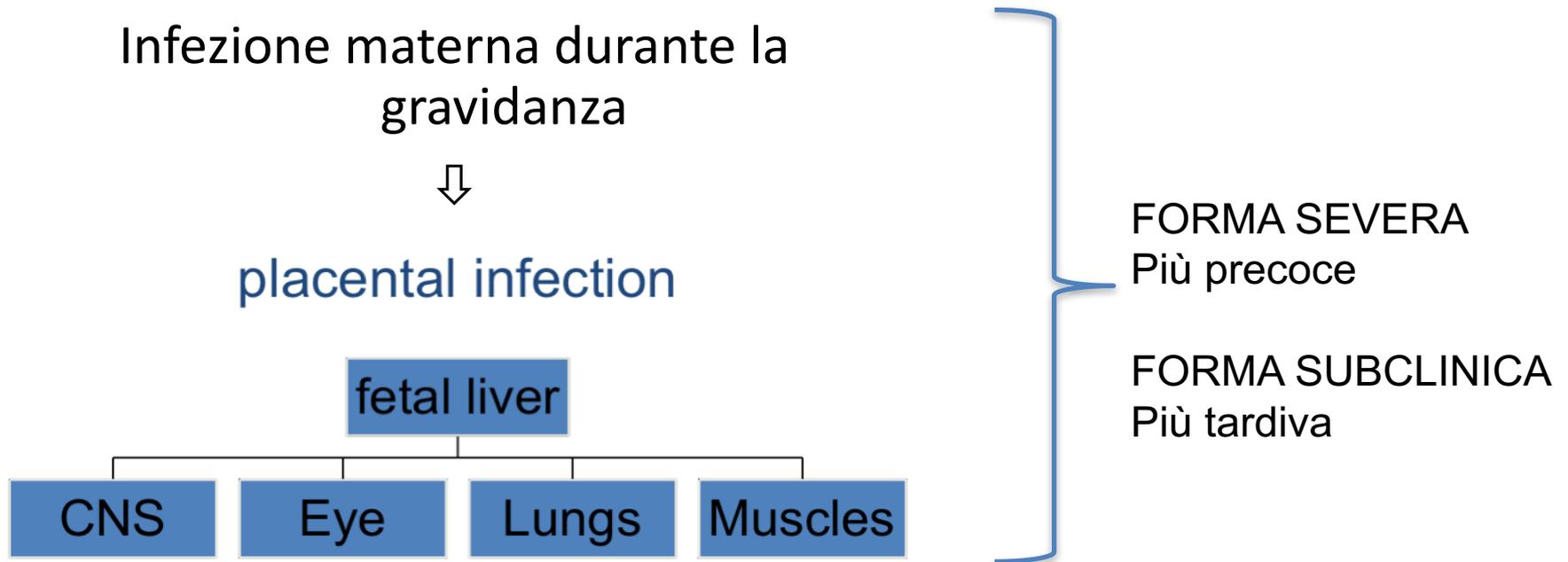
Toxoplasmosi

Infezione protozoaria ubiquitaria; asintomatica nell'ospite immunocompetente

Rischio di infezione fetale se PRIMA INFEZIONE in gravidanza (raro: riattivazione in immunocompromesse):

- Ingestione di carne cruda o poco cotta contenente **cisti tissutali**; acqua, frutta, verdura, molluschi o il contatto con terra contaminata da **oocisti** (feci gatto)
- Circa il 58 % di donne in età fertile in Europa sono positive per **anticorpi antitoxoplasma**.
- In questi ultimi anni diminuzione della sieroprevalenza: mutate abitudini alimentari.
- La trasmissione da uomo a uomo (tranne che nel caso di infezione verticale o di trapianto d'organo) non è mai stata documentata.

- La **prima infezione in gravidanza**: 90% dei casi asintomatica ed autolimitante.
- Il periodo di incubazione dura 4-21 giorni.
- In caso di **infezione sintomatica**: sintomi lievi e aspecifici. Più raramente **sindrome simil-mononucleosica**.



Toxoplasmosi congenita nel neonato

- L'infezione della **placenta** durante la parassitemia materna è un prerequisito per la trasmissione al prodotto del concepimento e il fattore più influente è lo sviluppo del circolo placentare, questa è la ragione per cui la percentuale di trasmissione aumenta con il progredire della gravidanza.
- Nel mondo l'incidenza dell'infezione congenita è di 2-3 casi ogni 1000 nati.
- L'infezione da *Toxoplasma gondii* viene trasmessa dalla madre al feto approssimativamente nel **30% dei casi**.
- Circa l'85 % delle infezioni congenite sono **asintomatiche** alla nascita, ma se non trattate possono comportare **sequele tardive** (corioretiniti e ritardo di sviluppo psicomotorio).
- Nei casi più gravi i segni e i sintomi possono essere aspecifici e comuni ad altre infezioni congenite, come quelle da CMV, herpes simplex , rosolia e sifilide.

Screening in gravidanza

- In Italia lo screening sierologico per la toxoplasmosi è raccomandato dalle linee guida sulla gravidanza fisiologica.
- Consiste in una **sierologia** al primo controllo, ripetuto ogni 4-6 settimane, se il primo esame risulta negativo, fino al termine della gravidanza.
- Le donne devono essere informate delle **misure igieniche** che possono evitare l'infezione

Norme igienico alimentari per la gestante recettiva alla toxoplasmosi:

PREVENZIONE PRIMARIA

- cuocere sempre molto bene le carni prima del consumo;
- evitare il consumo di carni crude o poco cotte, salumi crudi, frutti mare crudi, latte non pastorizzato, uova crude;
- lavare accuratamente frutta e verdure prima del consumo;
- lavare sempre le mani prima di mangiare e dopo aver toccato carni crude, frutta e verdure
- non lavorare terra o altri materiali potenzialmente contaminati con le feci del gatto;
- pulire accuratamente le superfici della cucina e gli utensili venuti a contatto con carni crude, frutta e verdure non lavate;
- usare sempre guanti di gomma in tutte le attività che possono comportare il contatto con materiali potenzialmente contaminati con le feci del gatto (giardinaggio, orticoltura, pulizia lettiera del gatto, ecc.);

- evitare il contatto con il gatto e soprattutto con le sue feci; in caso di presenza di un gatto in casa adottare le seguenti precauzioni:
 - alimentare l'animale con cibi cotti o in scatola
 - evitare che esca di casa
 - affidare ad altri la pulizia della sua cassetta, facendo sostituire frequentemente (meglio se quotidianamente) la lettiera e igienizzando il contenitore per almeno 5' con acqua bollente;
- evitare viaggi al di fuori dell'Europa e del Nord America
- eliminare dalla propria abitazione veicoli animali (mosche, scarafaggi, ecc.)

PREVENZIONE SECONDARIA.

- **screening sierologico:** tempestiva identificazione dell'infezione materna → **follow-up ecografico** e verifica con **amniocentesi** → possibili opzioni terapeutiche (trattamento in utero dell'infezione fetale, interruzione terapeutica della gravidanza).

PREVENZIONE TERZIARIA.

- Consiste nella diagnosi, terapia, follow-up clinico e sierologico del neonato. Un'accurata e tempestiva diagnosi nel neonato infetto è fondamentale perché anche **neonati asintomatici** possono sviluppare nel corso degli anni sequele tardive soprattutto corioretiniche.

Diagnosi di infezione in gravidanza:

- 2 settimane dopo l'infezione è possibile rilevare anticorpi IgG, IgM, IgA ma esiste una grande variabilità individuale.

Screening: test di primo livello delle IgG e delle IgM specifiche:

- **IgG negative IgM negative:** assenza di immunità → profilassi igienico alimentare e controllo sierologico mensile, possibilmente fino ad un mese dopo il parto per evidenziare anche le infezioni più tardive.
- **IgG positive IgM negative:** immunità da pregressa infezione. La paziente non deve più effettuare controlli né nell'attuale gravidanza né in quelle successive, a meno di un'eventuale immunocompromissione (HIV: rischio riattivazioni).

- **IgG negative IgM positive:** sieroconversione in fase iniziale oppure falsa positività per IgM.
→ ripetere il controllo sierologico nello stesso laboratorio a distanza di 15-20 giorni per valutare una eventuale sieroconversione delle IgG che insieme alla conferma delle IgM è sufficiente alla diagnosi di infezione primaria in atto.
- **IgG positive IgM positive :** poiché le IgM possono persistere per diversi mesi, bisogna cercare di datare l'infezione con test di secondo livello per quantificare il rischio fetale

Test di secondo livello:

• **dosaggio di IgA**, che si effettua di solito con metodi immunoenzimatici, può essere considerato un test di conferma dell'infezione in fase acuta, ma presenta anch'esso dei limiti, perché anche questi anticorpi possono persistere per diversi mesi e inoltre non sempre vengono prodotti. I test per IgA trovano il loro miglior impiego nelle riattivazioni e nella diagnosi di infezione nel neonato.

• **test di immunoblot** per la loro elevata sensibilità permettono di **rilevare anticorpi IgG specifici prima dei test tradizionali e di evidenziare la specificità antigenica degli anticorpi IgM**. Sono molto utili quindi per evidenziare siero conversioni in fase iniziale.

• **test di avidità delle IgG**: il grado di avidità degli anticorpi aumenta progressivamente e lentamente nel tempo ed è **sinonimo di maturazione della risposta immune**. Occorrono in media circa 16-20 settimane dall'inizio dell'infezione primaria affinché il sistema immunitario produca anticorpi IgG completamente maturi e quindi ad alta avidità

Terapia in gravidanza

- **IN CASO DI INFEZIONE MATERNA CERTA O SOSPETTA** è normalmente indicato un trattamento con **spiramicina**, allo scopo di prevenire la trasmissione materno-fetale dell'infezione; da iniziare il più precocemente possibile.
- **IN CASO DI INFEZIONE FETALE ACCERTATA** è indicato modificare il trattamento, sostituendo la spiramicina con l'associazione **pirimetamina-sulfadiazina**.

A differenza della spiramicina, questi farmaci sono infatti capaci di superare in modo significativo la barriera placentare, potendo quindi curare già in utero l'infezione fetale.

Diagnosi di toxoplasmosi congenita nel neonato

- La diagnosi definitiva: positività per **anticorpi antitoxoplasma all'anno di età**.
- Si consiglia quindi per tutti i neonati in cui la diagnosi non è definita il follow-up sierologico mensile per i primi 3 mesi e poi ogni 2 mesi fino alla completa negativizzazione e un controllo definitivo all'anno di età.
- I test vanno eseguiti nello stesso laboratorio e con la stessa metodica per verificare il corretto decremento dei titoli anticorpali.
- I **test di immunoblot** permettono di evidenziare nel pool di anticorpi specifici antitoxoplasma del neonato quelli di neosintesi
- Nella grande maggioranza dei casi nei primi 3 mesi di vita ed è confermata dal follow-up sierologico IgG e IgM
- Alla valutazione sierologica va affiancata la **valutazione clinico-strumentale** e di altri parametri di laboratorio (esami ematochimici, ecografia transfontanellare, esame audiometrico, visita oculistica, EEG, TC)
- Il neonato con una diagnosi non definita, non va trattato, ma monitorato

Toxoplasmosi congenita: clinica

- La sintomatologia classica caratterizzata dalla **triade**: idrocefalia, calcificazioni intracraniche e corioretinite, è divenuta molto rara.
- In circa l'**85 % dei casi l'infezione congenita è asintomatica** alla nascita, ma **rischio sequele tardive**.
- Quando nel neonato l'infezione è clinicamente manifesta, è generalmente severa. Nei **casi più gravi** le manifestazioni cliniche possono essere quelle di una infezione generalizzata: anemia, trombocitopenia, ittero, epatosplenomegalia, linfadenopatia, eosinofilia, rash cutaneo, prematurità, ritardo di crescita intrauterina; si tratta di segni e sintomi del tutto aspecifici, assimilabili a quelle di altre infezioni congenite.

Manifestazioni oculari

- Le lesioni oculari sono al primo posto tra le manifestazioni di una Toxoplasmosi congenita; la **corioretinite attiva o quiescente**, con lesioni singole o multiple, unilaterali o bilaterali, è un processo infiammatorio che comincia negli strati più profondi della retina e secondariamente interessa la coroide. La reazione infiammatoria esita in distruzione e disorganizzazione degli strati retinici. La patogenesi è la rottura di cisti nei tessuti oculari già infettati con liberazione di trofozoiti che invadono le cellule adiacenti.
- Altre manifestazioni oculari che possono essere associate alla corioretinite sono: strabismo, microftalmia, cataratta, distacco di retina, atrofia del nervo ottico.

Sequela a distanza

- possibilità che nuove **lesioni corioretiniche** possano comparire nel follow-up a lungo termine in età pediatrica, o che nel corso degli anni si abbia la riattivazione di precedenti focolai, riguarda circa il 25% degli infetti.
- Recenti dati bibliografici evidenziano che l'associazione tra l'infezione congenita da *T. gondii* e il successivo rischio di **perdita dell'udito** è correlata alla precocità ed all'adeguatezza del trattamento;
- Dal punto di vista neurologico, il follow-up si prosegue nei primi anni di vita fino al raggiungimento delle tappe dello sviluppo neuro-comportamentale: rischio epilessia, ritardo psicomotorio

Terapia della Toxoplasmosi congenita

- I neonati che, in base alla diagnosi prenatale o postnatale risultano infetti, vengono posti in terapia con l'associazione **pirimetamina e sulfamidico**. Lo schema terapeutico per la pirimetamina si differenzia a seconda che si tratti di infezione congenita subclinica o clinica. Circa 12 mesi
- Tra gli effetti collaterali della terapia, temibile è la **tossicità midollare** con neutropenia reversibile (30%), anemia (20%) oltre a nausea e/o vomito.
- In corso di terapia si può verificare la negativizzazione transitoria dei **titoli anticorpali**, che non autorizza comunque l'interruzione del trattamento.

Rosolia congenita

- VASCULITE MULTIORGANO → coinvolgimento sistemico. Possono essere coinvolti tutti gli organi.
- Ampio spettro di sintomatologia. Aborto → nato sano.

Quadro clinico tipico SRC: Triade di Gregg:

1) cardiopatia congenita (pervietà del dotto arterioso di Botallo con o senza stenosi della polmonare)

2) cataratta

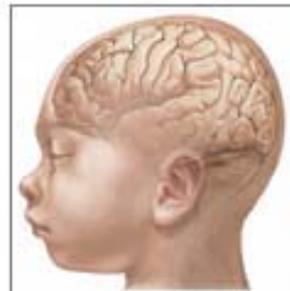
3) sordità, microcefalia; ritardo psicomotorio

Alla nascita può essere presente un **quadro settico**: ittero, porpora trombocitopenica, epatosplenomegalia.

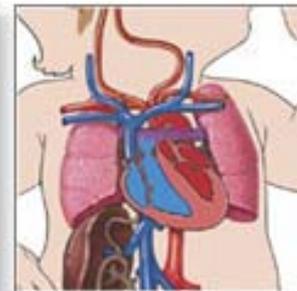
Virus eliminato per anche 1 anno



Rubella syndrome



Microcephaly



PDA



Cataracts

Epatite B (HBV)

- Trasmissione **per via verticale da madre a figlio.**
- Il rischio di trasmissione perinatale da madre a figlio, che è la modalità principale di trasmissione dell'infezione nei paesi ad elevata endemia, arriva fino al **90% nei neonati di madre HBsAg e HBeAg positiva**, mentre è di circa **10-20% nei neonati di madri solo HBsAg positive.**
- Praticamente tutti i neonati che acquisiscono l'infezione in epoca perinatale sviluppano poi un'infezione cronica.

Monitoraggio in gravidanza e profilassi nel neonato

- **Piu del 90% delle infezioni perinatali da HBV può essere prevenuta** attraverso l'identificazione delle madri positive, effettuando lo **screening prenatale** per HBsAg delle donne in gravidanza e la somministrazione ai figli delle madri positive di **immunoglobuline (HBIG)** e del **vaccino anti-epatite B** alla nascita.
- In Italia, la legge n. 165 del 1991 ha introdotto lo screening in gravidanza.
- se lo screening non è effettuato nel corso del terzo trimestre deve essere eseguito in regime d'urgenza durante il ricovero per il parto e comunque non oltre le 48 ore dalla nascita (DM 20/11/2000 e DM 10/12/2000).

Protocollo nido

- Madre HBsAg pos → vaccino, Ig entro 12-24 ore previo consenso e prelievo poi normale calendario
- Madre HBsAg neg → normale calendario vaccinale
- Madre HBsAg non noto → se non disponibile nei tempi adeguati indicazione al vaccino

Epatite C (HCV)

- Trasmissione **per via verticale da madre a figlio.**
- In Italia, la prevalenza di positività per anti-HCV nelle gravide senza HIV è del 2,4%. (sieroprevalenza nettamente aumentata in categorie a rischio: droghe ev, dialisi, trasfusi..)

Conte D, Hepatology, 2000

Esami in gravidanza:

- Ricerca di **anticorpi anti-HCV** nel siero tramite test ELISA. (se risultato positivo, viene eseguito un secondo test ELISA di conferma o un test RIBA sullo stesso campione)
- *Gold standard*: rilevamento **dell'HCV-RNA tramite PCR**

Trasmissione feto-materna:

- Il rischio di trasmissione materno fetale è di **3%-5%** e sembra correlato alla **viremia materna**.
- Sebbene ci siano prove di una correlazione tra incremento della carica virale e rischio di trasmissione madre-figlio non è ancora stato possibile individuare il livello soglia di trasmissione verticale.
- Il rischio di trasmissione verticale aumenta notevolmente (fino a 40%-60%) se la madre ha contemporaneamente una **infezione da HIV**.

- Non evidenza di aumentato rischio di complicanze ostetriche o perinatali
- **Il decorso clinico dell'HCV nei bambini** che hanno acquisito il virus dalla madre non è chiaro:
 - Uno studio segnala, in una coorte di 104 neonati infetti, due bambini che hanno sviluppato epatomegalia, senza altri sintomi correlati all'infezione.
 - E' stato anche rilevato che una proporzione di neonati infetti può divenire successivamente HCVRNA sieronegativa.
- **Follow up:** andranno determinati **ALT e HCV-RNA** a 3 mesi, per cui:
 - **positività all' HCV-RNA:** va confermata con una seconda determinazione. Se ancora positività il bambino è considerato affetto.
 - **negatività dell' HCV-RNA**
 - ALT anormali: ripetere l' HCV-RNA a 6-12 mesi e gli anticorpi anti HCV a 18 mesi. La presenza di ALT anormali costituisce indicazione per la ricerca di CMV.
 - ALT normali bisogna ripetere ALT e anticorpi anti HCV a 18-24 mesi (se tutto normale si può sospendere il follow up).

- Non sono attualmente disponibili strategie comportamentali o terapeutiche in grado di ridurre la trasmissione verticale (dalla madre al feto) di HCV.
- possibilità di rischio di **infezione con l'allattamento al seno** (peraltro non definito con certezza), pari al 5%. La madre sottoscrive nella cartella l'avvenuto colloquio e la sua decisione riguardo le modalità di allattamento
- Lo **screening per il virus dell'epatite C** non dovrebbe essere obbligatorio per tutte le donne, poichè non ci sono prove della sua efficacia nella pratica.
- La ricerca degli anticorpi anti-HCV deve essere circoscritta alle donne appartenenti alle **categorie a rischio** per infezione da HCV. (linee guida ministeriali)

HIV

L'identificazione precoce durante la gravidanza delle donne sieropositive per HIV è finalizzata a ridurre il rischio di **trasmissione materno-fetale del virus** (mother-to-child transmission, MTCT).

- In assenza di qualunque intervento preventivo, la MTCT è elevata (**15%-30%**).
- Mettendo in atto interventi preventivi il rischio di MTCT si riduce a meno dell'**1%**.

Oltre l'80% degli episodi di trasmissione del virus avviene nel **terzo trimestre** di gravidanza, durante il **parto** (la trasmissione durante la gravidanza o l'allattamento è più rara), correlata alla durata del tempo di rottura delle membrane.

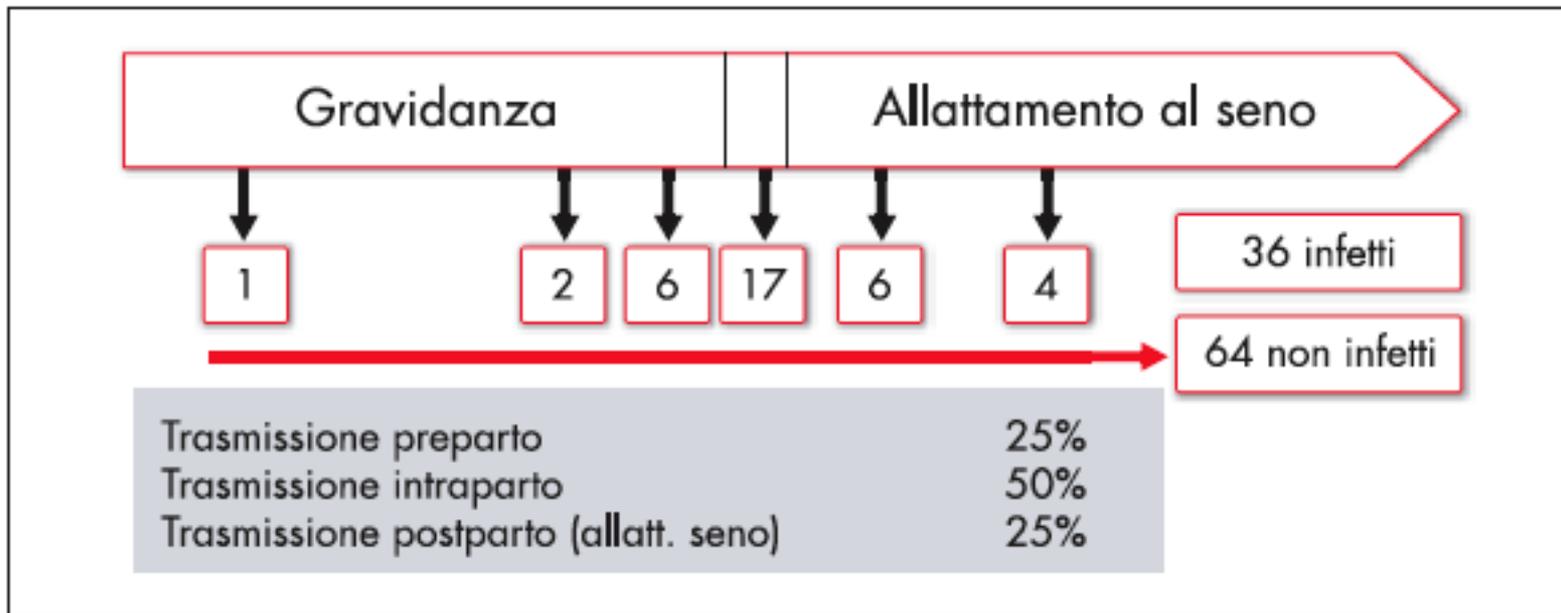


Figura 1. *Momento della trasmissione materno-infantile dell'infezione da HIV in assenza di interventi preventivi. Coorte ipotetica di 100 bambini.*

- >92% casi di AIDS pediatrico sono dovuti a esposizione al sangue materno durante la gravidanza, al parto o nel periodo postnatale con l'allattamento.
- Lo **screening per l'HIV** deve essere offerto a tutte le donne all'inizio della gravidanza e al terzo trimestre (periodo finestra 3 mesi), per consentire di programmare - per le donne risultate positive - gli interventi che si sono mostrati efficaci nel ridurre il rischio di trasmissione dell'infezione da madre a figlio.
- La donna che risulti infetta da HIV in gravidanza deve essere testata per le altre infezioni a trasmissione sessuale (gonorrea, herpes, chlamydia, HCV, HBV, lue), per CMV, toxoplasmosi e TBC.

La prevenzione della trasmissione materno-fetale del virus HIV è basata su:

- **Terapia antiretrovirale** in gravidanza
- **Taglio cesareo elettivo** PRIMA DELLA ROTTURA DELLE MEMBRANE (38 sett) con infusione di **Zidovudina (AZT)** durante l'espletamento del parto
- Trattamento del neonato secondo la categoria in cui è incluso il neonato
- Nutrizione con **latte formulato**

NB : l'infezione materna da HIV è una controindicazione all'allattamento al seno: aumenta il rischio di trasmissione del 14% → deve essere sconsigliato se disponibile latte formulato.

Al momento della dimissione andrà prescritto latte formulato con ricetta specificando il Decreto Ministeriale a cui si fa riferimento (articolo 1 comma 2 del Decreto 8 Giugno 2001)

Diagnosi di infezione da HIV nel neonato:

- A causa del passaggio transplacentare degli anticorpi materni, per identificare l'infezione nel neonato si utilizzano test che rilevano la presenza dell'**acido nucleico** (polymerase chain reaction - PCR) o dell'**antigene virale**.
- Il test anticorpale si riserva ai bambini di età superiore ai **18 mesi**.

Lo stato di infezione nel neonato è definito da:

- Positività per **HIV-RNA quantitativo** con PCR (+ HIV qualitativo se disponibile) in 2 controlli successivi
- Persistenza degli **anticorpi HIV** oltre i **18 mesi** di vita
- Sintomatologia riferibile a infezione da HIV

Lo stato di non infezione nel neonato è definito da:

- Negatività degli **anticorpi HIV** oltre i **18 mesi** di vita
- Negatività degli anticorpi HIV prima dei 18 mesi di vita (2 determinazioni tra 6 e 18 mesi)
- Nessuna sintomatologia riferibile a infezione da HIV

Terapia del neonato da madre HIV positiva:

Vengono identificate 3 categorie di neonati, per EG e in base alle condizioni materne (tp 6 settimane):

1. Neonati da madre HIV positiva, trattata

Nessuna terapia, se nati da taglio cesareo elettivo, a termine, carica azzerata;
Zidovudina, se non azzerata, pretermine (os o ev, dosaggio per EG)

2. Neonati da madre HIV positiva, non trattata

Zidovudina, entro 8 ore; 1 dose di nevirapina; se carica virale elevata, parto spontaneo, coinfezione con HCV: schema del trattamento post-esposizione con triplice terapia (Zidovudina, Lamivudina, Nevirapina)

3. Neonati da madre con test non eseguito fino al momento del parto

A tutte le donne che non hanno eseguito il test in gravidanza deve essere eseguita la ricerca per anticorpi anti-HIV previa acquisizione del consenso informato

Indagini e follow-up:

Dopo la nascita, entro 48 ore:

- Esame clinico e raccolta anamnestica (carica virale, terapia materna..)
- Counseling, consenso informato all'eventuale trattamento
- Emocromo, ALT, profilo renale, CD4+, HIV-Elisa (o Western Blot), PCR per HIV quantitativo (+ PCR per HIV qualitativo se disponibile)
- Valutare eventuali infezioni concomitanti (HBV; HCV; CMV..)
- Eventuale inizio della terapia con **Zidovudina**

Controllo a 2-6 settimane:

- Controllo della crescita e dello sviluppo neuromotorio
- Valutare la presenza di infezioni comuni (dermatite da pannolino, candidosi mucocutanea, diarrea, otite...)
- Emocromo, ALT (ogni settimana)
- HIV-quantitativo con PCR, Linfociti CD4+ (4° settimana)
- Valutare dieta e farmacovigilanza
- Sospensione della Zidovudina (6° settimana)

Controlli a 3, 6, 12, 18 mesi:

- Controllo della crescita e dello sviluppo neuromotorio
- Valutare la presenza di infezioni comuni
- Anticorpi HIV con Elisa (o Westen blot)
- HIV-quantitativo con PCR
- Linfociti CD4+ (4° settimana)

Infezione da HIV in età neonatale

- Il neonato con infezione da HIV è generalmente asintomatico; può presentare linfadenopatie o epato-splenomegalia.
- Le manifestazioni compaiono dopo almeno 2 settimane di vita e possono includere: scarso accrescimento, linfadenopatie, anomalie neuromotorie o encefalopatie, infezioni opportunistiche (polmonite da *P. jirovecii*), infezioni batteriche ricorrenti (focali o disseminate) e problemi cardiaci.
- La pneumopatia linfoide interstiziale è una malattia interstiziale cronica del polmone tipica dei bambini con infezione da HIV .

VARICELLA congenita

- **trasmissione transplacentare:**

Entro le prime 20 settimane, rischio infezione fino al 25%: **sindrome da varicella congenita (CSV)**, embriopatia caratterizzata da lesioni della cute tipicamente associate a ipoplasia degli arti, anomalie cerebrali, corioretinite e cataratta, e dello scheletro, aborto, elevata mortalità postnatale, idrope

Dopo 20 sett: più basso rischio, né manifestazioni cliniche alla nascita (possibile comparsa di uno zoster nei primissimi anni di vita).



Figure 6. Congenital varicella with short-limb syndrome and scarring of the skin. The mother had varicella during the first trimester of pregnancy. Reprinted with permission from the *Red Book Online*. Image courtesy of David Clark, MD.

•**trasmissione perinatale:**

da 5 giorni prima a 2 giorni dopo il parto (varicella perinatale). rischio di contagio sia per via verticale che per via orizzontale, molto alto (fino al 50%). Il neonato rischia di sviluppare una **varicella neonatale grave** e con alto rischio mortale (fino al 30% dei casi non trattati). Il rischio maggiore si ha se il bambino nasce dopo la viremia materna e prima della comparsa degli anticorpi materni. Questi bambini appaiono sani alla nascita, ma sviluppano segni e sintomi di varicella 5-10 giorni dopo il parto → IG specifiche/ aciclovir

Trasmissione orizzontale: forme anche lievi se anticorpi materni.

Senza profilassi e terapia, la malattia può avere una incubazione breve, un decorso simil-settico con poliviscerite, interessamento neurologico, coagulopatie ecc

Lo **zoster materno** risulta essere una minaccia trascurabile per il feto e il neonato, per la minima viremia materna e per il fatto che il feto e il neonato sono protetti dagli anticorpi materni: non vi è indicazione alla profilassi con le immunoglobuline specifiche.

Infezioni neonatali

Sepsi precoci (early onset < 3 gg):

sindrome clinica caratterizzata da segni sistemici di infezione e dalla concomitante presenza di un microorganismo patogeno nell'emocoltura

Elevata mortalità; in particolare pretermine (VLBW)

SEGNI DI SEPSI NEONATALE

Asintomatico o quasi,
specie all'esordio: molto
subdolo, sospettare
sempre in un neonato
che "non sta bene"
(lamentoso, non si
attacca volentieri..) poi
evoluzione anche
fulminante

Possono essere presenti:

- alterazioni a carico della cute:
 - colorito pallido/grigio
 - ittero
 - petecchie, porpora, rush
- alterazioni della termoregolazione:
 - febbre (TR > 38° C per almeno 4 ore) o ipotermia (< 35° C)
 - instabilità della temperatura corporea
- alterazioni del metabolismo:
 - ipoglicemia/iperglicemia
 - acidosi metabolica
- disturbi a carico del sistema nervoso centrale:
 - ipotonia/iporeattività/torpore/letargia
 - convulsioni
 - fontanella tesa
- disturbi respiratori:
 - apnea > 15 sec
 - tachipnea (FR > 60 atti/min)
 - dispnea
- disturbi cardiocircolatori:
 - bradicardia (FC < 100 bpm)
 - tachicardia (FC > 160 bpm)
 - ipotensione (PA < 2 DS dalla media per età gestazionale)
 - oliguria (diuresi < 0,8 ml/kg/ora)
 - *capillary refilling time* ≥ 3 sec
- disturbi gastrointestinali:
 - intolleranza alimentare/vomito
 - ristagno gastrico biliare
 - sanguinamento rettale
 - diarrea
 - distensione addominale.

Agenti eziologici sepsi precoci:

- Streptococco Gruppo B e GRAM – (E.coli): 70% delle sepsi precoci (in generale)

→ tampone vaginoretale per SGB

- Listeria, enterococchi
- (Candida nel pretermine!)

→ Amoxicillina + gentamicina (+cefalosporina di III generazione in caso di meningite o peggioramento)

In attesa dell'esito dell'emocoltura e della rachicentesi

Emocromo e PCR, (aumenta anche per altri motivi, aspecifica, tardiva)

(procalcitonina)

Sepsi tardive (Late onset): >3 giorni

microrganismi provenienti dall'**ambiente** (NOSOCOMIALI!!) , qualche volta microrganismi del tratto urogenitale **materno** che prima colonizzano il neonato poi causano infezione.

Ag eziologici:

stafilococchi coagulasi negativi (CoNS), Staphylococcus aureus , Streptococco b emolitico di gruppo B, Enterococcus spp., Enterobacteriaceae (Escherichia coli, Klebsiella spp., Serratia spp., Enterobacter spp.), Pseudomonas spp., miceti (principalmente Candida spp.).

Per i neonati con peso alla nascita <1500 g (*very low birth weight, VLBW*) ricoverati in unità di terapia intensiva neonatale (UTIN) si parla anche di:

- **sepsi *very-late-onset* (VLONS)** per definire le sepsi che si manifestano dopo i primi 60 giorni di vita;
- **sepsi *late-late-onset* (LLONS)** per quelle che compaiono dopo i primi 3 mesi di vita.

Esempio associazioni:

Penicillina penicillinasi resistente (ofloxacina)+ aminoglicoside
Vancomicina+aminoglicoside

Rispetto alle EONS, le LONS hanno esordio e decorso più lenti, e sono gravate da minor mortalità (10-20%); frequentemente coinvolgono il sistema nervoso centrale.

Tabella 1.

Manifestazioni cliniche di sepsi neonatali per organi e apparati.

GENERALI

ipotermia, febbre, suzione poco valida, scleredema

APPARATO GASTROINTESTINALE

anoressia, ristagno gastrico, vomito, diarrea, distensione addominale, epatomegalia

APPARATO RESPIRATORIO

cianosi, tachipnea, dispnea, apnea, gemito, retrazione spazi intercostali e giugulo

APPARATO CARDIOVASCOLARE

pallore, cute fredda e marezzata, tachicardia, bradicardia, ipotensione

SNC

irritabilità, letargia, tremori, convulsioni, iporeflessia, ipotonia, fontanella tesa, respiro irregolare, pianto acuto

SANGUE ED ORGANI EMOPOIETICI

petecchie, porpora, splenomegalia, pallore, ittero, sanguinamento

APPARATO URINARIO

oliguria

Farmaci e neonato

- Dosaggio pro Kg!!
- Metabolismo rallentato, differente composizione corporea (>>acqua), minori proteine plasmatiche, assorbimento orale molto variabile → prontuario neonatale con cinetica e dosaggi per EG
- No FANS: sdr di Reye, deficit coagulazione (ma ibuprofene per il dotto; ketoprofene)
- No chinolonici: deposito cartilagini
- No cloramfenicolo: sindrome del bambino grigio
- No ceftriaxone nei primi due mesi: interferenza legame albumina e bili/colestasi

Streptococco di Gruppo B

Lo *Streptococco di gruppo B*, o *Streptococcus agalactiae* è un batterio **gram-positivo** che causa una **malattia invasiva soprattutto nei neonati**, in donne in gravidanza o dopo il parto, e negli adulti più anziani.

- ***Malattia ad esordio precoce***: entro la prima settimana di vita
- ***Malattia ad esordio tardivo***: nei bambini di età > 1 settimana, la maggior parte delle infezioni riguarda i primi 3 mesi di vita.

Streptococco di Gruppo B: oggi...

- Rimane la principale causa infettiva di morbidità e mortalità neonatale negli Stati Uniti
- Incidenza drasticamente ridotta in seguito all'attività di prevenzione: da 1,7 casi ogni 1000 nati vivi (anni '90) a 0,34-0,37 casi per 1000 negli ultimi anni.

Malattia ad esordio precoce: trasmissione

Le infezioni ad esordio precoce sono **acquisite verticalmente** attraverso l'esposizione allo SGB del neonato di una donna colonizzata.

- SGB sale dalla vagina verso il liquido amniotico, dopo l'inizio del travaglio o la rottura delle membrane, anche se lo SGB può attraversare le membrane intatte. Lo SGB può essere **aspirato nei polmoni** del feto → batteriemia
- I neonati possono anche essere infettati dallo SGB durante il **passaggio nel canale del parto**: colonizzazione delle mucose del tratto gastrointestinale o delle vie respiratorie, ma questi bambini colonizzati di solito restano sani.

Malattia ad esordio precoce: fattori di rischio

- **colonizzazione materna intrapartum da SGB.**

In assenza di qualsiasi intervento, si stima che l'1% - 2% dei neonati da madri colonizzate possa sviluppare infezione da SGB ad esordio precoce.

- **età gestazionale <37** settimane complete.
- maggiore **durata della rottura delle membrane.**
- infezione intra-amniotica.
- giovane età materna.
- razza nera.
- bassi livelli materni di anticorpi specifici anticapsulari per lo SGB: predisposizione.

Malattia da SGB ad esordio precoce: clinica

- Difficoltà respiratoria, apnea, o altri segni di **sepsi entro le prime 24-48 ore di vita.**

più comuni: sepsi e polmonite;

meno frequente: meningite.

- La **mortalità** della malattia ad esordio precoce è scesa dal 50% negli anni '70 al 4% - 6% negli ultimi anni.
- La mortalità è più elevata tra i neonati pretermine, con tassi di mortalità di circa il 20% e fino al 30% tra quelli di età gestazionale ≤ 33 settimane, rispetto al 2% - 3% tra i neonati a termine

Profilassi Antibiotica endovenosa Intrapartum

- Gli **antibiotici beta-lattamici** (penicillina ed ampicillina) per la profilassi contro lo SGB somministrati per un periodo **≥ 4 ore prima del parto** sono altamente efficaci nel prevenire la trasmissione verticale dello SGB e la malattia da SGB ad esordio precoce.
- Al momento non disponibili vaccini

Problemi:

- anafilassi, antibiotico-resistenza...
- Successivi studi osservazionali hanno rilevato che la reale efficacia tra i nati da madre che ha ricevuto profilassi intrapartum è intorno all'86-89%
- Madri allergiche

PARTO PRETERMINE E GBS

- il parto pretermine (a un'età gestazionale <37 settimane e 0 giorni) è un importante fattore di rischio per la sepsi precoce da SGB
- spesso lo stato di colonizzazione è sconosciuto quando il travaglio o la rottura avvengono prima della 35a-37a settimana.

PARTO CESAREO E GBS

- Il parto cesareo non previene la trasmissione materno-fetale dello SGB perché esso può attraversare le membrane amniotiche intatte.
- quando il taglio cesareo è eseguito prima del travaglio su una donna con le membrane integre, il rischio di infezione precoce da SGB in neonati a termine è estremamente basso.

Profilassi perinatale dell'infezione da SGB

- 1) Neonato asintomatico figlio di madre con tampone vaginale positivo SGB nato da parto cesareo senza inizio di travaglio e con membrane integre

Osservazione clinica normale fino a dimissione

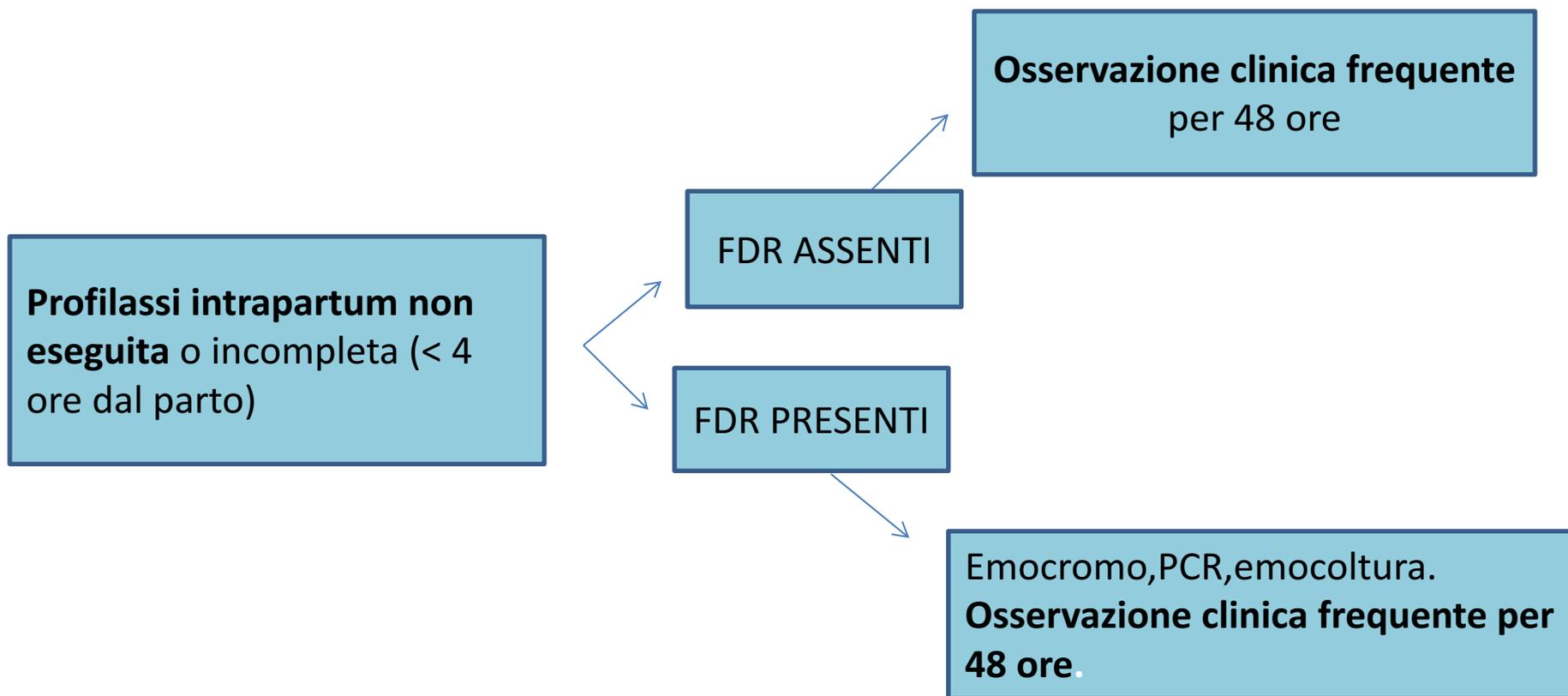
2) Neonato asintomatico figlio di madre con tampone vaginale positivo per SGB o con tampone non noto, nato da parto spontaneo o da Parto Cesareo con PROM e/o inizio di travaglio

Profilassi intrapartum eseguita
(> o = a 4 ore) anche in presenza di FDR eccetto febbre al parto.



Osservazione clinica normale
per 48 ore

3) Neonato asintomatico figlio di madre con tampone vaginale positivo per SGB o con tampone non eseguito o non noto, nato da parto spontaneo o da Parto Cesareo con PROM e/o inizio di travaglio



Fattori di rischio

- Febbre materna in prossimità del parto (sospetta corionamnionite)
- Rottura prematura delle membrane > 12 ore
- Batteriuria in gravidanza
- Parto pretermine
- Precedente figlio con sepsi da SGB

4) Neonato prematuro con età < o = a 35 settimane con o senza TVB positivo, con o senza profilassi antibiotica eseguita

Emocromo, PCR, emocoltura
Osservazione clinica frequente per 48 ore

Osservazione clinica frequente

Dipartimento Riproduzione e Accrescimento
Unità di Terapia Intensiva Neonatale e Neonatologica
Responsabile F.F. Dott.G. Garani

Codice nosografico

OSSERVAZIONE CLINICA FREQUENTE Foglio medico-infermieristico

Controlli

Almeno 4 controlli medici o infermieristici nelle prime 12 ore di vita
Visita medica entro 8/12 ore dalla nascita poi a distanza di 12 ore \pm 2 e a 44 ore \pm 4

Parametri

Tono = N normale I ipotonia
Cute = N normale per etnia R rosea P pallida M mazzata C cianotica
Frequenza respiratoria = riportare atti/ minuto
Gemito e rientramenti = si / no

Cognome _____ Nome _____ Nato il ___/___/___

Figlio di _____

Ore di vita	Tono	Colore cute	Freq.Respir.	Gemito	Firma
1° - 2 ° ora					
3°- 4° ora					
8°- 12° ora					
18° ora(\pm 2)					
22°ora(\pm 2)					
36 ° ora					
44°ora (\pm 4)					

Malattia ad esordio tardivo

- Tra 7° e 89° giorno di vita (più spesso tra 4[^] e 6[^] settimana); oltre late-late onset
- Storia ostetrica indifferente
- Più frequente sepsi senza localizzazione (65%)
- Rispetto alle forme precoci più frequente meningite (25-30%)
- Polmonite, cellulite, infezione osteoarticolare