

I.A.P.N.O.R.



International
Academy of
Posture and
Neuro-muscular
Occlusion
Research



COMUNE DI SAN BENEDETTO DEL TRONTO
PROVINCIA DI ASCOLI PICENO

CONGRESSO INTERNAZIONALE

Città di San Benedetto del Tronto

HANDICAP TODAY 2

MICROFIGURE

*Prevenzione, Diagnosi,
Terapia, Possibilità e Limiti*



ATTI

 **FUTURA**
PUBLISHING SOCIETY

DIAGNOSI E TERAPIA DELLE INFEZIONI NEL FETO E NEL NEONATO

G. CARAMIA, E. RUFFINI, P. OSIMANI

Divisione Pediatria-Neonatologia

Azienda Ospedaliera Materno-Infantile "G. Salesi" Ancona

Le infezioni materne durante la gravidanza possono determinare sul feto o sul neonato quadri clinici a gravità variabile che costituiscono un'importante causa di mortalità e morbilità perinatale con la possibilità di sequele a distanza.

Negli ultimi anni per il miglioramento delle condizioni socio-economiche-sanitarie e per le modificazioni degli stili di vita l'epidemiologia delle infezioni a trasmissione verticale è cambiata con la scomparsa o la riduzione di infezioni da virus della rosolia e da HBV, mentre sono in aumento quelle causate da agenti responsabili di malattie sessualmente trasmesse come il virus epatite C (HCV), il virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV) e lo Streptococco B (SGB) e da altri patogeni quali il Cytomegalovirus (CMV) ed il Toxoplasma gondii.

Diagnosticare tempestivamente un neonato infetto è molto importante per quelle infezioni dove è disponibile un trattamento efficace, sia esso antibiotico che antivirale, ed inoltre permette di predisporre un efficace protocollo di follow-up per le forme ad andamento evolutivo.

In questa sede abbiamo preferito trattare quelle infezioni non solo più frequenti ma anche gravate da una importante sintomatologia clinica e da sequele tardive.

Come per tutte le patologie anche per la diagnosi di infezione verticale il neonatologo deve avere a disposizione il dato anamnestico, infezione materna certa o presunta, quello clinico e quello di laboratorio.

Diagnosi di infezione materna

Oltre il 95% delle infezioni da CMV, HCV, HIV, Toxoplasma e SGB decorrono in modo asintomatico per cui per una corretta diagnosi di infezione materna con possibile trasmissione verticale si deve ricorrere alla ricerca di anticorpi o di marcatori quali antigeni (HIV) o di sequenze genomiche tramite la PCR (CMV, HIV, HCV, Toxoplasmosi). Onde verificare l'estensione dell'aspetto epidemiologico, e attraverso una diagnosi prenatale di infezione verticale mettere in atto adeguati presidi preventivi e/o terapeutici venendo così incontro alle esigenze di salute della madre e del feto, sono escluse dalla partecipazione al costo nel I° trimestre di gravidanza la ricerca degli anticorpi anti-rosolia e anti-toxoplasma (da ripetere ogni 30-40 giorni fino al parto se IgG negative), anti-treponema e anti-HIV. Fra la 33ª e la 37ª settimana la ricerca anti-HCV e anti-HIV se a rischio (6). Per l'infezione da CMV la partecipazione non è esente per una recente norma.

In Italia la sieroprevalenza per CMV nelle donne in età fertile è del 71% e la sie-

roconversione in gravidanza è stimata nell'1-5%, sia in forma primaria (0.7-4.1%) che in forma ricorrente (0.15-1%). (1,2).

Per l'HCV è stato evidenziato che in Italia la prevalenza degli anticorpi anti-HCV nelle gravide è dello 0.5-3% anche se alcuni ritengono che tale valore sia sottostimato in quanto è stato rilevato solo in gravide non a rischio (abuso di droghe, politransfusi, diversi partners sessuali ecc.). Per l'HIV è invece di 0.99/1000 gravide con sostanziali differenze in base alla provenienza metropolitana (1.95/1000) o extra-metropolitana (0.64/1000) (3,4). Per quanto riguarda lo SGB la letteratura internazionale riporta che le donne colonizzate (vagina o retto o entrambi) sono il 15-40% mentre in Italia esse sono l'11.3% (5); per la toxoplasmosi infine la sieroprevalenza è del 40% (1,2).

Se per alcune infezioni, HCV e HIV, la diagnosi è confermata dalla presenza di questi marcatori per le altre spesso non è così semplice e generalmente la diagnosi viene documentata dalla sierconversione o incremento del titolo delle IgG di 4 volte rispetto al controllo precedente o dalla presenza di IgM. Documentare una sierconversione in gravidanza può però essere molto difficile in quanto la determinazione di IgM specifiche, che rivela una infezione recente, può essere gravata da falsi positivi (prolungata persistenza) e da falsi negativi (sensibilità intorno al 75%) (7) ed anche perchè non sono spesso disponibili esami pre-gestazione per cui a volte non è possibile datare il momento dell'avvenuta infezione, se prima o dopo il concepimento.

Del tutto recentemente peraltro sono disponibili, in particolare nella infezione da CMV e da toxoplasma, alcuni test tra cui un test immunoenzimatico che permette di distinguere IgG di recente produzione rispetto a quelle più remote in base all'avidità di questi anticorpi per l'antigene (avidity test).

Nella toxoplasmosi una avidità < 15% significa infezione in atto con contagio avvenuto da non oltre 3 mesi; una avidità tra il 15% e il 25% indica una infezione recente con contagio da 3 a 6 mesi; una avidità > 25% indica una infezione pregressa datante oltre 6 mesi (7).

Nella infezione da CMV una avidità < 35% indica infezione in atto con contagio entro 3 mesi; se tra 35% e 45% infezione recente con contagio tra 3 e 6 mesi; se > 45% infezione pregressa con contagio superiore a 6 mesi (7).

Nella infezione da CMV per distinguere IgM da prima infezione o da riattivazione è utile anche la ricerca di tali anticorpi con la tecnica di Immunoblotting; la positività di oltre 4 bande anticorpali documenta una infezione I^a in quanto solo nella fase iniziale di attiva replicazione sono espressi gli antigeni precoci p52 e p65 (8).

Diagnosi prenatale ed aspetti preventivi prenatali

Attualmente è possibile eseguire una diagnosi prenatale di infezione verticale da CMV tramite la ricerca delle IgM specifiche su sangue fetale da funicolocentesi (sensibilità e specificità del 69-75%), degli antigeni virali e del DNA-CMV dal liquido amniotico (sensibilità oltre il 90%) a partire dalla 20^a settimana di gestazione (9).

L'importanza di una diagnosi prenatale di infezione verticale è notevole perchè

permette di effettuare, per alcune di queste infezioni, la messa in opera di una prevenzione prenatale.

La prevenzione della trasmissione perinatale dell'infezione da HIV più studiata e quella che ha dato risultati eclatanti è stata la terapia antiretrovirale con AZT. Secondo il protocollo ACTG 076 l'AZT viene somministrato alla madre nel periodo antepartum (100 mg 5 volte/die per os) e intrapartum (AZT 2 mg/Kg in 1 ora + 1 mg/Kg/ora nel travaglio) e al neonato nel periodo post-partum (AZT 2 mg/Kg 4 volte/die per os da 6-8 ore di vita a 6 settimane di vita). I risultati hanno dimostrato che il trattamento periparto con AZT riduce la trasmissione materno-fetale dal 25% all'8% (11). Attualmente oltre all'AZT vengono somministrate alla madre anche terapie combinate (analoghi nucleosidici + inibitori delle proteasi).

Accanto alla terapia antivirale altre metodiche di prevenzione dell'infezione da HIV sono utili il parto cesareo di elezione, il lavaggio vaginale, l'evitare sia la rottura prematura delle membrane che le procedure invasive come ad esempio episiotomia (12).

Anche per la toxoplasmosi è possibile eseguire una diagnosi prenatale con la ricerca di IgM e IgA mediante la funicolocentesi (sensibilità 75% e specificità del 97%) o la ricerca del materiale genetico nel liquido amniotico tramite PCR (sensibilità del 97% e specificità del 100%) a partire dalla 20^a settimana di gestazione (9).

Una corretta educazione igienico-sanitaria riduce di oltre il 60% il rischio di contrarre la toxoplasmosi durante la gravidanza. Nei casi di infezione primaria in gravidanza la terapia materna con Spiramicina (9.000.000 U in 3 dosi) fino alla fine della gravidanza riduce il rischio di trasmissione nel 60% dei casi anche se non sembra agire sulla gravità dell'infezione in caso di trasmissione già avvenuta. Nei casi in cui il feto risulta infetto può essere eseguito, se l'età gestazionale è superiore a 16 settimane, anche un trattamento con cicli di 21 giorni di Pirimetamina (25 mg a giorni alterni) + Sulfadiazina (2-3 g/die) + acido folinico (5 mg a giorni alterni) alternati a cicli di 21 giorni di Spiramicina fino al termine della gravidanza (5).

In questi ultimi anni è emerso che l'alta sensibilità della PCR può portare ad una sovrastima delle infezioni a trasmissione verticali (10).

Per l'infezione da SGB è stata eseguita con successo, con la riduzione di 30 volte l'incidenza dell'infezione neonatale precoce, una profilassi con penicillina intrapartum (5).

Tale profilassi è proposta in gravide con tampone positivo a 35-37 settimane di gestazione o nei casi in cui il risultato del tampone non sia noto e coesistono fattori di rischio come febbre materna intrapartum ($> 38^{\circ}\text{C}$) o rottura delle membrane (> 18 ore) (13). La profilassi inoltre va eseguita anche se all'anamnesi materna si evidenzia un precedente neonato con infezione da SGB o una batteriuria da SGB in gravidanza o parto prima di 37 settimane (13).

La terapia si effettua con Ampicillina (2 g come attacco seguiti da 1 g ogni 4 ore ev) o, nei soggetti allergici alle penicilline, Eritromicina (500 mg ogni 6 ore) fino al parto. La profilassi è efficace se al momento del parto sono state somministrate almeno 2 dosi (13).

Diagnosi neonatale e aspetti clinico-laboratoristici

La trasmissione verticale degli agenti infettivi può avvenire sia in utero, infezione congenita, sia poco prima o alla nascita, infezione perinatale, oppure dopo la nascita, infezione postnatale.

Le **infezioni congenite** sono dovute a trasmissione transplacentare dell'agente infettante durante la sua fase ematogena attraverso i vasi ombelicali oppure dopo infezione degli annessi e successiva contaminazione del liquido amniotico che può avvenire anche per via ascendente a membrane intatte.

Le **infezioni perinatali** possono verificarsi sia per via ascendente, favorita dalla rottura prolungata delle membrane, con contaminazione del liquido amniotico e della placenta, che per il contatto con secrezioni o lesioni infette vaginali o sangue durante il passaggio del neonato nel canale del parto.

Le **infezioni postnatali** sono secondarie a trasmissione dell'agente infettante, generalmente dalla madre ma anche dal personale sanitario, tramite secrezioni delle vie respiratorie, lesioni cutanee, latte e contatti manuali. La trasmissione verticale delle infezioni, che si verifica solo in un certo numero di casi, può determinare nel neonato tre diversi quadri clinici: infezione cronica, acuta e asintomatica.

L'**infezione cronica**, contratta precocemente o durante la fase intermedia della gravidanza, è caratterizzata da manifestazioni cliniche presenti alla nascita o immediatamente dopo, dalla presenza di difetti congeniti e da segni specifici (tabella 1).

L'**infezione acuta**, contratta in epoca gestazionale tardiva, natale o postnatale, è caratterizzata da manifestazioni che compaiono dopo alcuni giorni o settimane dalla nascita, dall'assenza di difetti congeniti e presenza di segni generalmente aspecifici (tabella 1).

	Infezione cronica	Infezione acuta
Aspetto generale	Presenza di difetti congeniti SGA	Assenza di difetti congeniti Ipo- ipertermia, irritabilità, letargia, tremori, vomito, scarsa alimentazione
SNC	Microcefalia, convulsioni, calcificazioni cerebrali, iper- o ipotonìa, encefalite	Convulsioni, iper- ipotonìa, fontanella tesa, meningite, encefalite
Cute	Ittero, petecchie, porpora, vescicole	Ittero, petecchie, porpora, vescicole, rash
Occhi	Corioretinite, cataratta, glaucoma, microftalmia, atrofia ottica	Congiuntivite, cheratite
Cuore	Botallo, stenosi polmonare	Miocardite
Addome	Epatosplenomegalia, epatite	Epatosplenomegalia, epatite
Polmone	Polmonite	Polmonite, distress, cianosi
Ossa-muscoli	Ipoplasia degli arti, lesioni ossee	

Tabella 1. Manifestazioni cliniche nelle infezioni congenite.

Le **infezioni asintomatiche** sono la maggioranza dei casi e i neonati non presentano segni o sintomi di malattia ma possono avere, al pari delle infezioni acute o croniche, delle sequele tardive dovute alla replicazione dell'agente infettivo a livello dei tessuti.

CMV

L'incidenza della infezione congenita da CMV è dello 0.2-2.5% dei nati vivi (14).

La trasmissione transplacentare dopo prima infezione materna è del 40% dei casi mentre è < 1% dei casi in seguito a riattivazione virale (14). La probabilità di indurre lesioni da parte del virus è maggiore quando la trasmissione avviene in corso di prima infezione materna (15) e nei primi 6 mesi di gestazione.

Il CMV può determinare anche infezioni perinatali e postnatali secondarie generalmente a riattivazione di infezioni materne latenti. Circa il 57% dei neonati si infettano durante il parto in seguito a contatto con secrezioni vaginali infette mentre il 53% tramite il latte materno (15).

Clinica

Circa il 90% dei neonati infetti è asintomatico alla nascita anche se il 5-15% di essi svilupperà sequele tardive entro i primi due anni di vita (sordità neurosensoriale anche bilaterale, ritardo mentale di grado variabile, disturbi del linguaggio e del comportamento) (14, 16).

Dei soggetti sintomatici alla nascita il 12-30% muore nel periodo neonatale mentre l'80-90% dei sopravvissuti presenterà sequele tardive (ritardo mentale grave, emiparesi, convulsioni, microcefalia, sordità, corioretiniti) (15).

Tra i neonati infettati dopo infezione materna ricorrente solo lo 0.5-1% presenterà sintomi o sequele a distanza (14,15,16).

I neonati che si infettano nel periodo post-natale sono generalmente asintomatici e non presentano sequele tardive anche se sono possibili infezioni acute gravi in neonati di peso < 1500 g (15).

Laboratorio

La diagnosi di infezione verticale da CMV, soprattutto nelle forme asintomatiche, si basa sulla ricerca del CMV-DNA nelle urine, nel sangue e nella saliva tramite la PCR, sulla ricerca dell'antigene virale p65 (antigenemia) e sulle ricerche sierologiche (7). Le indagini sierologiche con la ricerca degli anticorpi IgG e IgM sono comunque di difficile interpretazione. Le IgG materne passano passivamente al feto e quindi la diagnosi di infezione può essere fatta solo tardivamente, non potendo tra l'altro differenziare le forme congenite dalle neonatali. Il riscontro di IgM specifiche nel neonato conferma la diagnosi di infezione in quanto quelle materne non attraversano la placenta. Comunque tale evenienza non è la regola: infatti è stato osservato che una alta percentuale di neonati infetti non presentano IgM alla nascita. La spiegazione di tale fenomeno può essere un superamento della risposta IgM già in epoca fetale o una mancata/ritardata risposta IgM per una tolleranza immunitaria (10).

HCV

L'incidenza dell'infezione da HCV nelle gravide è dello 0.5-3%.

Il tasso di trasmissione è del 5% ed arriva al 14% nelle madri con coinfezione HIV-HCV probabilmente dovuto ad una elevata carica virale o a lesioni del filtro placentare (21).

Poiché il parto cesareo riduce il rischio di trasmissione rispetto al parto vaginale (5.6% vs 13.9%) molto probabilmente la trasmissione dell'infezione avviene nel periodo perinatale. Altri fattori di rischio sono: elevata carica virale ($> 106/\text{ml}$), patologia epatica materna sintomatica, genotipi virali più aggressivi (1b)(4).

Circa la possibilità di trasmissione postnatale dell'infezione attraverso il latte materno è stato evidenziato che sebbene il virus possa essere trovato nel latte non sarebbero state però segnalate infezioni attraverso questa via (4).

Clinica

Il neonato alla nascita è nella maggioranza dei casi asintomatico (5).

E' stato evidenziato che l'85% dei neonati che si infettano nel periodo periparto sviluppano una infezione persistente associata a valori delle transaminasi normali o 2 volte il valore normale e con viremia saltuaria (21). Inoltre questi pazienti vanno incontro a epatite cronica nel 70% dei casi e a cirrosi nel 20% dei casi (21).

Laboratorio

La diagnosi si avvale della ricerca degli anticorpi anti-HCV (sensibilità del 95% e specificità del 97% per quelli di ultima generazione RIBA e ELISA) e della PRC (RNA-HCV) sia qualitativa che quantitativa (21). Per una diagnosi di certezza solo quest'ultimo test è utilizzabile; infatti la clearance degli anticorpi materni acquisiti passivamente avviene generalmente tra il 3° ed il 12° mese di vita e comunque entro il 15° se il paziente non è stato infettato. Importante sottolineare che la ricerca della PCR può determinare falsi positivi e falsi negativi ed inoltre la presenza del virus nel siero può essere intermittente per cui una singola PCR negativa non è conclusiva (21).

HIV

L'incidenza dell'infezione da HIV nelle gravide è in media dello 0.99%.

Il tasso di trasmissione varia dal 13% al 40% a seconda delle aree geografiche essendo più elevato nei paesi sottosviluppati (18). In Italia è circa il 18%. Tale trasmissione può avvenire in utero nel 35% dei casi ma soprattutto avviene nel periodo perinatale (65% dei casi) come dimostrato dal maggior rischio di trasmissione del 1° gemello nato da parto spontaneo (35%) rispetto al 2° gemello (15%), dal parto vaginale (20%) rispetto al parto cesareo (14%) e dalla riduzione con la prevenzione con AZT (dal 25% all'8%) o con la combinazione profilassi con AZT e parto cesareo che riduce il tasso di trasmissione al 3-5% (19). (12).

Nei paesi in via di sviluppo si riconosce anche una trasmissione postnatale dovuta all'allattamento al seno (14-29%) che viene controindicato nei paesi industrializzati (17). I fattori di rischio per la trasmissione verticale dell'infezione sono materni

(stato avanzato della malattia, dalla bassa conta dei CD4+, elevata carica virale, varianti dell'HIV come rapid/high, presenza di altre malattie a trasmissione sessuale, corioamnioniti, carenza della vitamina A, tabagismo /tossicodipendenza) e ostetrici (emorragia e liquido amniotico ematico, rottura prolungata delle membrane > 4 ore, amniocentesi, parto pretermine, parto vaginale, procedure invasive durante il parto, 1° nato da parto gemellare) (4, 12).

Clinica

I figli di madre HIV-positiva alla nascita sono asintomatici, tranne quei rari casi in cui l'infezione al feto è stata molto precoce per cui la malattia è già in atto e sono presenti linfadenopatie, epatosplenomegalia e piastrinopenia per cui sono rapidamente mortali (12, 20).

Più spesso i primi sintomi compaiono a 4-5 mesi nelle forme rapidamente progressive (20-30% dei pazienti) mentre sono molto tardivi, anni, nelle forme a lenta evoluzione (70-80% dei pazienti) (18,20). Le forme rapidamente progressive sono come sopra riportato l'espressione di una infezione alquanto precoce in utero e sono associate a immunodeficienza e comparsa precoce sia della polmonite da *P. carinii* che dell'encefalopatia progressiva. La mortalità di questa ultima forma è elevata ed il decesso sopraggiunge all'età di 5 anni (20). Le forme a lenta evoluzione sono invece caratterizzate dai segni delle infezioni opportunistiche tipiche dell'età adulta (candidosi, infezioni da micobatteri atipici), dall'insorgenza di una patologia polmonare non infettiva (LIP o polmonite interstiziale linfocitaria) e di tumori di tipo linfo-matoso. Il 71% di questi pazienti sopravvive all'età di 5 anni anche se sono sintomatici nel 90% dei casi (20).

Laboratorio

La ricerca degli anticorpi anti-HIV nel neonato, trasferiti passivamente dalla madre, evidenziano solo una infezione materna e solo la loro persistenza dopo il 18° mese di vita conferma la diagnosi di trasmissione dell'infezione (18, 20). La diagnosi precoce dell'infezione è però molto importante sia per le possibilità terapeutiche neonatali sia per i benefici di una precoce profilassi della polmonite da *P. Carinii*.

È pertanto utile la ricerca del DNA-HIV tramite PCR che presenta una sensibilità del 30-40% nel periodo immediatamente successivo al parto e del 93% al 14° giorno di vita. L'avvenuta infezione può essere confermata dalla positività dell'antigene p24 che nei soggetti con infezione in utero è presente nel 60-80% dei casi (18).

La conferma della diagnosi di infezione necessita di due determinazioni positive a distanza della PCR e dell'antigene p24.

Toxoplasmosi

§L'infezione congenita si verifica solo nel caso di una prima infezione materna da *Toxoplasma*.

L'incidenza della toxoplasmosi congenita è di 1-6/1000 nati vivi (5).

Il rischio di trasmissione verticale dell'infezione è del 30-40% e varia a seconda del trimestre di gravidanza in cui la madre si infetta infatti è del 25% nel I° trime-

stre, del 54% nel II° trimestre e del 65% nel III° trimestre (15) mentre la gravità della malattia è inversamente proporzionale all'epoca di prima infezione materna in quanto una forma severa o la morte fetale/neonatale si verifica nel 40-80% dei neonati da madre con infezione nel I° trimestre, nel 15-20% con infezione nel II° trimestre e nel 0-3% con infezione nell'ultimo trimestre (15).

Clinica

L'infezione congenita è nel 75% dei casi asintomatica: nel 15% dei casi si presenta in forma moderata (calcificazioni intracraniche e corioretinite) e 10% in forma grave (5, 15). Le manifestazioni della forma grave alla nascita sono: epatosplenomegalia, ittero, petecchie, microcefalia o idrocefalo, corioretinite, calcificazioni cerebrali, convulsioni. La mortalità in queste forme è del 15% dei casi mentre nei sopravvissuti le sequele sono nel 90% dei casi ritardo mentale, nel 75% dei casi paralisi, spasticità e nel 50% dei casi cecità (15). Nelle forme subcliniche alla nascita i neonati sono normali ma nonostante ciò anche essi possono sviluppare sequele tardive in particolare corioretinite e ritardo mentale (15).

Laboratorio

L'isolamento del toxoplasma è difficile e anche la ricerca del DNA mediante PCR non è disponibile in tutti i laboratori per cui la diagnosi laboratoristica è essenzialmente sierologica con la ricerca nel neonato degli anticorpi IgG, IgM e IgA. La dimostrazione alla nascita di IgM e IgA con metodiche immunoenzimatiche a cattura, che eliminano i falsi positivi determinati dalla presenza del fattore reumatoide, è specifica di infezione congenita.

L'assenza di IgM alla nascita non esclude una infezione in atto al pari dell'infezione da CMV: è infatti possibile una mancata presenza di IgM alla nascita con un meccanismo patogenetico identico (7).

Le IgG trasmesse dalla madre persistono fino a 6-12 mesi ma in assenza di infezione congenita il livello anticorpale materno diminuisce a partire dal secondo mese di vita mentre in presenza di infezione tale livello è stabile o cresce per la produzione di anticorpi specifici da parte del bambino.

SGB

L'incidenza delle infezioni neonatali da Streptococco di gruppo B (SGB) è di 0.7-3.7/1000 nati vivi (in Italia 0.4-1.5/1000 nati vivi) (5).

Alla nascita il 40-70% dei nati da donne colonizzate riceve il germe ma solo l'1-2% di essi svilupperà una infezione (22).

La trasmissione dell'infezione avviene in epoca perinatale, per infezione ascendente, attraverso le membrane rotte, oppure durante il passaggio attraverso il canale del parto, per contatto con le secrezioni infette. Viene però riportata una forma tardiva da germe trasmesso di solito dalla madre o da qualche componente della famiglia (trasmissione orizzontale).

Clinica

Clinicamente si distingue una infezione precoce ed una infezione tardiva (tabella 2).

Caratteristiche	Forma precoce	Forma tardiva
Incidenza	0.7-3.7/1000 nati vivi	0.5-1.8/1000 nati vivi
Età di esordio	< 7 giorni	7-90 giorni
Età media di esordio	1 ora	27 giorni
Trasmissione	verticale	orizzontale
Complicanze ostetriche materne	comuni	non comuni
Sierotipo	I, II, III	III (90%)
Manifestazioni cliniche	sepsi (25-40%), Polmonite (35-55%), Meningite (5-10%)	Sepsi (40-50%), Meningite (30-40%), Cellulite/Osteoartrite (5-10%)
Mortalità	5-20%	2-6%

Tabella 2. Caratteristiche dell'infezione precoce e tardiva da SGB.

Laboratorio

La diagnosi di infezione da SGB è colturale mediante l'isolamento del germe da liquidi o tessuti (liquor, sangue, urine, aspirato cellulitico o osseo-articolare) o attraverso la ricerca di Ag liposolubili anche se il riscontro del germe sulla cute o sulle mucose è solo un indice di colonizzazione ma non di infezione (5).

TERAPIA, FOLLOW-UP E PREVENZIONE POST-NATALE

CMV

Una terapia specifica con Ganciclovir, associato eventualmente con Ig specifiche, è giustificata solo nei soggetti sintomatici o nei soggetti asintomatici ma con una replicazione virale elevata, segno di un progredire della infezione dopo la nascita (23). Gli studi effettuati hanno evidenziato che con cicli, generalmente 2, di Ganciclovir (5 mg/Kg 2 volte/die per 14 giorni) associati a Ig specifiche (200 mg/Kg ogni 4 giorni) si ottengono buoni risultati clinici soprattutto nelle forme senza interessamento del SNC. Nelle forme con interessamento del SNC i risultati invece sono discordanti (4). In tutti i casi la terapia porta ad un arresto della replicazione virale indicata dalla negatività della PCR urinaria, anche se avvolve si assiste ad un rialzo dopo la sospensione del trattamento (19). Il trattamento inoltre sembra avere efficacia nel prevenire la comparsa delle sequele neurologiche tardive (24). Scarsi e transitori in età pediatrica gli effetti indesiderati ematologici (neutropenia, anemia, piastrinopenia) dovuti all'uso della terapia (23).

Ai neonati alla nascita devono essere eseguiti: emocromo con conta delle piastrine, funzionalità epatica, indagini sierologiche e ricerca PCR, EEG, ecografia cerebrale, fundoscopia oculare ed esame liquorale (solo nei sintomatici per la ricerca del CMV-DNA, indice prognostico sfavorevole di ritardo mentale) (19).

Il follow-up nei soggetti sintomatici alla nascita presuppone controlli clinico-laboratoristici seriatati (ogni 3 mesi) e dello sviluppo neurologico, oftalmologico, audiologico al fine di evidenziare le sequele tardive dell'infezione come la sordità neurosensoriale che spesso si rende evidente o si aggrava dopo il I° anno di vita.

Nei soggetti asintomatici alla nascita sono necessari controlli clinici, laboratoristici, neurologici, ecografici, oftalmologici e audiologici con una cadenza trimestrale nel primo anno di vita poi semestrale negli anni successivi.

Le raccomandazioni nei riguardi delle infezioni congenite da CMV sono: l'isolamento dei neonati infetti, in quanto essi eliminano il virus nelle urine e nella saliva per lunghi periodi, e la controindicazione all'allattamento per quelle donne che eliminano il virus nel latte materno specie se il neonato è anche prematuro e non già infetto. Inoltre la conservazione del latte a temperature $< -20^{\circ}\text{C}$ riduce ma non elimina l'infettività così come avviene a temperature superiori a $+60^{\circ}$.

HCV

L'unico trattamento per l'epatite C, ma non approvato dalla FDA sotto i 18 anni di vita, di cui si conosce un'utile esperienza in età pediatrica, anche se in un numero limitato di casi e con risultati relativamente modesti, è l'Interferone- α (21).

L'indicazione al trattamento nelle forme croniche di epatite C potrebbe essere rappresentato da: positività persistente degli anticorpi anti-HCV, positività per HCV-RNA, segni di attività istopatologica (necrosi o cirrosi), aumento persistente delle transaminasi (21). In questi pazienti deve essere programmato un follow-up con la ricerca degli anticorpi materni anti-HCV che come abbiamo detto scompaiono tra il 3° e il 12° mese di vita (4). Il problema ancora aperto riguarda l'allattamento al seno e rischio di trasmissione dell'infezione. Nel 33% delle madri con infezione da HCV, specie se con carica virale elevata, si ritrova nel latte l'HCV-RNA nonostante ciò la trasmissione dell'infezione non è stata mai riscontrata con frequenza aumentata (26). L'American Academy of Pediatrics non controindica l'allattamento al seno benché riconosce che i dati siano ancora limitati. Altri Autori invece lo sconsigliano solo alle donne sintomatiche e con elevata carica virale (27). La decisione di allattamento al seno comunque deve essere individualizzata dopo una corretta informazione sugli ultimi dati della letteratura da dare alla madre.

HIV

Alla nascita i figli di madre HIV positiva, dopo gli opportuni prelievi ematici, continuano il trattamento con AZT per 6 settimane. Nei soggetti infetti o in quelli dove non è stata ancora esclusa l'infezione si deve eseguire, dopo il trattamento con AZT, profilassi della infezione da pneumocisti carinii con Cotrimoxazolo (2 dosi/die x 3 volte la settimana) fino al 12 mese di vita o fino alla conferma della negatività (20). Il trattamento nei soggetti infetti va iniziato qualora il piccolo è in categoria clinica C o immunologica 3; se in categoria clinica B e immunologica 1 o 2 solo se vi è calo CD4+ (riduzione del 30%) o aumento carica virale (5 volte valore assoluto); se categoria clinica N e A e categoria immunologica 2 solo se incremento carica virale e, dopo i 6 mesi, non declino della carica virale (25). Il trattamento antivirale va iniziato sempre con associazione di farmaci (bi- o tri-farmacologica) come

analoghi nucleosidici e inibitori delle proteasi (25). In questi pazienti è utile programmare un follow-up mensile che monitorizzi la replicazione virale (carica virale), i CD4+ nonché altri parametri sia ematochimici che clinici (19).

Come prevenzione postnatale nei paesi industrializzati è controindicato l'allattamento al seno ed inoltre i neonati devono essere isolati.

Toxoplasmosi

Alla nascita oltre all'esame clinico-neurologico si devono eseguire esami ematochimici (emocromo con piastrine, funzionalità epatica, dosaggio del G-6P deidrogenasi) e sierologici, ecografia cerebrale, controllo oculistico; solo nei soggetti sintomatici è utile eseguire un esame del liquor per la ricerca degli anticorpi specifici, un EEG ed una RMN (19).

Nei **neonati sintomatici** il trattamento viene effettuato con associazione Pirimetamina (1 mg/Kg/die x OS) + Sulfadiazina (50 mg/Kg x 2 volte/die x os) per i primi 6 mesi di vita seguiti da cicli di un mese di Spiramicina (160.000 U/Kg x 2 volte/die x os) alternati a cicli di un mese dell'associazione Pirimetamina+Sulfadiazina per altri 6 mesi. Durante la terapia con l'associazione prima descritta è utile somministrare acido folico (5 mg x os a giorni alterni) e controllare ogni 10-15 giorni emocromo, reticolociti, piastrine. Tale terapia dovrà essere sospesa (si proseguirà con la sola Spiramicina) qualora le piastrine sono < 90.000/mmc o i reticolociti sono in significativo aumento o l'Hb è < 9 g% o i globuli bianchi < 4000/mmc (28, 29).

Se sono presenti anche segni di infiammazione (corioretinite, ittero, elevata proteinorachia) è utile associare terapia con Prednisone (1.5 mg/Kg/die in 2 dosi x os) la cui durata sarà basata sul quadro clinico (28, 29).

Nei **soggetti asintomatici ma con sierologia positiva** prenatale e/o neonatale per infezione congenita la terapia prevede un ciclo di Pirimetamina+Sulfadiazina per 6 settimane seguito da cicli di Spiramicina per 6 settimane alternati a cicli di 4 settimane di Pirimetamina+Sulfadiazina fino a 12 mesi di vita. Utile associare acido folico quando viene usata l'associazione suddetta ed effettuare i controlli ematologici prima descritti (28). Il follow-up nelle infezioni sintomatiche ed in quelle asintomatiche con sierologia positiva prevede: controlli sierologici mensili fino a 6 mesi di vita quindi ogni 3 mesi fino all'anno di età, controlli clinico-neurologici ed oculistici ogni 3 mesi fino all'anno di vita quindi annualmente fino alla pubertà, controlli ecografici cerebrali ogni mese almeno fino al 3 mese di vita, controllo RMN cerebrale ed EEG alla nascita e all'anno di vita (tranne in quelli con solo sierologia positiva).

Nei **neonati asintomatici con sierologia negativa** ma figli di madre con diagnosi di toxoplasmosi che non ha eseguito la funicolocentesi in gravidanza o questa è risultata negativa è utile iniziare terapia con Spiramicina per la durata di 2 mesi valutando gli esami a cui il paziente sarà sottoposto. Tale trattamento sarà sospeso solo in presenza di un dimezzamento delle IgG specifiche (28). Il follow-up nei

pazienti asintomatici e con sierologia negativa prevede controlli sierologici e clinico-neurologici ogni mese per i primi 6 mesi quindi ogni 3 mesi fino all'anno di età, ecografia cerebrale ogni mese fino al 3 mese di vita e quindi ogni 3 mesi, controlli oculistici ogni 3 mesi fino all'anno di vita (19). In qualsiasi momento del follow-up se gli esami effettuati o le indagini sierologiche (non decremento o aumento delle IgG e/o comparsa di IgM e/o IgA) mostrano una infezione in atto si applica lo schema terapeutico ed il follow-up del neonato con infezione asintomatica con sierologia positiva(5). Solo ad un 1 anno di età la negatività della sierologia esclude con certezza una toxoplasmosi congenita.

SGB

La terapia antibiotica nei soggetti sintomatici è, in attesa della coltura, empirica. Sono consigliate Penicilline protette o Cefalosporine che passano nel liquor eventualmente associate ad aminoglicosidi per una durata di 10-14 giorni per la sepsi e la meningite e di 3-4 settimane nelle osteoartriti. Per quanto riguarda il comportamento da tenere nei nati da madre che hanno ricevuto o meno la profilassi intrapartum è il seguente:

- se sono presenti segni o sintomi di sospetta sepsi si procede ad una valutazione diagnostica completa (emocromo, PCR, emocoltura, Rx torace ed eventuale PL) e, in attesa delle risposte, si inizia una terapia empirica la cui durata dipende dagli accertamenti diagnostici;
- se l'età gestazionale è < 35 settimane oppure la durata della profilassi intrapartum è stata < 2 dosi si procede all'esecuzione di emocromo, PCR e di emocoltura, si osserva il paziente per più di 48 ore ed in caso di sepsi sospetta si completa la valutazione diagnostica e si inizia il trattamento empirico;
- nei rimanenti casi non si esegue nessuna valutazione diagnostica, nessuna terapia e si osserva il neonato per più di 48 ore (13).

Secondo alcuni non è scorretto eseguire una valutazione limitata (emocromo, emocoltura, PCR) ed iniziare terapia con penicilline soprattutto nel caso di febbre materna > 38°C in prossimità del parto o se la rottura delle membrane è > 18 ore (5). L'antibiotico sarà sospeso entro 48-72 ore se l'infezione non viene confermata.

Nostra esperienza

La nostra Divisione di Pediatria comprende anche il Nido, la Patologia Neonatale e la sezione di Malattie Infettive. Oltre ai nati nel nostro Ospedale (8628 nel periodo considerato cioè Gennaio 1994-Settembre 1999) giungono alla nostra osservazione anche quelli nati in altri nosocomi (regionali ed extra-regionali) in quanto la Patologia Neonatale è l'unico centro regionale di III livello mentre la sezione Malattie Infettiva è il Centro referente regionale per l'AIDS pediatrico.

Casi di infezioni a trasmissione verticale osservati nella nostra Divisione nel periodo gennaio 1994-settembre 1999 (numero totale nati nostro ospedale 8628)

	Dati letteratura (%)	N° casi attesi/aa Regione Marche (ca. 12.000)		N° totale casi osservati	N° casi nati nostro H	N° casi/1000 nati nostro H
		Min	Max			
CMV	0.2-2.5	24	300	33	25	2.9
HCV	0.03-0.05	3	50	68	42	4.8
HIV	0.09	1.3	?	22	22	2.5
Toxoplasma	0.3-0.6	12	72	24	16	1.8
SGB	0.04-0.15	5	18	7	5	0.6

CMV

Dei 33 casi di infezione verticale da CMV 25 sono nati nel nostro ospedale (2.9 casi/1000 nati). La maggior parte dei casi erano asintomatici e dei 5 casi sintomatici (15%) ben 4 sono nati nel nostro ospedale. Nei casi sintomatici l'infezione è stata congenita in 3 casi e post-natale nei restanti 2. I neonati con infezione congenita, già con diagnosi prenatale, presentavano interessamento del SNC (anomalie ecografiche) e sono stati trattati con 2 cicli di 14 giorni con Ganciclovir + Ig specifiche. Durante il trattamento si è assistito alla negativizzazione della PCR urinaria che però si ripositivizzava dopo il termine del trattamento, di solito nelle urine. Dal punto di vista clinico attualmente questi pazienti presentano un ritardo dello sviluppo neurologico. I 2 casi con infezione post-natale sono prematuri infettati attraverso latte materno con un quadro di polmonite. Essi sono stati trattati con un ciclo di 14 giorni di Ganciclovir + Ig specifiche che ha determinato la guarigione clinica pur con la lunga persistenza del virus nelle urine. Infine nella nostra esperienza il Ganciclovir non ha determinato effetti avversi tali da interrompere la terapia.

HCV

Dei 68 casi osservati ben 42 sono nati nel nostro ospedale (4.8/1000 nati). La maggior parte delle madri (38) presentavano positività sia degli anticorpi anti-HCV che dell'HCV-RNA ed inoltre 3 di esse presentavano infezione cronica già trattate con interferone. In 2 casi si è assistito alla positività associata HIV-HCV. Dei 4 casi infetti (tasso di trasmissione del 5.8%) 2 sono nati nel nostro ospedale tra cui uno con madre con coinfezione da HIV. I piccoli risultati positivi presentano elevazione delle transaminasi con positività degli anticorpi anti-HCV e dell'HCV-RNA ma senza segni clinici di patologia epatica. Nel nostro Ospedale le donne con infezione da HCV preferiscono dopo opportuna informazione non allattare al seno.

HIV

Tutti i 22 casi osservati sono nati nel nostro Ospedale che è il Centro referente regionale per l'AIDS materno-infantile. Per tale motivo il numero di casi/1000 nati

è elevato (2.5/1000 nati). Dei casi osservati solo 1 (nato nel 1994) si è infettato con un tasso di trasmissione del 4.5% simile a quanto riportato dalla letteratura. Va rilevato che da molti anni nel nostro Ospedale viene praticato il parto cesareo elettivo mentre da 2 anni viene anche eseguita alla madre la prevenzione con AZT da sola o in associazione con altri farmaci antivirali e al neonato con AZT per 6 settimane.

Il soggetto infetto è in trattamento con terapia combinata Lamivudine + AZT + Ritonavir. Ancora in follow-up sono i 6 soggetti exposed.

SGB

Dei 7 casi osservati 5 sono nati nel nostro Ospedale (0.6/1000 nati). Le infezioni precoci sono state 4 con esordio nelle prime ore di vita con sintomi di distress respiratorio in un quadro di sepsi (2 casi) o di meningite (2 casi). I restanti 3 casi sono risultate infezioni tardive (in media dopo 13 giorni) esordite con un quadro di meningite (2 casi) o di sepsi (1 caso). La diagnosi è stata sia colturale che laboratoristica ed il trattamento è stato eseguito con associazione betalattamine + aminoglicosidi. Tutti i pazienti sono sopravvissuti senza reliquati.

Toxoplasmosi

Dei 24 casi osservati 16 sono nati nel nostro Ospedale (1.8/1000 nati). Tutte le madri che hanno partorito nel nostro Ospedale hanno eseguito in gravidanza la prevenzione con spiramicina e le indagini prenatali sono risultate negative. Dei 2 casi risultati infetti solo uno presentava segni clinici (anomalie cerebrali ecografiche). Entrambi i casi sono stati trattati per un anno con cicli di Pirimetamina + Sulfadiazina e Spiramicina. Attualmente questi pazienti non presenta sequele. Nei soggetti con presunta infezione congenita è stato eseguito trattamento con Spiramicina fino al dimezzamento delle IgG specifiche (in media dopo 2-3 mesi).

Conclusioni

In una pediatria che si prende cura anche delle patologie meno frequenti riteniamo opportuno sottolineare che le infezioni del feto e del neonato vanno opportunamente conosciute, prevenute e, per quanto oggi possibile, trattate onde evitare le gravi conseguenze che ne derivano.

In tale ambito l'esclusione della gratuità del test per la ricerca dell'infezione da CMV in gravidanza porterà, a nostro modesto avviso, a gravi ripercussioni sulla salute di un numero non irrilevante di neonati; infatti con tale procedura non sarà più possibile diagnosticare i soggetti con infezione asintomatica e quindi non sarà più possibile eseguire un efficace follow-up dei danni neurologici che, se pur raramente, sono presenti in questi soggetti. Ulteriori studi sono però necessari per avere più precise indagini diagnostiche e presidi terapeutici adeguati.

BIBLIOGRAFIA

1. Chezzic N, Montali S, Dieci E et al. Cytomegalovirus infection in an Italian population: antibody prevalence, virus excretion and maternal transmission. *New Microbiol* 1997; 20: 123.
2. Buffolano W, Gilbert RE, Hollands FJ et al. Risk factors for recent toxoplasma infection in pregnant women in Naples. *Epidemiol Infect* 1996; 116: 347.
3. Paccagnini S, Principi N, Massironi E et al. Perinatal transmission and manifestation of hepatitis C virus infection in a high risk population. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 195.
4. Caramia G, Ruffini E, Osimani P. Aspetti terapeutici perinatali e neonatali delle infezioni da HIV, HCV e CMV. In: *Atti Bambino: Progetto Salute*, Ancona 1997.
5. Stronati M, Caselli D, Chirico G. *Infezioni congenite perinatali e neonatali*. Editeam ed, Bologna 1998.
6. *Gazzetta Ufficiale* n. 245, 20.10.1998.
7. Titone L, Schimmenti MG, Salsa L et al. Il laboratorio e la diagnosi di infezione verticale. *Riv Ital Pediatr* 1999; 25: 516.
8. Lazzarotto T, Ripalti A, Bergamini G et al. Development of a new Cytomegalovirus immunoglobulin M immunoblot, for the detection of CMV-specific IgM. *J Clin Microbiol* 1998; 11: 3337.
9. Newton ER. Diagnosis of perinatal TORCH infections. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 59.
10. Dallacasa P. Il neonatologo ed il neonato infetto: problemi diagnostici. *Riv Ital Pediatr* 1999; 25: 512.
11. Mofenson LM. The role of antiretroviral therapy in the management of HIV infection in women. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 39: 361.
12. Lindsay MK, Nesheim SR. Human immunodeficiency virus infection in pregnant women and their newborns. *Clin Perinatol* 1997; 24: 161.
13. Schuchat A, Whitney C, Zangwill K. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR* 1996; 45:1.
14. Gilbert GC. Congenital fetal infection. *Semin Neonatol* 1996; 1: 91.
15. Overall JC. Infezioni virali del feto e del neonato. In: Feigin RD, Cherry JD eds. *Trattato di infettivologia*. Centro Scientifico Ed. Torino 1993.
16. Nelson CT, Demmler GJ. Cytomegalovirus infection in the pregnant mother, fetus and newborn infant. *Clin Perinatol* 1997; 24: 151.
17. Dunn DT, Newell ML, Ades AE et al. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet* 1992; 340: 585.
18. Caramia G, Ruffini E, Osimani P. Infezione da HIV in età pediatrica: aspetti epidemiologici, andamento clinico e follow-up. *Il Pediatra* 1995; 9: 6.
19. De Martino M, Galli L. Il follow-up del bambino con infezione congenita. *Riv Ital Pediatr* 1999; 25: 521.
20. Ziegler JB. HIV infection. *Semin Neonatol* 1996; 1: 127.
21. American Academy of Pediatrics. Committee on infectious disease. Hepatitis C virus infection. *Pediatrics* 1998; 101: 481.

22. Baker CJ. Group B streptococcal infections. *Clin Perinatol* 1997; 24: 59.
23. Caramia G, Freddara R, Ruffini E et al. Diagnosi e terapia delle infezioni da Cytomegalovirus nel feto e nel neonato. *G Ital Chemoter* 1991; 38: 51.
24. Whitley RJ, Cloud G, Gruber W et al. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of phase II study. National Institute of Allergy and Infectious Disease Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis* 1997; 175: 1080.
25. Ministero della sanità. Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS e le malattie infettive emergenti e riemergenti. Aggiornamento delle linee guida sulla terapia dell'infezione da HIV. *GIAIDS* 1998; 9: 41.
26. Zanetti A, Tanzi E, Paccagnini S et al. Mothers to infant transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1995; 345: 289.
27. Kamur RM, Shahul S. Role of breast-feeding in transmission of hepatitis C virus to infant of HCV-infected mothers. *J Hepatol* 1998; 29: 191.
28. Remington JS, McLeod R, Desmond G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious disease of the fetus and newborn infant*. Philadelphia 1995, 140.
29. Villena I, Aubert D, Leroux B et al. Pyrimethamine-sulfadoxine treatment of congenital toxoplasmosis: follow-up of 78 cases between 1980 and 1997. Reims toxoplasmosis group. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 295.