

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI ROMA "LA SAPIENZA"
I FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

**MASTER DI II LIVELLO IN TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA
(0-18 ANNI)**

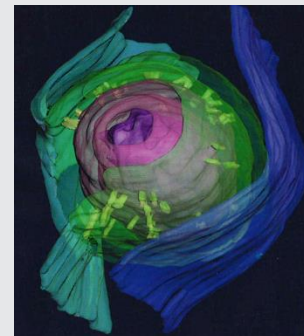
DIRETTORE: PROF. CORRADO MORETTI

**TESI
DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO
DI INFEZIONE CONNATALE DA HSV 1
IN NEONATA LATE PRETERM**

CANDIDATA: ARIANNA DE MARTINO
Terapia Intensiva Neonatale
Patologia Neonatale - Nido
A.O. "C. Poma" - Mantova

MATRICOLA 1575864

ANNO ACCADEMICO 2012-2013

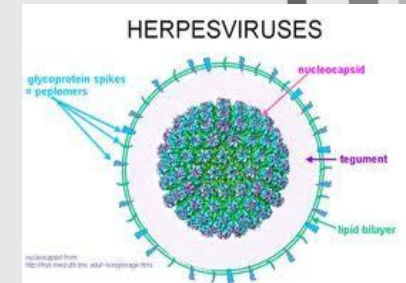


Premessa

❖ L'attenzione dei neonatologi è sempre stata rivolta alle infezioni associate all' HSV2

❖ Attualmente anche l'HSV1 è diventato agente di infezione genitale e quindi causa di contagio fetale.

❖ Ciò è avvenuto in quanto nei paesi industrializzati la sieroconversione in età infantile o adolescenziale verso l'HSV1 è molto calata, per cui le donne in età fertile sono suscettibili all'infezione a causa di contatti oro-genitali



Premessa

L'HSV1 genitale può essere asintomatico nella donna ma è molto infettivo per il neonato particolarmente se viene contratto poco prima del parto

Se l'infezione neonatale viene curata subito con acyclovir ha una prognosi migliore dell'infezione da HSV2

Al contrario, se la terapia viene iniziata in ritardo la mortalità è elevata (30%) e dominano nei sopravvissuti gli esiti permanenti neurologici della forma disseminata con encefalite

Si descrive il caso clinico di una neonata late preterm che ha manifestato dopo 10 giorni dalla nascita i segni dell'infezione da HSV1 contratto durante la gravidanza

CASO CLINICO:

Signora straniera di origini cinesi arriva in pronto soccorso ostetrico per rottura spontanea delle membrane a 36 settimane + 4 giorni di età gestazionale. Afferma di non avere avuto problemi durante la gravidanza ma non è stata seguita da alcun medico

L'ecografia fetale eseguita al ricovero mette in evidenza un feto di sesso femminile con insufficiente crescita intrauterina, oligoidramnios e microcefalia.



CASO CLINICO:

Viene programmata una RMN fetale che conferma il sospetto ecografico di microcefalia ed evidenzia anche microgiria e agenesia parziale del corpo calloso. La sierologia materna eseguita al ricovero risulterà non significativa per toxoplasmosi, rosolia, CMV, HBV, HCV, sifilide, HIV

Il tampone vagino-rettale per ricerca dello Streptococco gruppo B sarà negativo.

Anamnesi familiare non significativa per patologia congenita e/o ereditaria



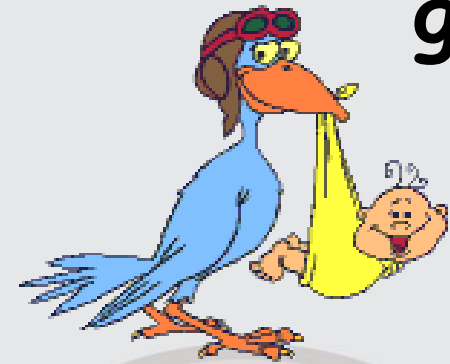
Cristina, primogenita, nasce a 36 settimane e 5 giorni di età gestazionale, da taglio cesareo urgente per alterazioni del tracciato cardiotocografico e assenza di travaglio

Alla nascita buon adattamento cardio-respiratorio.

Punteggio di APGAR

8 al 1 minuto

9 al 5 minuto



ESAME OBIETTIVO DELLA NEONATA

Dati antropometrici alla nascita:

Peso 2000 gr (3°-10° pc;).

Lunghezza 44 cm (10° pc).

Circonferenza cranica 29 cm (<3° pc).

Esame obiettivo nella norma tranne scafocefalia e microcefalia

Si ricovera la neonata in patologia neonatale per approfondimento diagnostico della patologia cerebrale riscontrata in epoca fetale.



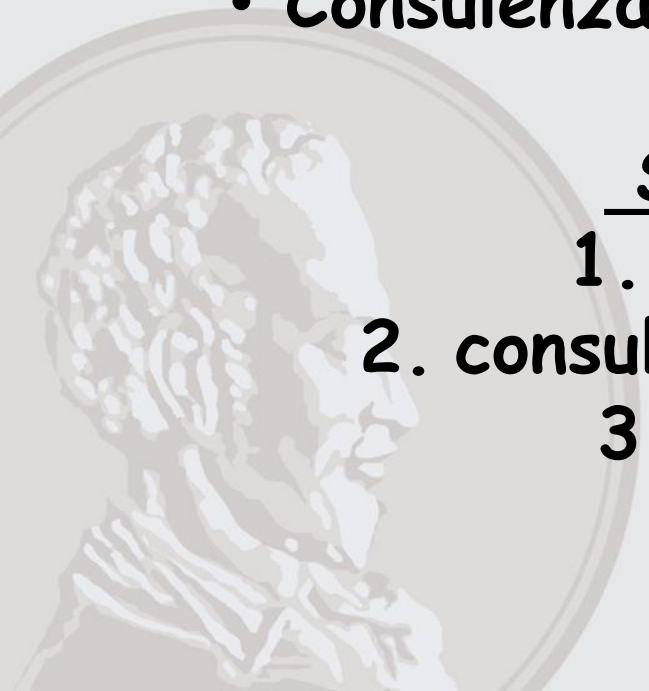
DECORSO CLINICO

Il decorso postnatale è normale e adeguato all'età gestazionale per i primi nove giorni di vita

- **Esami di routine: negativi**
- **Consulenza genetica: non significativa**

Si programmano:

1. **RMN cerebrale,**
2. **consulenza neuropsichiatrica,**
3. **visita oculistica**
4. **TORCH**



A circa 10 giorni di vita Cristina inizia a manifestare sintomatologia compatibile con
STATO SETTICO AD EVOLUZIONE RAPIDAMENTE PROGRESSIVA

1. Letargia
2. Pallore Difficoltà nell'alimentazione
3. Crisi di apnea con necessità di ossigeno terapia e supporto ventilatorio



Le condizioni generali della piccola si aggravano giorno dopo giorno per comparsa di sintomatologia a carico di vari organi

Presenta quindi, in successione nell'arco di dieci giorni, le seguenti patologie come elencate:

- 1) **INSUFFICIENZA RESPIRATORIA GRAVE** inizialmente trattata con ventilazione non invasiva (nCPAP) quindi per il peggiorare della sintomatologia (**IPERTENSIONE POLMONARE**) con ventilazione meccanica assistita (HFOV, SIPPV+VG e PSV+VG); necessità di ossigenoterapia (fiO₂ massima 0.40). In totale sono state eseguite 445 ore di nCPAP (comprese quelle in divezzamento) e 824 ore di ventilazione meccanica tra convenzionale ed alta frequenza.
- 2) **FLUTTER ATRIALE** trattato inizialmente con flecainide (50 mg/m²) poi con cardioversione elettrica per mancata risposta alla terapia farmacologica; all'ecografia cardiaca si evidenzia DIA ampio tipo ostium secundum, piccolo DIV muscolare, dotto di Botallo pervio, displasia valvola tricuspide, ipertensione polmonare.

Presenta quindi, in successione nell'arco di dieci giorni, le seguenti patologie come elencate:

3) ENCEFALITE CON CRISI CONVULSIVE REFRATTARIE ai comuni farmaci anticonvulsivanti utilizzati in prima linea in epoca neonatale quali fenobarbitale, dintoina, midazolam (modica risposta), trattate e controllate infine con lamotrigina; le crisi convulsive erano caratterizzate da manifestazioni elettriche senza corrispettivo clinico evidente

4) EPATITE ACUTA con insufficienza epatica caratterizzata da alterazioni della coagulazione, ittero grave a bilirubina diretta, ascite lieve, necessità di nutrizione parenterale totale e parziale, plasma, trasfusioni di emazie

5) INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

Si inizia, dopo gli esami colturali, terapia antibiotica ad ampio spettro in vena con ampicillina ad alto dosaggio e gentamicina. Nel sospetto di infezione micotica si associa terapia con micafungina in vena.

Dopo circa 72 ore si ottenevano i primi risultati degli esami colturali: **NEGATIVI**

Nonostante ciò la terapia prosegue per 10 dieci giorni.

A dispetto della terapia in corso, Cristina non sembra dare segni di miglioramento, anzi l'insufficienza epatica acuta e l'encefalite intrattabili rendono ancora più drammatico il quadro generale



Diventa necessario eseguire la RMN cerebrale e approfondire la situazione epatica

Siamo a circa 20 giorni di vita, ovvero a 10 giorni dopo l'inizio della *sintomatologia settica* e della terapia.

La risonanza magnetica cerebrale conferma la diagnosi prenatale (microgiria, corpo calloso ipoplasico con agenesia dello splenio) ma evidenzia anche *alterazioni parenchimali compatibili con infezione da herpesviridae*.



Da quel momento la nostra attenzione si concentra sulla possibile **EZIOLOGIA VIRALE** della condizione settica che manifesta la neonata

1) HAV, HBV, HCV, Epstein Barr, VZV, HIV, HHV6:
NEGATIVI;

2) Dal complesso TORCH:

IgG HSV 1-2: 9603 UI/mL;

IgM HSV 1-2: negative;

3) LIQUOR: ricerca genoma virus neurotropi con priorità verso la famiglia degli herpes virus.

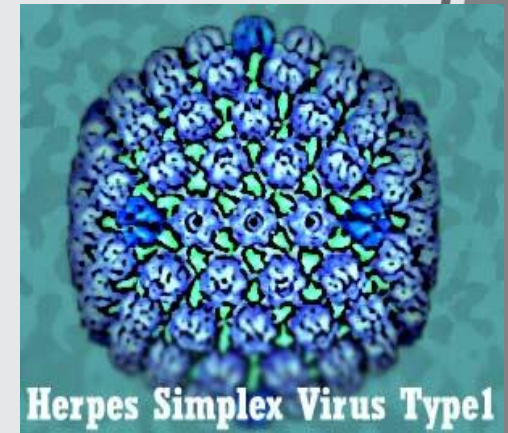
4) Prelievo ematico per ricerca plasmatica di genoma HSV1 e HSV2.

SI INIZIA TERAPIA CON ACYCLOVIR IN VENA e naturalmente si sospende la terapia in atto con antibiotici ed antimicotico

SIAMO AD UN MESE DI VITA DELLA NEONATA ED A 10 GIORNI DI TERAPIA ANTIVIRALE

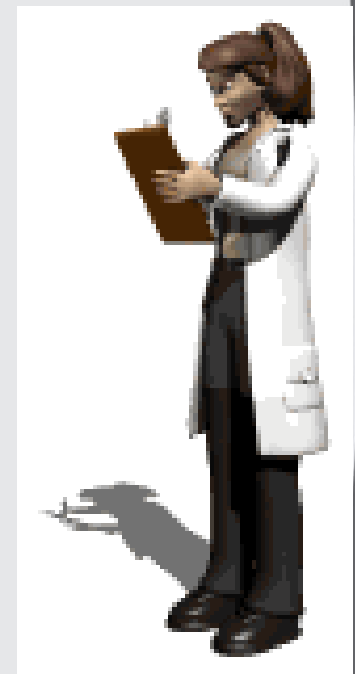
Finalmente giunge il risultato del liquor e della ricerca plasmatica del HSV.

- ❑ Genoma HSV1-PCR e genoma HSV2-PCR da rachicentesi: non rilevato.
- ❑ **Genoma HSV1 plasma: 310 copie/mL.**
- ❑ Genoma HSV2 plasma: negativo.
- ❑ Genoma CMV plasma: 143 copie/mL.



Si informano i genitori e si chiede alla madre di eseguire ella stessa la ricerca del DNA virale nel plasma per HSV1, HSV2, CMV.

A conferma della diagnosi giunge dopo alcuni giorni un risultato elevatissimo di copie virali per HSV1 nella donna che nega di aver avuto infezioni sintomatiche durante la gravidanza



La neonata esegue 21 giorni di terapia con acyclovir 20 mg/kg/dose ogni 8 ore e.v.

Si assiste alla graduale remissione della sintomatologia epatica e la ricerca plasmatica del genoma virale dopo 1 mese dall'inizio della terapia risulta negativa per copie virali



Raccomandazioni per la terapia con acyclovir: infondere in un'ora in vena centrale, idratare bene il paziente per il rischio di formazione di cristalli nei tubuli renali

DIMISSIONE:

La piccola Cristina viene dimessa dopo quattro mesi circa non senza esiti dell'infezione che ha subito.

Alla dimissione permangono:

- Ipertensione polmonare
- DIA ostium secundum ampio
- DIV muscolare piccolo,
- Dotto di Botallo pervio
- valvola tricuspide displasica
- Ipoacusia neuro sensoriale sinistra di grado medio - grave
- Sospetta atrofia del nervo ottico OSX con microftalmia omolaterale
- Esiti di encefalite virale. Microgiria, microcefalia

Si programmano visite di follow up

Dopo le prime visite di follow up si perdono le tracce della neonata e dei suoi genitori



DISCUSSIONE:

Quali sono le possibili origini di *sintomatologia settica* del neonato ?

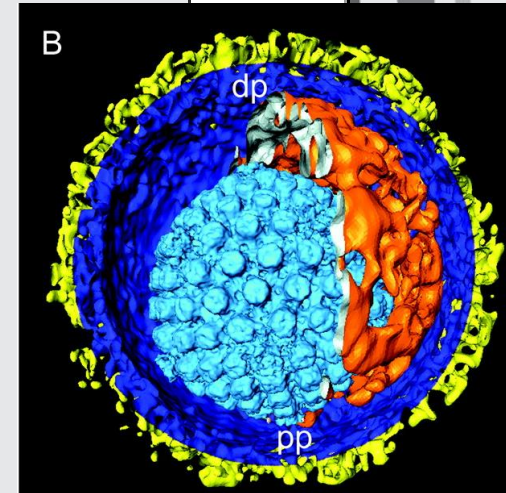
CAUSE NON INFETTIVE:

Emorragia intraventricolare, enterocolite necrotizzante, cardiopatie dotto dipendenti ed errori congeniti del metabolismo.

CAUSE INFETTIVE:

Streptococco di gruppo B (GBS) e D, la *Listeria monocytogenes*, gli Enterococchi, gli Stafilococchi, gli anaerobi quali l'*Hemophilus influenzae* e la *Candida*.

VIRUS: il Citomegalovirus, l'Herpes virus 1 e 2, gli Enterovirus



Quanto durerà la terapia ?

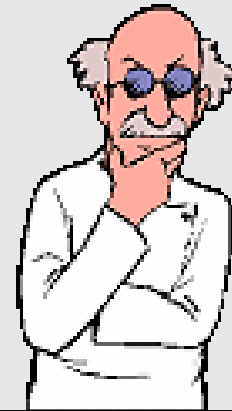
Si valuta l'espressione della malattia.

Per quanto riguarda l'infezione da HSV dipende se si presenta in forma disseminata o localizzata.

In caso di malattia senza coinvolgimento del sistema nervoso centrale bastano **14 giorni** di terapia in vena.

Il trattamento va prolungato di un'altra settimana (**21 giorni**) in caso di encefalite e coinvolgimento sistemico.

- Ripetere dopo 20 giorni la ricerca del genoma nel sangue per confermare l'eradicazione del virus prima di sospendere il trattamento.
- Solitamente il virus non si trova più dopo sette giorni dall'inizio della terapia antivirale



CONSIDERAZIONI SULL'INFEZIONE DA HSV 1:

- ❑ L'infezione neonatale da HSV è considerata rara.
- ❑ In Inghilterra si stima in 1:60.000 nati vivi.
- ❑ L'Accademia Americana di Pediatria stima 1:3000/1:20.000 nati vivi.
- ❑ La maggior parte delle infezioni non viene segnalata.
- ❑ La frequenza dell'HSV1 sta aumentando principalmente dovuto al fatto che il virus sta diventando esso stesso causa di infezioni genitali.

L'HSV1 contratto in epoca neonatale può causare un'infezione cutanea o presentarsi in modo disseminato provocando epatite, polmonite, coagulazione intravascolare disseminata, encefalite.

CONSIDERAZIONI SULL'INFEZIONE DA HSV 1:

I sintomi si manifestano entro il primo mese di vita.

La forma disseminata con encefalite è gravata da un'alta mortalità e morbilità

La terapia precoce con l'acyclovir può migliorare la prognosi.

Il rischio di trasmissione al neonato:

- 41% donne con infezione primaria genitale (HSV1/HSV2) nel terzo trimestre di gravidanza.
- 3% se taglio cesareo, a membrane integre o rottura non superiore alle quattro ore.

Analogamente nelle infezioni recidivanti

CONSIDERAZIONI SULL'INFEZIONE DA HSV 1:

- Il 75% dei neonati infetti nascono da donne

ASINTOMATICHE

- I neonati pretermine sono più suscettibili all'infezione

- Diagnosi precoce nel neonato è difficile, vescicole assenti in oltre il 40% dei casi, i sintomi precoci non specifici

- D'ALTRA PARTE IN CASO DI SEPSI NON GIUSTIFICATA ED EPATITE VA SEMPRE SOSPETTATO L'HSV

- Nella forma disseminata con encefalite il virus può essere isolato dal liquor, talvolta ricerca negativa, quindi utile la ricerca del genoma in altri fluidi corporei e nel sangue

- I danni cerebrali da HSV 1 evidenziati dalla RMN sono specifici. Il 90% dei pazienti con encefalite ha la risonanza magnetica patologica

CONSIDERAZIONI SULL'INFEZIONE DA HSV 1:

- Le lesioni sono di solito monolaterali o bilaterali ma asimmetriche. Riguardano i lobi temporali, la corteccia dell'insula e la superficie orbitale dei lobi temporali
- Anche l'elettroencefalogramma ha un'alta sensibilità (84%) ma bassa specificità (32%). E' importante per il monitoraggio della terapia e per evidenziare e trattare le convulsioni elettriche senza corrispettivo clinico

PREVENZIONE

In Italia tra gli esami obbligatori durante la gravidanza l'HSV 1 e 2 non vengono più richiesti da molti anni.

Le donne con comportamenti sessuali a rischio, dovrebbero eseguire di screening la ricerca degli anticorpi dell'HSV 1 e 2. Alle donne non immuni si dovrebbe consigliare l'astinenza sessuale ed i contatti oro-genitali particolarmente vicino al termine della gravidanza. In caso di infezione sospetta o evidente si dovrebbe trattare la donna con acyclovir prima del parto. Alcuni protocolli suggeriscono di trattare dalle 36 settimane

CONCLUSIONI

LA SCARSA CONSAPEVOLEZZA DEI SANITARI A CONSIDERARE QUALE CAUSA DI SEPSI NEONATALE ANCHE L'ETIOLOGIA VIRALE COMPORTA LENTEZZA NELLA DIAGNOSI E RITARDO NELL'INIZIO DELLA TERAPIA con possibilità di esito infausto o di danni cerebrali permanenti

In questo caso descritto la neonata presentava un **QUADRO CEREBRALE GIÀ COMPROMESSO CON MICROCEFALIA E MICROGIRIA**, spesso testimonianza di atrofia cerebrale da danno teratogeno infettivo o di sostanze ambientali che potrebbero aver influito durante il secondo trimestre.

La microgiria può dare sintomi neurologici diversi e gravi, come epilessia, ritardo mentale e convulsioni

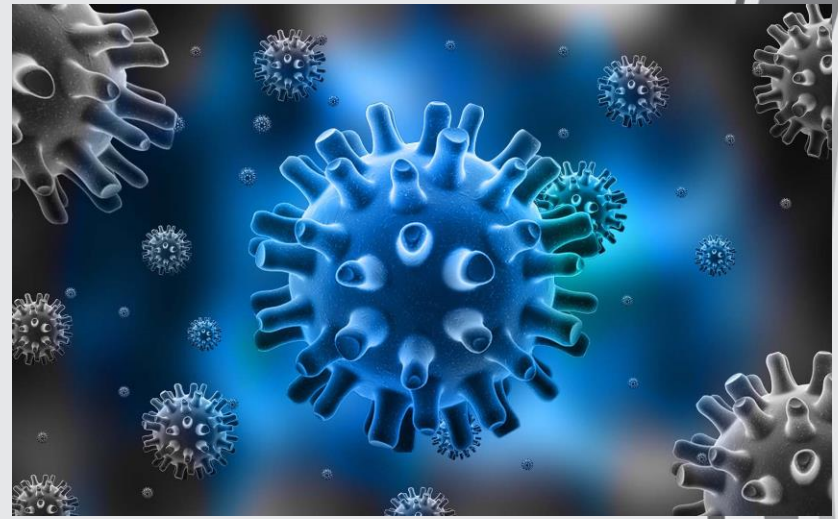


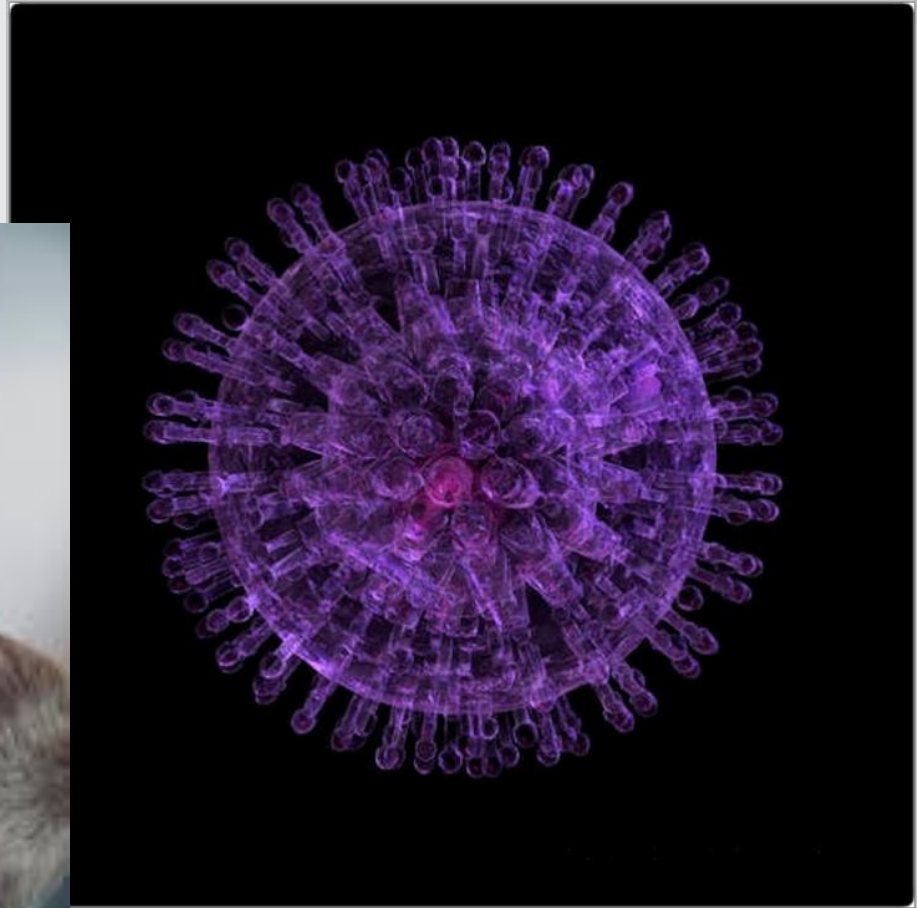
CONCLUSIONI

La risonanza magnetica cerebrale è stata decisiva nel rafforzare il sospetto di infezione da herpesviridae, ciò ci ha consentito di iniziare la terapia, seppure con ritardo, prima ancora di avere i risultati degli esami

Gli esiti a distanza dell'infezione, ma anche il follow up dei problemi evidenziati alla dimissione non potranno essere valutati in quanto la neonata ed i genitori non si sono più presentati ai controlli e non si è riusciti a rintracciarli in alcun modo

Da questa esperienza si apprende che quando un neonato manifesta segni di sepsi con epatite e/o encefalite **BISOGNA SEMPRE CONSIDERARE I VIRUS ERPETICI** ed iniziare ex iuvantibus una terapia con acyclovir in vena fino ai risultati degli esami.





GRAZIE