



SIN
SOCIETÀ ITALIANA DI
NEONATOLOGIA

Gruppo di Studio di Infettivologia Neonatale

MANUALE

**DI INFETTIVOLOGIA
NEONATALE**

seconda edizione

A cura di

Lina Bollani, Ilaria Stolfi, Roberto Pedicino e Mauro Stronati



BIOMEDIA
La condivisione del sapere

SOCIETÀ ITALIANA DI NEONATOLOGIA

Presidente

Mauro Stronati

Past President

Costantino Romagnoli

Vice Presidente

Mario De Curtis

Tesoriere

Luigi Orfeo

Consiglieri

Vassilios Fanos

Giovanna Mangili

Fabio Mosca

Piermichele Paolillo

Francesco Raimondi

Angelo Rizzo

Coordinatore Consiglio Direttivo

Gaetano Chirico

Attività di Presidenza

Luigi Tommaso Corvaglia

Area Infermieristica

Denis Pisano

Revisori dei conti:

Caterina Cacace

Carlo Poggiani

Antonio Alberto Zuppa



SIN
SOCIETÀ ITALIANA DI
NEONATOLOGIA

Gruppo di Studio di Infettivologia Neonatale

seconda edizione

MANUALE DI INFETTIVOLOGIA NEONATALE

A cura di

Lina Bollani, Ilaria Stolfi, Roberto Pedicino e Mauro Stronati

Coordinatore editoriale: Giuseppe Agosta

Redazione: Lucrezia Monterisi, Federica Crespi

Editore: Biomedica s.r.l., Via L. Temolo 4, 20126 Milano
Tel. 02/45498282 - Fax 02/45498199
e-mail: editoria@biomedica.net
Sito Internet: <http://www.biomedica.net>

Stampa: Grafica Briantea, Usmate (MB)

2ª edizione giugno 2016

Vietata la riproduzione integrale o parziale anche in fotocopie
Copyright Biomedica - SIN

PRESENTAZIONE

La seconda edizione del “Manuale di Infettivologia Neonatale”, è una necessaria revisione aggiornata della diagnosi e della terapia di quelle patologie infettive che ci troviamo ad affrontare nella cura dei nostri piccoli pazienti.

Con Lina Bollani, Ilaria Stolfi e Roberto Pedicino abbiamo coordinato oltre 60 neonatologi, autori dei diversi capitoli.

La pretesa non è certo quella di una trattazione completa degli argomenti, ma il volume vuole essere soprattutto uno strumento facile da consultare, sia da parte dei neonatologi che dei pediatri di famiglia, infettivologi e specializzandi.

Abbiamo mantenuto il taglio pratico della precedente edizione, con schemi e grafici esplicativi; il testo è diviso in due parti, nella prima sono trattate le patologie infettive del neonato acquisite prevalentemente dalla madre durante la gravidanza o al momento del parto, nella seconda, quelle contratte principalmente in epoca postnatale.

Abbiamo ritenuto utile inserire anche due patologie che, benché rare, sono espressione della nostra società sempre più multietnica: la malattia di Chagas e la malaria; inoltre in questa seconda edizione è stata data particolare rilevanza anche alla prevenzione delle infezioni ospedaliere, al laboratorio e ai fattori di rischio per le sepsi.

Il nostro auspicio, mio e di quanti hanno collaborato, è che questo manuale possa essere utile ad ogni neonatologo nella pratica clinica quotidiana.

Personalmente lo ritengo espressione tangibile della “effervescenza” dei Gruppi di studio della nostra Società Italiana di Neonatologia.

Mauro Stronati

Presidente della Società Italiana di Neonatologia

AUTORI

Agnese Maura

Centro di Coordinamento "Infezioni Perinatali" della Regione Campania
AOUP Università Federico II - Napoli

Auriti Cinzia

Dipartimento di Neonatologia Medica e Chirurgica, Unità Operativa di Terapia Intensiva Neonatale
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (IRCCS) - Roma

Bacchio Erica

Unità di Neonatologia - Università "La Sapienza" - Roma

Bedetta Manuela

UOC Neonatologia - Patologia Neonatale - TIN
Policlinico Casilino - Roma

Bertaina Chiara

Dipartimento di Neonatologia Medica e Chirurgica, Unità Operativa di Terapia Intensiva Neonatale
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (IRCCS) - Roma

Bizzarri Bianca

UOC di Neonatologia, Patologia e Terapia Intensiva Neonatale - Dipartimento di Pediatria e
Neuropsichiatria Infantile - "La Sapienza" - Università di Roma

Bollani Lina

S.C. di Neonatologia, Patologia Neonatale e Terapia Intensiva
IRCCS Policlinico San Matteo - Pavia

Borghesi Alessandro

S.C. di Neonatologia, Patologia Neonatale e Terapia Intensiva
IRCCS Policlinico San Matteo - Pavia

Bossi Grazia

Clinica Pediatrica
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo - Pavia

Bottau Paolo

U.O. di Pediatria e Neonatologia - Ospedale S. Maria della Scaletta - Imola - Bologna

Bressan Katia

UOC Neonatologia - Patologia Neonatale - TIN
Policlinico Casilino - Roma

Buffolano Wilma

Centro di Coordinamento "Infezioni Perinatali" della Regione Campania
AOUP Università Federico II - Napoli

Capozzi Domenico

Terapia Intensiva Neonatale - Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Perinatologia
e Puericultura - Policlinico Umberto I - Università "La Sapienza" - Roma

Capretti Maria Grazia

U.O. Neonatologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria S.Orsola-Malpighi - Bologna

Casuccio Alessandra

Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno-Infantile "G. D'Alessandro"
Università degli Studi di Palermo - Italia

Cipolla Domenico

Direttore U.O.C. Pediatria D.O.2 - ASP Palermo

Conte Francesca

Unità di Neonatologia - Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina - Roma

Corana Giulia

S.C. di Neonatologia, Patologia Neonatale e Terapia Intensiva
IRCCS Policlinico San Matteo - Pavia

Corsello Giovanni

Ordinario di Pediatria - Direttore Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e
Materno Infantile - Università di Palermo

Cota Francesco

UOC di Neonatologia, Policlinico A. Gemelli
Università Cattolica S. Cuore - Roma

D'Arcangelo Giulia

Terapia Intensiva Neonatale - Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Perinatologia
e Puericultura - Policlinico Umberto I - Università "La Sapienza" - Roma

De Carolis Maria Pia

Divisione di Neonatologia
Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma

Decembrino Lidia

S.C. di Neonatologia, Patologia Neonatale e Terapia Intensiva
IRCCS Policlinico San Matteo - Pavia

De Nardo Maria Chiara

Terapia Intensiva Neonatale Policlinico Umberto I° - Roma

Di Chiara Maria

Unità di Neonatologia - Università "La Sapienza" - Roma

Di Comite Amelia

S.C. di Neonatologia, Patologia Neonatale e Terapia Intensiva
IRCCS Policlinico San Matteo - Pavia

Faldella Giacomo

UO Neonatologia - Azienda Ospedaliero Universitaria
S. Orsola-Malpighi - Bologna

Farina Daniele

Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale - Ospedale S. Anna
Azienda Ospedaliera Regina Margherita - S. Anna - Torino

Fassi Carla

Terapia Intensiva Neonatale - Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Perinatologia
e Puericultura - Policlinico Umberto I - Università "La Sapienza" - Roma

Gabrielli Liliana

U.O. di Microbiologia-Laboratorio di Virologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria
S.Orsola-Malpighi - Bologna

Gallinelli Carmen

Laboratorio di Microbiologia - Policlinico Umberto I° - Roma

Guerra Brunella

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

Immordino Palmira

Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno-Infantile "G. D'Alessandro"
Università degli Studi di Palermo - Italia

Lacerenza Serafina

UOC Neonatologia - Patologia Neonatale - TIN
Policlinico Casilino - Roma

Lanari Marcello

U.O. di Pediatria e Neonatologia - Ospedale S. Maria della Scaletta - Imola - Bologna

Lazzarotto Tiziana

U.O. di Microbiologia-Laboratorio di Virologia-DIMES - Policlinico
S.Orsola-Malpighi - Università di Bologna

Lombardi Giuseppina

S.C. di Neonatologia, Patologia Neonatale e Terapia Intensiva
IRCCS Policlinico San Matteo - Pavia

Maino Marzia

Neonatologia, Patologia e Terapia Intensiva Neonatale
ASST Papa Giovanni XXIII - Bergamo

Mangili Giovanna

Neonatologia, Patologia e Terapia Intensiva Neonatale
ASST Papa Giovanni XXIII - Bergamo

Manzoni Paolo

Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale - Ospedale S. Anna
Azienda Ospedaliera Regina Margherita - S. Anna - Torino

Mariani Chiara

Terapia Intensiva Neonatale Dipartimento di Pediatria
Policlinico Umberto I - Università "La Sapienza" - Roma

Marsico Concetta

UO Neonatologia - Azienda Ospedaliero-Universitaria S.Orsola-Malpighi - Bologna

Mondi Vito

Dipartimento di Neonatologia Medica e Chirurgica, Unità Operativa di Terapia Intensiva Neonatale
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (IRCCS) - Roma

Mosca Fabio

U.O. di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Università di Milano

Natale Fabio

UOC di Neonatologia, Patologia e Terapia Intensiva Neonatale - Dipartimento di Pediatria e
Neuropsichiatria Infantile - "La Sapienza" - Università di Roma

Paciullo Carmela

Terapia Intensiva Neonatale Dipartimento di Pediatria Policlinico Umberto I - Università "La
Sapienza" - Roma

Palma Marta

Terapia Intensiva Neonatale Dipartimento di Pediatria
Policlinico Umberto I - Università "La Sapienza" - Roma

Paolillo Piermichele

UOC Neonatologia - Patologia Neonatale - TIN
Policlinico Casilino - Roma

Pedicino Roberto

Terapia Intensiva Neonatale Dipartimento di Pediatria
Policlinico Umberto I - Università "La Sapienza" - Roma

Picone Simonetta

UOC Neonatologia - Patologia Neonatale - TIN
Policlinico Casilino - Roma

Piersigilli Fiammetta

Dipartimento di Neonatologia Medica e Chirurgica, Unità Operativa di Terapia Intensiva Neonatale
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (IRCCS) - Roma

Pietrasanta Carlo

U.O. di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Università di Milano

Pisani Valentina

Terapia Intensiva Neonatale - Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Perinatologia
e Puericultura - Policlinico Umberto I - Università "La Sapienza" - Roma

Pugni Lorenza

U.O. di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Università di Milano

Romagnoli Costantino

Divisione di Neonatologia
Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma

Ronchetti Maria Paola

Dipartimento di Neonatologia Medica e Chirurgica, Unità Operativa di Terapia Intensiva Neonatale
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (IRCCS) - Roma

Ronchi Andrea

U.O. di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Università di Milano

Rossini Margherita

Laboratorio di Patologia Clinica Policlinico Umberto I° - Roma

Stolfi Ilaria

Terapia Intensiva Neonatale Dipartimento di Pediatria
Policlinico Umberto I - Università "La Sapienza" - Roma

Stronati Mauro

S.C. di Neonatologia, Patologia Neonatale e Terapia Intensiva
IRCCS Policlinico San Matteo - Pavia

Tavella Elena

Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale - Ospedale S. Anna
Azienda Ospedaliera Regina Margherita - S. Anna - Torino

Terrin Gianluca

Unità di Neonatologia - Università "La Sapienza" - Roma

Tridapalli Elisabetta

UO Neonatologia

Azienda Ospedaliero-Universitaria S.Orsola-Malpighi - Bologna

Tziella Chryssoula

S.C. di Neonatologia, Patologia Neonatale e Terapia Intensiva

IRCCS Policlinico San Matteo - Pavia

Vandini Silvia

U.O. di Neonatologia, Policlinico S.Orsola - Malpighi, AOU di Bologna

Vento Giovanni

UOC di Neonatologia, Policlinico A. Gemelli

Università Cattolica S. Cuore - Roma

INDICE

PARTE I

Patologie infettive acquisite prevalentemente in gravidanza e intrapartum

Capitolo 1	Epatite B (HBV) <i>G. Bossi</i>	pag. 03
Capitolo 2	Epatite C (HCV) <i>G. Bossi</i>	pag. 11
Capitolo 3	Infezione congenita da Citomegalovirus <i>M. Lanari, M.G. Capretti, B. Guerra, L. Gabrielli, T. Lazzarotto</i>	pag. 19
Capitolo 4	Infezione da Chlamydia <i>L. Bollani, M. Stronati</i>	pag. 33
Capitolo 5	Infezione gonococcica <i>L. Bollani, M. Stronati</i>	pag. 43
Capitolo 6	Infezione da Herpes Simplex <i>G. Lombardi, F. Natale, B. Bizzarri, M. Stronati</i>	pag. 51
Capitolo 7	Infezione da Herpes Zoster <i>M. Bedetta, K. Bressan, S. Picone, P. Paolillo</i>	pag. 63
Capitolo 8	Infezioni da micoplasm <i>L. Bollani, G. Corana, M. Stronati</i>	pag. 73
Capitolo 9	Infezione da Parvovirus B19 <i>I. Stolfi, C. Mariani, M. Palma, R. Pedicino</i>	pag. 79
Capitolo 10	Infezione da Streptococco di gruppo B <i>C. Tzialla, M. Stronati</i>	pag. 87
Capitolo 11	Infezione da Virus dell'immunodeficienza umana Tipo 1 (HIV-1) <i>G. Bossi</i>	pag. 97

Capitolo 12	Listeriosi <i>I. Stolfi, C. Mariani, M. Palma, R. Pedicino</i>	pag. 113
Capitolo 13	Malaria neonatale <i>A. Casuccio, P. Immordino</i>	pag. 123
Capitolo 14	Rosolia congenita <i>M. Agnese, W. Buffolano</i>	pag. 133
Capitolo 15	Sifilide congenita <i>M.G. Capretti, C. Marsico, E. Tridapalli, G. Faldella</i>	pag. 145
Capitolo 16	Toxoplasmosi congenita <i>L. Bollani, M. Stronati</i>	pag. 155
Capitolo 17	Tripanosomiasi americana (Malattia di Chagas) <i>M. Maino, G. Mangili</i>	pag. 167
Capitolo 18	Tubercolosi <i>A. Di Comite, I. Stolfi, R. Pedicino, M. Stronati</i>	pag. 177

PARTE II

Patologie infettive acquisite prevalentemente in epoca postnatale

Capitolo 19	Enterocolite necrotizzante <i>F. Conte, E. Bacchio, M. Di Chiara, G. Terrin</i>	pag. 191
Capitolo 20	Infezioni da anaerobi <i>I. Stolfi, M. Palma, C. Paciullo, R. Pedicino</i>	pag. 209
Capitolo 21	Infezioni da Enterovirus <i>C. Auriti, F. Piersigilli, V. Mondì, M.P. Ronchetti</i>	pag. 215
Capitolo 22	Infezioni fungine <i>P. Manzoni, I. Stolfi, R. Pedicino, E. Tavella, D. Farina</i>	pag. 225

Capitolo 23	Infezioni da Rotavirus nel neonato e nel lattante <i>M.P. Ronchetti, C. Bertaina, C. Auriti</i>	pag. 237
Capitolo 24	Infezioni stafilococciche neonatali <i>S. Picone, S. Lacerenza, M. Bedetta, K. Bressan, P. Paolillo</i>	pag. 253
Capitolo 25	Infezioni delle vie urinarie <i>D. Cipolla, G. Corsello</i>	pag. 269
Capitolo 26	Infezione da Virus Respiratorio Sinciziale <i>M. Lanari, P. Bottau, S. Vandini</i>	pag. 277
Capitolo 27	Meningite neonatale <i>M.G. Capretti, C. Marsico, G. Faldella</i>	pag. 291
Capitolo 28	Osteomieliti <i>L. Decembrino, M. Stronati</i>	pag. 303
Capitolo 29	Polmoniti neonatali <i>F. Cota, G. Vento</i>	pag. 313
Capitolo 30	Sepsi precoce <i>L. Pugni, A. Ronchi, C. Pietrasanta, F. Mosca</i>	pag. 323
Capitolo 31	Sepsi tardive <i>A. Borghesi, M. Stronati</i>	pag. 333
Capitolo 32	Shock settico <i>L. Decembrino, M. Stronati</i>	pag. 351
APPENDICE		
Capitolo 33	La prevenzione delle infezioni ospedaliere <i>I. Stolfi, G. D'Arcangelo, D. Capozzi, V. Pisani, C. Fassi</i>	pag. 363
Capitolo 34	Fattori di rischio perinatali per le sepsi precoci <i>M.P. De Carolis, C. Romagnoli</i>	pag. 375

Capitolo 35	Il laboratorio: trattamento e gestione dei campioni per gli esami microbiologici <i>C. Gallinelli</i>	pag. 381
Capitolo 36	Il laboratorio: l'identificazione dei microrganismi patogeni attraverso "metodi molecolari" <i>M. Rossini, M.C. De Nardo</i>	pag. 387
INDICE ANALITICO		pag. 397

Nota:

E' possibile che, nonostante la cura prestata dagli autori e dall'editore, dosaggi e modalità di somministrazione dei farmaci possano non coincidere con quelli riportati sulle confezioni. Ciò può essere dovuto ai cambiamenti dettati dal mutare delle conoscenze scientifiche oppure ad errori di stampa.

A chi fa uso di questo manuale è richiesto dunque di controllare attentamente, sotto la propria responsabilità, i dosaggi consigliati per stabilire lo schema posologico più adeguato.

**PATOLOGIE INFETTIVE ACQUISITE PREVALENTEMENTE
IN GRAVIDANZA E INTRAPARTUM**

EPATITE B (HBV)

Grazia Bossi

Clinica Pediatrica

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

INTRODUZIONE

Nonostante gli indubbi progressi fatti nel campo della sua prevenzione, a livello mondiale l'infezione da virus dell'epatite B (HBV) continua a rappresentare un problema sanitario rilevante sotto il profilo epidemiologico e clinico.

HBV nel mondo

- 2 miliardi di soggetti con evidenza sierologica di infezione acuta o progressa
 - 350-400 milioni di portatori cronici (HBsAg+), il 15-45% dei quali destinato a morire per malattia epatica (epatite cronica; epatite fulminante; cirrosi epatica; epatocarcinoma)
 - 4 milioni di nuove infezioni/anno
 - 600.000 decessi/anno
-

Il contagio avviene per esposizione di un soggetto recettivo ai fluidi biologici (sangue o secrezioni) di un soggetto con infezione acuta o cronica.

HBV: vie di trasmissione

Verticale o madre/figlio	intrauterina; perinatale
Orizzontale	convivenza con portatore (figli; partners)
Parenterale	sangue o emoderivati; abuso di sostanze stupefacenti per via iniettiva (IVU); interventi chirurgici maggiori; terapie odontoiatriche; riutilizzo di siringhe o altri presidi
Parenterale inapparente	piercing; tatuaggi; agopuntura; manicure; pedicure; barbiere
Sessuale	partners multipli; rapporti non protetti

TRASMISSIONE MADRE-FIGLIO DELL'INFEZIONE DA HBV

Si calcola che, a livello mondiale, circa la metà delle infezioni da HBV sia causata dalla trasmissione materno-fetale del virus per via verticale (intrauterina, intra-partum, con l'allattamento) o orizzontale (contatto quotidiano).

La trasmissione intrauterina rende conto del 13%-44% dei casi di infezione neonatale e riconosce numerosi meccanismi patogenetici: essudazione o trasudazione di sangue materno attraverso anche minime lacerazioni della placenta (favorite da minaccia d'aborto o di parto prematuro ed infezioni del complesso TORCH); infezione placentare; trasporto dell'infezione da parte dei globuli bianchi o dei monociti infetti materni; trasporto attivo dell'HBeAg da parte delle IgG; infezione degli ovociti o dello sperma; infezione ascendente durante il parto vaginale.

La trasmissione del virus durante il parto come conseguenza della esposizione del nascituro ai fluidi infetti materni rimane la via principale di contagio madre-figlio.

Dopo il parto, l'esposizione ai fluidi materni infetti durante i contatti quotidiani rappresenta la via potenziale di contagio che rende ragione di circa il 34% dei casi di infezione del neonato.

HBV causa una epatite acuta la cui tendenza alla cronicizzazione dipende in larga parte dall'età del soggetto al momento dell'infezione acuta. Infatti il tasso di cronicizzazione è massimo nei bambini contagiati alla nascita o nel primo anno di vita (90%), scende al 30-50% nei bambini di età compresa tra 1 e 6 anni e raggiunge il valore minimo (5%-10%) nei soggetti di età superiore a 6 anni ed in età adulta. L'epatite cronica, a sua volta, evolve in cirrosi epatica ed epatocarcinoma nel 15%-40% dei casi.

L'introduzione della vaccinazione ha drammaticamente modificato la storia naturale dell'infezione verticale da HBV.

Dal 1991 in Italia lo screening delle gravide per HBsAg e la vaccinazione dei nuovi nati sono obbligatori per legge e gratuiti e questo ha sensibilmente ridotto l'incidenza di infezione nella fascia di età 0-14 anni (0,02 per 100.000/anno) e la prevalenza dei portatori cronici di HBsAg (0,9%). Gli incessanti flussi migratori dalle regioni più popolate e povere del pianeta, caratterizzate da elevata endemia di HBV e in genere sprovviste di copertura vaccinale, sta però determinando il riemergere del problema dell'epatite B anche nei paesi a più elevato tenore socio-economico come il nostro.

Per essere efficace, la prevenzione della trasmissione madre-figlio dell'infezione da HBV deve rispettare tutte le diverse tappe qui di seguito riassunte:

- Identificazione della gravida con infezione da HBV e definizione del rischio di contagio madre-figlio
- Tipo di parto
- Profilassi neonatale
- Allattamento

IDENTIFICAZIONE DELLA GRAVIDA CON INFEZIONE DA HBV E DEFINIZIONE DEL RISCHIO DI CONTAGIO MADRE-FIGLIO

Poiché la maggior parte delle infezioni madre-figlio viene acquisita al momento del parto, la profilassi è centrata sul neonato ma, per essere efficace, deve essere attuata in tempi molto stretti. Cruciale è quindi la tempestiva identificazione della gravida con infezione da HBV.

Dati anamnestici materni e condizioni di rischio

Screening per HBsAg	Obbligatorio per tutte le donne, anche quelle vaccinate o testate in precedenza, all'inizio di ogni gravidanza. Le donne HBsAg negative a rischio dovrebbero essere vaccinate (il vaccino è sicuro in tutte le fasi della gravidanza). Le donne HBsAg positive devono essere valutate per HBV-DNA e per HBeAg.
Vaccinazione per HBV	Verificare che il ciclo vaccinale sia stato completato e che il titolo anticorpale sia protettivo (> 10 UI/ml). Il 5-10% dei soggetti vaccinati per HBV non sviluppa una risposta immunitaria adeguata!
Etnia	In Italia l'incidenza di positività per HBsAg è più alta tra le gravide straniere (6%) rispetto a quelle native (1,4%).
Trasfusione di emoderivati	Un rischio residuo di infezione da HBV da emoderivati sussiste anche nei paesi in cui lo screening dei donatori per HBV (HBsAg e PCR) viene effettuato routinariamente (donatore con infezione occulta o in periodo finestra).
Uso di sostanze stupefacenti per via iniettiva	La copertura vaccinale dei tossicodipendenti è ancora troppo bassa, anche tra quelli che frequentano regolarmente servizi sociali e sanitari ad hoc.
Convivenza con soggetto HBsAg+ e/o IVDU.	HBV è presente nei fluidi biologici (saliva, urine). La trasmissione intrafamiliare di tipo orizzontale può coinvolgere la donna e/o il neonato. Sono riportati rari casi di figli di coppie discordanti (madre HBsAg neg, padre HBsAg pos) infettati dal padre.
Contatto con itterico nei sei mesi precedenti	
Contagio per via parenterale inapparente	Piercing; tatuaggi; agopuntura; manicure; pedicure.
Interventi chirurgici; terapie odontoiatriche	

La valutazione approfondita della sierologia materna fornisce alcuni importanti strumenti per la più accurata definizione del rischio di trasmissione di HBV dalla madre al figlio.

Markers sierologici e virologici materni predittivi di trasmissione verticale

HBsAg	Sebbene la sua utilità come screening delle gravide rimanga indiscussa ed insuperata, la sua titolazione non ha valore predittivo.						
HBeAg	<p>Può essere trasmesso al feto attraverso la placenta. Correla direttamente con la viremia materna ed è quindi strettamente connesso con un più alto rischio di trasmissione del virus al feto. Probabilmente esplica un effetto di immunotolleranza impedendo il riconoscimento di HBV da parte dei T-linfociti.</p> <p>In assenza di profilassi, il rischio di trasmissione è più alto nelle madri HBsAg+/HBeAg+ (70%-90%) e più basso (10%-40%) nelle madri HBsAg-/HBeAg-. Il rischio di trasmissione è più alto nella gravide HBeAg+ con un basso titolo di HBcAb.</p>						
HBV-DNA al parto	<p>È riconosciuto come il più importante fattore predittivo di trasmissione madre-figlio e di fallimento della profilassi neonatale.</p> <p>Il valore cut-off di viremia al parto al di sotto del quale si ritiene che il rischio di trasmissione di HBV sia nullo è pari a < 106 copie/ml.</p> <p>Il rischio aumenta progressivamente all'aumentare della viremia:</p> <table border="0" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>106-107</td> <td>→ 3,2%</td> </tr> <tr> <td>107-108</td> <td>→ 6,7%</td> </tr> <tr> <td>> 108</td> <td>→ 7,6%</td> </tr> </table>	106-107	→ 3,2%	107-108	→ 6,7%	> 108	→ 7,6%
106-107	→ 3,2%						
107-108	→ 6,7%						
> 108	→ 7,6%						

TIPO DI PARTO

Se la modalità del parto e la durata del travaglio abbiano influenza sulla trasmissione madre-figlio del virus è una questione che rimane ancora largamente controversa.

In linea di massima si ritiene che il parto vaginale non aumenti il rischio di infezione del nascituro ma si ritiene che le manovre che favoriscono la sua esposizione ai fluidi materni infetti (parto operativo, monitoraggio) vadano evitate.

CLINICA NEONATALE

HBV non causa epatite acuta del neonato (fino a 2 mesi di vita). Può dare forme acute ed anche fulminanti di malattia epatica che si manifestano solo dopo un periodo di incubazione compreso tra 6 settimane e 6 mesi.

Il quadro clinico è caratterizzato da ittero, epatomegalia, scarso accrescimento, disturbi gastro-intestinali, iperbilirubinemia, ipertransaminasemia.

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO NEONATALE

Poiché il protocollo diagnostico (materno e neonatale) è strettamente embricato con quello “terapeutico” (di immunoprofilassi) del neonato, vengono rappresentati insieme. (Figura 1)

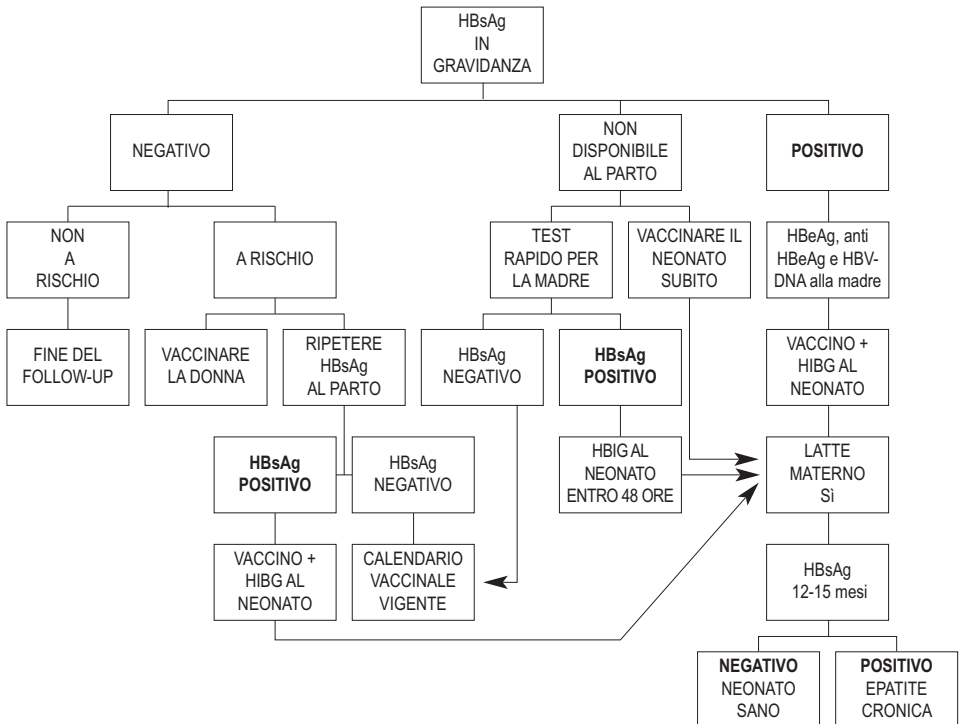


Figura 1

Sviluppo del protocollo diagnostico e terapeutico neonatale

PROTOCOLLO TERAPEUTICO NEONATALE

Quella che si effettua al neonato figlio di madre con infezione da HBV è in realtà una immunoprofilassi e non una terapia.

Tutti i nati da madre HBsAg positiva devono ricevere la prima dose di vaccino anti-HBV e le immunoglobuline specifiche (HIBG, 0,5 ml i.m.) il più presto possibile e comunque entro le prime 12 ore di vita. La sede di inoculo del vaccino deve essere diversa da quella delle HIBG.

In caso di madre a rischio non testata in gravidanza, il neonato deve essere sottoposto subito alla vaccinazione. La somministrazione delle HIBG può invece essere procrastinata fino a 48 ore

in attesa dell'esito del test effettuato alla mamma. La somministrazione della HIBG dopo le prime 48 ore di vita è legata ad un elevato rischio di fallimento della profilassi.

Le successive 2 dosi di vaccino saranno effettuate secondo il calendario vaccinale vigente (1-2 mesi e 6 mesi).

DIAGNOSI DI INFEZIONE VERTICALE DA HBV

I marcatori sierologici anti-HBe e anti-HBc non sono utilizzabili per identificare il neonato che ha acquisito l'infezione da HBV dalla madre, in quanto la loro positività è legata al passaggio transplacentare di anticorpi materni e può permanere fino ai 2 anni.

La diagnosi di infezione verticale da HBV si pone solo dopo il 6° mese di vita in un neonato figlio di madre HBV infetta e si basa sulla positività dei markers sierologici specifici (HBsAg) e/o della viremia (HBV-DNA). Alla nascita e comunque nei primi 6 mesi di vita, invece, la positività di HBsAg e/o di HBV-DNA può essere transitoria. Al contrario, la positività dopo il sesto mese di vita è altamente predittiva di infezione cronica.

PREVENZIONE DELLA TRASMISSIONE VERTICALE

La stragrande maggioranza delle infezioni da HBV vengono trasmesse al neonato solo al momento del parto, ma non vi sono evidenze riguardanti l'effetto protettivo del parto cesareo.

Solo la tempestiva identificazione della gravida HBsAg positiva consente di attuare correttamente e nei tempi necessari la profilassi neonatale (vaccino + HIBG), che si dimostra altamente efficace e priva di effetti collaterali.

Purtroppo gli studi epidemiologici più recenti evidenziano che solo il 92% delle gravidanze viene testato per HBsAg e che solo il 95% dei nati da madre HBsAg+ viene sottoposto ad immunoprofilassi. A fronte di una politica vaccinale adeguata, l'incidenza delle gravide con infezione da HBV è ancora piuttosto elevata soprattutto tra le donne straniere.

Da alcuni anni sono allo studio diverse strategie per ridurre la trasmissione verticale dell'infezione da HBV basate sulla immunoprofilassi (somministrazione periodica di HIBG) o sulla terapia antivirale della gravida. La profilassi con HIBG ha ottenuto risultati piuttosto controversi ed è attualmente abbandonata. La terapia antivirale (tenofovir o telbivudina) in gravidanza è raccomandata soprattutto in due condizioni: malattia epatica severa ed elevata carica virale (HBV-DNA > 106 IU/ml). Nel caso in cui lo scopo della terapia sia quello di trattare la malattia epatica della madre, quindi con la prospettiva di una terapia di lunga durata, è opportuno utilizzare un farmaco con una barriera più elevata nei confronti della resistenza virale come il tenofovir. Nel caso in cui i farmaci antivirali vengano utilizzati come profilassi della trasmissione verticale, tenofovir e telbivudina sono equivalenti; il trattamento inizia alla 28ª settimana di gestazione e si conclude 4 settimane dopo il parto. In ogni caso, quando la madre ha ricevuto farmaci antivirali in gravidanza a scopo terapeutico o profilattico, l'allattamento al seno non è raccomandato.

FOLLOW-UP

Il neonato correttamente sottoposto a profilassi alla nascita deve essere rivalutato dopo il completamento del ciclo vaccinale e comunque non prima del 9° mese di vita (meglio a 12-15 mesi). In questo modo si evita di dosare gli anticorpi anti-HBs contenuti nelle immunoglobuline somministrate alla nascita e non si incorre nel rischio di mancare la diagnosi delle infezioni tardive. L'interpretazione dei dati sierologici del bambino non può prescindere dalla conoscenza della sierologia materna e si fonda su criteri cronologici ben definiti.

Interpretazione dei dati sierologici e virologici del nato da madre HBsAg positiva (HBeAg pos o neg), sottoposto ad immunizzazione attiva e passiva

HBsAg	Non passa la placenta. Alla nascita è presente nel 50% dei bambini infetti. A 12 mesi tutti i bambini infetti esprimono HBsAg.
HBeAg	Passa la placenta. Nel bambino non infetto scompare entro il 4° mese. La positività persistente dopo il 4° mese è diagnostico di infezione.
Anti- HBsAb	Nel bambino sottoposto a profilassi attiva, dopo il 9° mese di vita, sono indicatori di immunizzazione.
Anti- HBeAb	Passano la placenta. Scompaiono entro il 12° mese.
Anti- HBcAb	Passano la placenta. Possono rimanere identificabili fino al 24° mese.
HBV-DNA	Indicatore sicuro di infezione e di infettività. Il viral-load è in genere più alto in caso di HBeAg positività.

COMMENTO AL PROTOCOLLO

Il protocollo di immunizzazione attiva e passiva del neonato, se correttamente applicato, consente di prevenire oltre il 90% delle infezioni HBV acquisite per via verticale.

Occorre peraltro ricordare che una percentuale variabile di neonati (10-25%), anche se correttamente sottoposti ad immunoprofilassi attiva e passiva, acquisisce comunque l'infezione da HBV.

Il fallimento della profilassi neonatale riconosce molteplici cause potenziali.

Fallimento della profilassi post-natale: cause

Profilassi neonatale inadeguata

Per numero di dosi o timing.

Infezione acuta nel terzo trimestre di gravidanza

In caso di epatite acuta nel terzo trimestre e/o positività per HBeAg, l'infezione materna si caratterizza spesso per una elevata carica virale (HBV DNA > 10⁸ copie/ml) che, determinando la trasmissione in utero del virus, vanifica l'effetto della profilassi post-natale e provoca nel neonato una forma di epatite con una elevata tendenza alla cronicizzazione (10-15%). È quindi di grande importanza identificare le gravidanze ad alto rischio di trasmissione verticale per utilizzare al meglio strategie aggiuntive di profilassi farmacologica (lamivudina, HIBG) finalizzate alla riduzione della carica virale.

Positività materna per l'antigene e (HBeAg)

Induce fenomeni di immunotolleranza e determina spesso infezione in utero con elevata carica virale.

Mancato sviluppo di immunità specifica

Una piccola percentuale di neonati sottoposti al ciclo vaccinale completo per HBV non sviluppa una immunità specifica duratura.

BIBLIOGRAFIA

1. Chang MH. Hepatitis B virus infection. *Sem Fetal Neonat Med* 2007; 12: 160-7
2. Boxall EH, Sira J, Standish RA, et al. Natural history of hepatitis B in perinatally infected carriers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: 456-60
3. Spada E, Tosti ME, Mariano A, et al, for the National Surveillance System for Acute Viral Hepatitis (SEIEVA) Collaborating Group. Acute hepatitis B 14 years after the implementation of universal vaccination in Italy: areas of improvement and emerging challenges. *Clin Infect Dis* 2008; 15; 46(6): 868-75
4. Spada E, Tosti ME, Zuccaro O, Stroffolini T, Mele A. Collaborating Study Group. Evaluation of the compliance with the protocol for preventing perinatal hepatitis B infection in Italy. *J Infect* 2011; 62(2): 165-171
5. Gambarin-Gelwan M. Hepatitis B in pregnancy. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 945-63
6. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. *MMWR* 2005; 54: 1-23
7. Bleich LM, Swenson ES. Prevention of neonatal hepatitis B virus transmission. *J Clin Gastroenterol.* 2014 Oct; 48(9): 765-72
8. Gentile I, Borgia G. Vertical transmission of hepatitis B virus: challenges and solutions. *Int J Women's Health* 2014; 6: 605-611
9. Ma L, Alla NR, Li X, Mynbaev OA, Shi Z. Mother-to-child transmission of HBV: review of current clinical management and prevention strategies. *Rev Med Virol.* 2014 Nov; 24(6): 396-406.
10. Zhan Z, Chen C, Li Z, Wu YH, Xiao XM. Individualized management of pregnant women with high hepatitis B virus DNA levels. *World J Gastroenterol* 2014, 20(34): 12056-61.

EPATITE C (HCV)

Grazia Bossi

Clinica Pediatrica

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

INTRODUZIONE

Quella sostenuta dal virus HCV viene definita "l'epidemia silenziosa". Questo tipo di epatite, infatti, decorre in modo asintomatico per un lungo periodo di tempo (anche 30 anni) ed evolve spesso in cirrosi ed epatocarcinoma.

Epidemiologia

- 185 milioni di infetti nel mondo
- 350.000/anno i decessi attribuibili a HCV
- Causa il 70% delle epatiti virali croniche
- È responsabile del 50% delle cirrosi terminali e dei tumori epatici
- Costituisce indicazione al trapianto di fegato nel 30-40% dei casi
- Italia: prevalenza 3%, 1.800.000 malati; 14.000 morti/anno

HCV (virus a RNA) è presente nel sangue e nelle secrezioni genitali dei soggetti infetti.

Vie di trasmissione

Parenterale	Lo screening dei donatori di sangue ed il trattamento degli emoderivati hanno virtualmente eliminato il contagio per via trasfusionale.
Stupefacenti per via iniettiva	La causa principale delle nuove infezioni nei soggetti adulti.
Parenterale inapparente	Tatuaggi, piercing, body-painting, agopuntura, barbiere.
Sessuale	Il rischio è molto basso.
Orizzontale	Uso promiscuo di rasoï, oggetti per manicure e pedicure, spazzolini da denti. Difficilmente documentabile. In aumento.
Non identificabile	In 8/10 casi la fonte di contagio rimane ignota (orizzontale?).
Verticale	

Anche se il rischio di trasmissione verticale è basso (5%), nella popolazione pediatrica l'infezione da HCV è quasi sempre (> 90%) la conseguenza della trasmissione del virus da madre infetta. Se consideriamo la prevalenza nazionale di gravide HCV positive (2%), il numero di nati per anno e il tasso di trasmissione materno-fetale, in Italia sono quasi 40.000/anno i bambini esposti ed oltre 500 quelli infetti, solo una minima parte dei quali viene identificato (< 5%). La maggior parte dei casi pediatrici non ha quindi accesso alla terapia e contribuisce a mantenere il reservoir dell'infezione.

ANAMNESI MATERNA

Etnia	L'infezione da HCV (così come quella da HBV) è particolarmente diffusa (e spesso non diagnosticata) nelle donne originarie dei paesi dell'Europa dell'Est, India, Oriente.
Screening sierologico per HCV	Lo screening per HCV in gravidanza non è obbligatorio per legge e viene consigliato solo alle donne appartenenti alle cosiddette "categorie a rischio". Poiché l'epatite da HCV è spesso insospettata e non diagnosticata, uno screening selettivo comporta il rischio della mancata identificazione di soggetti che mantengono il reservoir dell'infezione e possono trasmetterla per via verticale.
<ul style="list-style-type: none">• HCV-RNA PCR• Carica virale• Genotipo virale	Una elevata carica virale materna in gravidanza o al parto è associata ad un più elevato rischio di trasmissione verticale del virus, ma non è stato identificato un valore cut-off sicuro. Nessuno dei farmaci antivirali è comunque utilizzabile in gravidanza per ridurre il viral-load (effetto teratogeno!). In caso di viremia materna negativa la trasmissione verticale è più rara, ma comunque possibile. Il genotipo virale non è predittivo rispetto al rischio di trasmissione verticale.
HIV	In assenza di terapia antiretrovirale, la coinfezione materna HIV-HCV aumenta il rischio di trasmissione verticale di HCV (22% vs. 4%).
Partner HCV-infetto	La trasmissione sessuale è molto infrequente, ma è comunque possibile la trasmissione per via orizzontale.
ALT (alanina-amino-transferasi)	I valori di ALT non sono indicativi della gravità del danno epatico e non hanno valore predittivo per il rischio di trasmissione verticale.
Trasfusione di sangue/emoderivati	Soprattutto in caso di trasfusioni eseguite prima del 1990.
Ricoveri ospedalieri	Nei paesi a più alta endemia è ancora invalso l'uso di riutilizzare i presidi ospedalieri (siringhe, ecc.). Nei pazienti ad alto rischio (immunodepressi) è stata documentata la possibilità di acquisire l'infezione anche in assenza di trasfusioni (contagio orizzontale).
Abuso di sostanze stupefacenti per via iniettiva	Sembra associato ad un più elevato rischio di trasmissione verticale.
Contagio per via parenterale inapparente	Piercing; tatuaggi; agopuntura; manicure; pedicure; uso promiscuo di oggetti da toilette.

CLINICA NEONATALE

Il neonato che ha acquisito l'infezione materna da HCV non mostra alcun segno o sintomo particolare. Anche gli indici bio-umorali di funzionalità epatica rientrano solitamente nei range di normalità previsti per l'età.

SVILUPPO DEL PROTOCOLLO DIAGNOSTICO PER IL NEONATO/LATTANTE

Nei primi 12 mesi di vita la diagnosi o l'esclusione dell'infezione da HCV basata sull'utilizzo della metodica sierologica (identificazione degli anticorpi specifici; ELISA) è inficiata dalla presenza di anticorpi materni, peraltro non protettivi, trasmessi per via transplacentare. Una diagnosi precoce ed affidabile richiede quindi l'identificazione dell'RNA virale mediante Polymerase Chain Reaction (HCV-RNA PCR).

Un bambino nato da madre HCV-positiva è **infetto** se presenta due o più HCV-RNA PCR positive e/o persistente positività del test sierologico (ELISA) dopo il compimento del 18° mese di vita.

Un bambino nato da madre HCV-positiva è da ritenersi **non infetto** se presenta due o più test HCV-RNA PCR negativi e/o persistente negatività del test sierologico (ELISA) dopo il compimento del 18° mese di vita.

A causa della sua bassa specificità nel primo mese di vita, la prima PCR dovrebbe essere eseguita a partire dal secondo mese.

Il test sierologico può essere eseguito già a partire dai 12 mesi, poiché la maggior parte dei bambini a questa età ha perso gli anticorpi materni, ma acquisisce valore diagnostico solo dopo i 18 mesi.

I **bambini con una sola PCR positiva nel primo anno** devono rimanere in follow-up almeno fino ai 18 mesi, quando il test sierologico diventa dirimente. Se dopo il 18° mese di vita la sierologia è negativa e la seconda PCR risulta negativa, l'infezione può essere esclusa.

I **bambini con sierologia positiva dopo il 18° mese di vita e PCR persistentemente negativa** devono comunque proseguire i controlli per lungo tempo. In questo caso, infatti, solo l'osservazione prolungata permette di distinguere una infezione guarita (clearance virale) da una infezione cronica a bassa replicazione virale (viremia al di sotto della soglia di sensibilità del metodo).

ISBN 978-88-86154-52-9
Euro 40,00