



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA

**Facoltà di Medicina e Psicologia**  
**Scuola di Specializzazione in Pediatria**  
**Direttore: Prof. Pasquale Parisi**



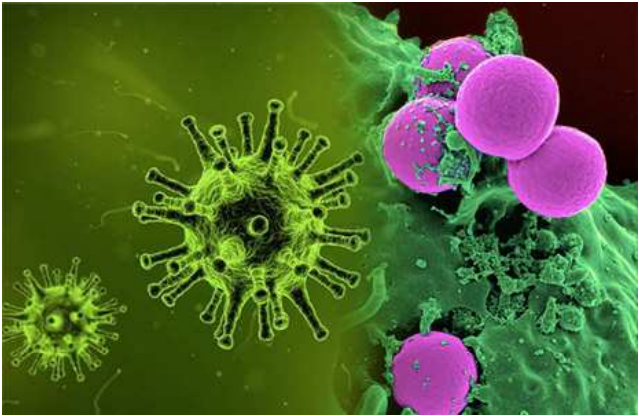
## Sepsi neonatali

*M.E.Scapillati*

*UTIN- Ospedale San Pietro – FBF Roma*

# INFEZIONI NEL NEONATO

## *Eziologia*



### Batterica



- SGB**
- E.Coli*
- Listeria monocytogenes*
- Klebsiella**
- Pseudomonas*
- Serratia**
- Enterobacter*
- Stafilococchi** (*Aureus*, *CONS*)
- Streptococcus pneumoniae*
- Enterococcus*

### Non batterica



**TORCH**  
(*Toxoplasma*,  
*Rubeo*, *CMV*,  
*Herpes*, *Others*)



**Miceti**  
(*Candida*,  
*Aspergillus*)



**Treponema pallidum**  
*Mycobacterium tuberculosis*

# TRASMISSIONE

- **Prenatale**

- trasmissione verticale (per via transplacentare, per via ascendente)

- **Perinatale**

- passaggio nel canale del parto

- **Postnatale**

- Trasmissione con latte materno, trasmissione orizzontale

Treponema

TORCH

Miceti

*SGB*  
*E.Coli*  
*Listeria monocytogenes*  
*Klebsiella*  
*Pseudomonas*  
*Serratia*  
*Enterobacter*  
*Stafilococchi*  
*Strept.pneumoniae*  
*Enterococcus*



CRITICITA' in TIN

PRECOCI

TARDIVE

SEPSI NEONATALI

# SEPSI NEONATALI

## Definizione

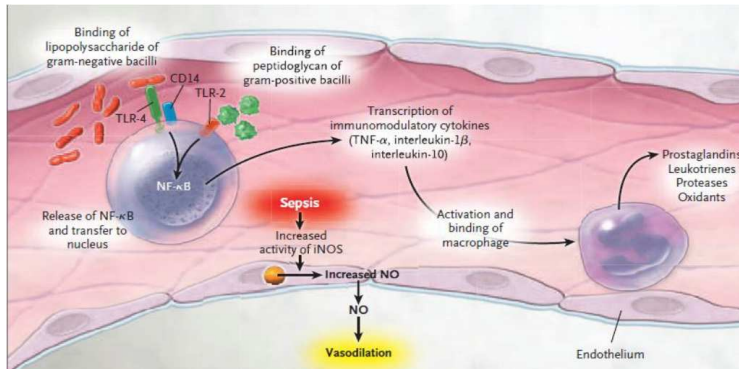


Sindrome clinica caratterizzata da segni sistemici di infezione e modificazioni emodinamiche, associata alla presenza di un **germe patogeno nel sangue**, che si verifica nei primi 28 giorni di vita

*The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*  
JAMA 2016



Disfunzione d'organo, pericolosa per la vita, causata da una disregolata risposta dell'ospite alle infezioni



# EPIDEMIOLOGIA



## EARLY-ONSET SEPSIS (< 72 h di vita)

- 1‰ nati vivi
- 1% VLBW
- mortalità 15-50%

## LATE-ONSET SEPSIS (> 72 h di vita)

- 7-24% neonati in TIN
- fino al 40% ELBW
- mortalità 10-20%

## Peculiarità del sistema immune del neonato



✓ Risposta immunitaria meno efficace da un punto di vista qualitativo e quantitativo

- => ridotta capacità di neutrofili e monociti di migrare nel sito d'inflammatione
- => ridotta produzione di citochine

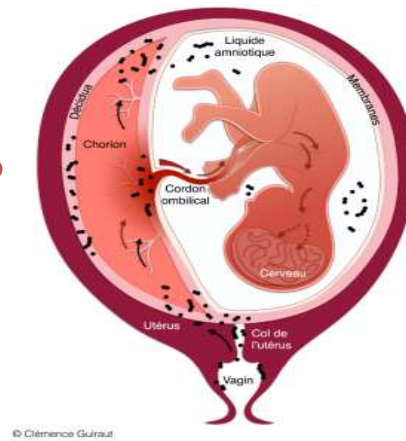
- => Riduzione delle difese di barriera (cute immatura e fragile )
- => Immaturità dell'apparato gastrointestinale (ridotta motilità gastrointestinale, minore capacità di assorbimento, ridotto spessore della barriera intestinale ecc.)



## FATTORI DI RISCHIO

### SEPSI PRECOCE

- Parto vaginale
- Manovre ostetriche invasive
- Liquido tinto o maleodorante
- **Febbre materna intrapartum**
- **Corionamniotite**
- **Batteriuria da GBS**
- **Precedente neonato con infezione sistemica da GBS**
- **PROM > 18 ore**
- **Tamponi positivi per GBS**
- **Profilassi antibiotica intrapartum inadeguata**

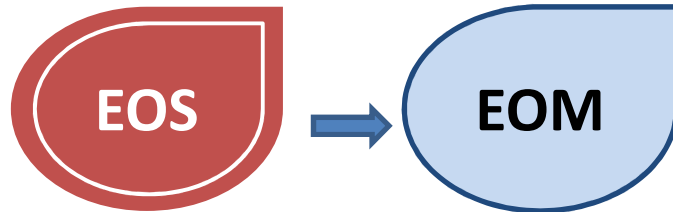


### SEPSI TARDIVA

#### INFEZIONE NOSOCOMIALE

- Prematurità
- Basso peso
- Distress respiratorio/BPD
- NEC
- **Ventilazione meccanica**
- Ventilazione non invasiva (nCPAP)
- **Cateteri vascolari centrali**
- Nutrizione parenterale
- **Ritardato inizio AE**
- Plurimorbilità
- **Antibioticoterapia prolungata**
- Steroidi
- Terapia antiacida

# EZIOLOGIA

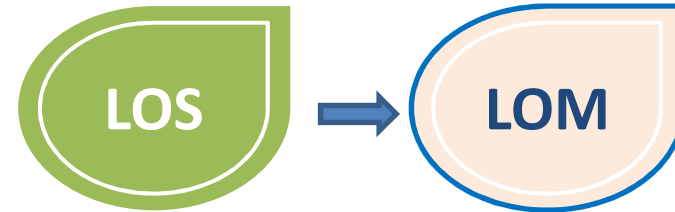


## GRAM POSITIVI

- ✓ *Streptococcus agalactiae* (SGB)
- ✓ *Listeria monocytogenes*

## GRAM NEGATIVI

- ✓ *Escherichia coli*
- ✓ *Haemophilus influenzae*



## GRAM POSITIVI

- ✓ Stafilococchi coagulasi negativi (CoNS)
- ✓ *Stafilococcus Aureus*
- ✓ *Enterococcus spp*
- ✓ SGB

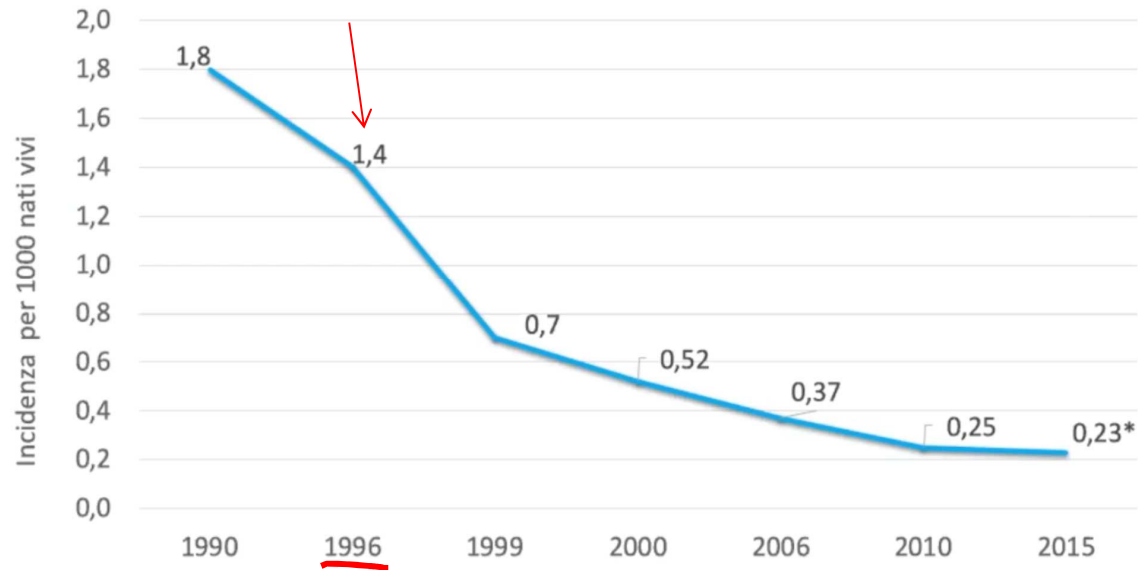
## GRAM NEGATIVI

- ✓ *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*)
- ✓ *Pseudomonas spp*

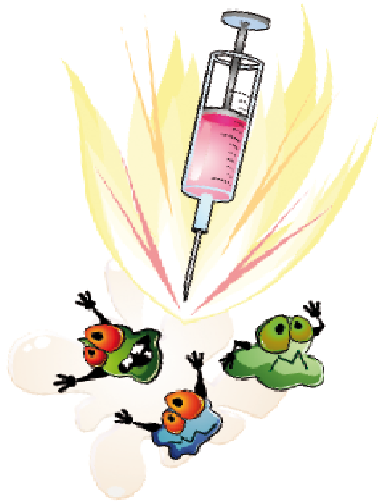


### "Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease: A Public Health Perspective"

Recommendations and Reports  
May 31, 1996 / 45(RR-7);1-24



Guidelines for the Detection and Identification of Group B *Streptococcus*  
March 10, 2020



**Profilassi antibiotica intrapartum per la prevenzione della sepsi neonatale precoce da GBS**

**Madre positiva per GBS (TV/TR positivo, precedente figlio con sepsi da GBS, batteriuria da GBS)**



**Ampicillina ev 2 g => 1 g ogni 4 ore fino al parto  
oppure penicillina G 5.000.000 di unità ev => 2.500.000 ogni 4 ore fino al parto**

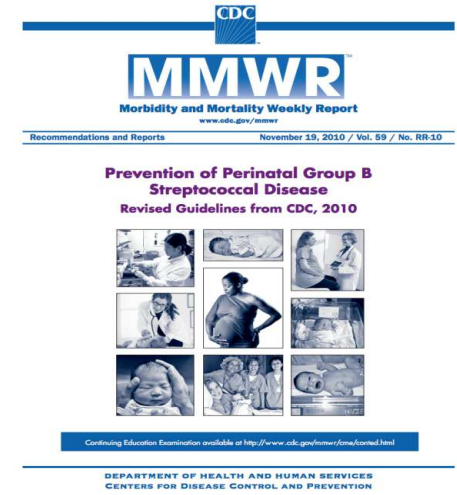
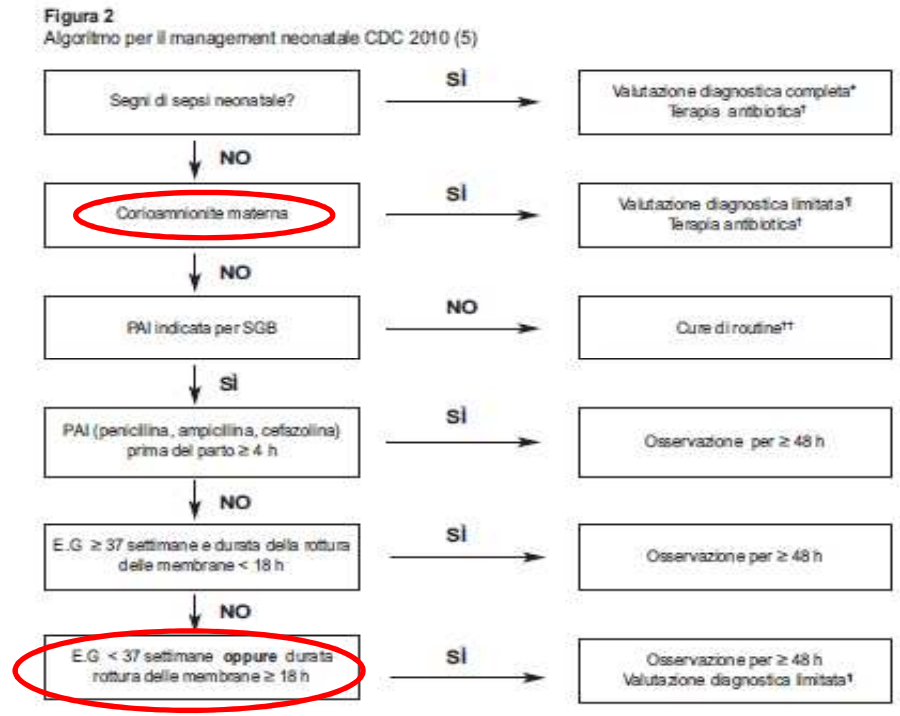
**N.B: la profilassi antibiotica è considerata completa dopo 4 ore dalla prima somministrazione**

**Se la paziente è allergica alla penicillina: Cefazolina 2 g ev =>1 g ogni 8 ore fino al parto. In caso di anafilassi clindamicina (900 mg ev =>900 mg ogni 8 ore) o eritromicina (500 mg ev => 500 mg ogni 6 ore)**

# Gestione del neonato da madre GBS positiva



2ª edizione giugno 2016





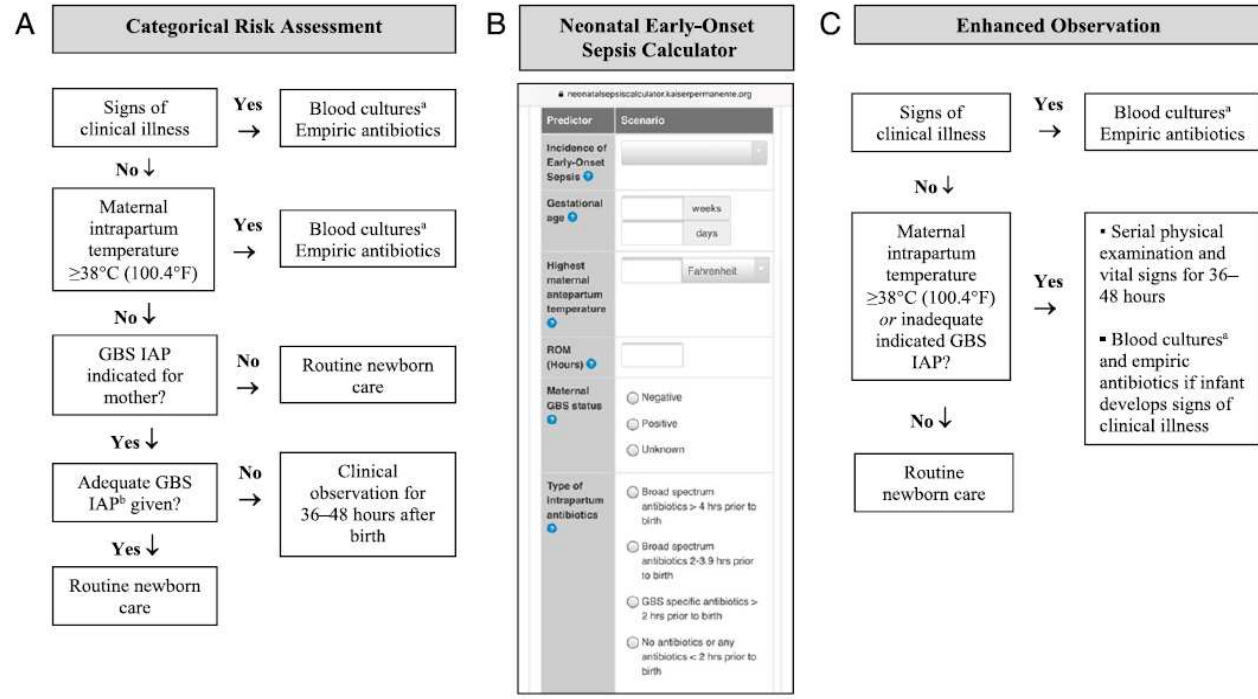
# Management of Infants at Risk for Group B Streptococcal Disease

Karen M. Puopolo, MD, PhD, FAAP<sup>1,2</sup>; Ruth Lynfield, MD, FAAP<sup>3</sup>; James J. Cummings, MD, MS, FAAP<sup>4</sup>; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES

Downloaded from <http://publib>

Consequently, a limitation of this approach is that categorical management will result in empirical treatment of many relatively low-risk newborn infants.

**≥35 sett**



**FIGURE 1**

Options for EOS risk assessment among infants born  $\geq 35$  weeks' gestation. A, Categorical risk assessment. B, Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator. The screenshot of the Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator (<https://neonataleposcalculator.kaiserpermanente.org/>) was used with permission from Kaiser-Permanente Division of Research. C, Enhanced observation. <sup>a</sup> Consider lumbar puncture and CSF culture before initiation of empiric antibiotics for infants who are at the highest risk of infection, especially those with critical illness. Lumbar puncture should not be performed if the infant's clinical condition would be compromised, and antibiotics should be administered promptly and not deferred because of procedure delays. <sup>b</sup> Adequate GBS IAP is defined as the administration of penicillin G, ampicillin, or cefazolin  $\geq 4$  hours before delivery.

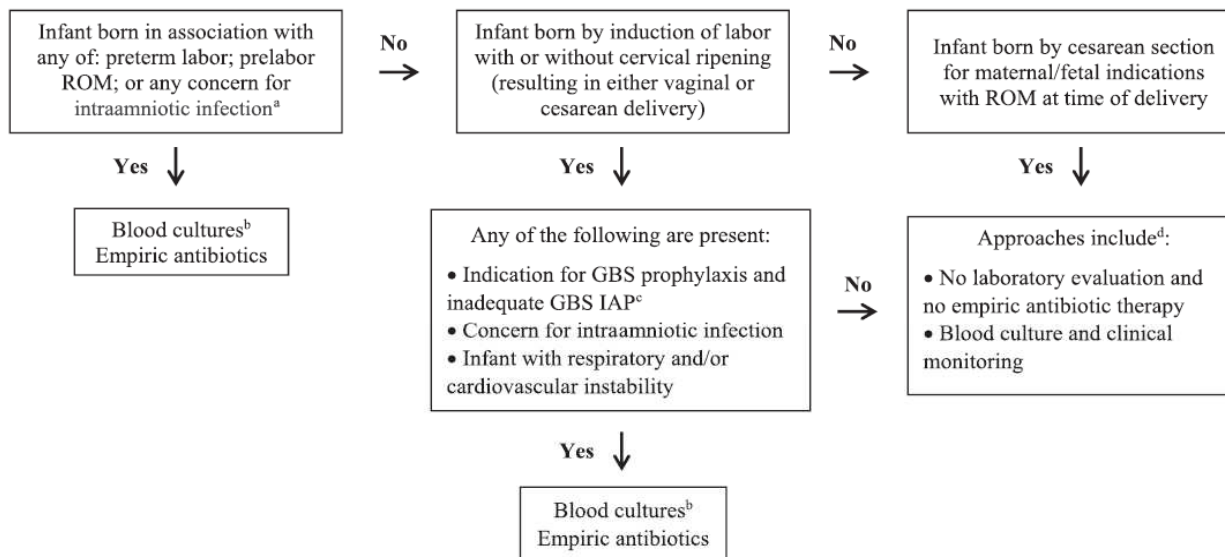


# Management of Infants at Risk for Group B Streptococcal Disease

Karen M. Puopolo, MD, PhD, FAAP<sup>1,2</sup>; Ruth Lynfield, MD, FAAP<sup>3</sup>; James J. Cummings, MD, MS, FAAP<sup>2</sup>; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES

≤34 sett

Downloaded from <http://public>



**FIGURE 2**

EOS risk assessment among infants born  $\leq 34$  weeks' gestation. <sup>a</sup> Intraamniotic infection should be considered when a pregnant woman presents with unexplained decreased fetal movement and/or there is sudden and unexplained poor fetal testing. <sup>b</sup> Lumbar puncture and CSF culture should be performed before initiation of empiric antibiotics for infants who are at the highest risk of infection unless the procedure would compromise the infant's clinical condition. Antibiotics should be administered promptly and not deferred because of procedural delays. <sup>c</sup> Adequate GBS IAP is defined as the administration of penicillin G, ampicillin, or cefazolin  $\geq 4$  hours before delivery. <sup>d</sup> For infants who do not improve after initial stabilization and/or those who have severe systemic instability, the administration of empiric antibiotics may be reasonable but is not mandatory.

## Sepsi tardive

**NEONATO PRETERMINE RICOVERATO IN UTIN** → **ALTO RISCHIO SEPSI TARDIVE**

Miglioramento tasso di sopravvivenza di neonati estremamente prematuri associato a prolungamento periodo ospedalizzazione e maggior utilizzo di presidi terapeutici ed assistenziali invasivi

### FATTORI DI RISCHIO INTRINSECI

- Ridotta funzione protettiva barriera cutanea (strato corneo poco sviluppato)
- Ridotta funzione del sistema immunitario innato e adattativo



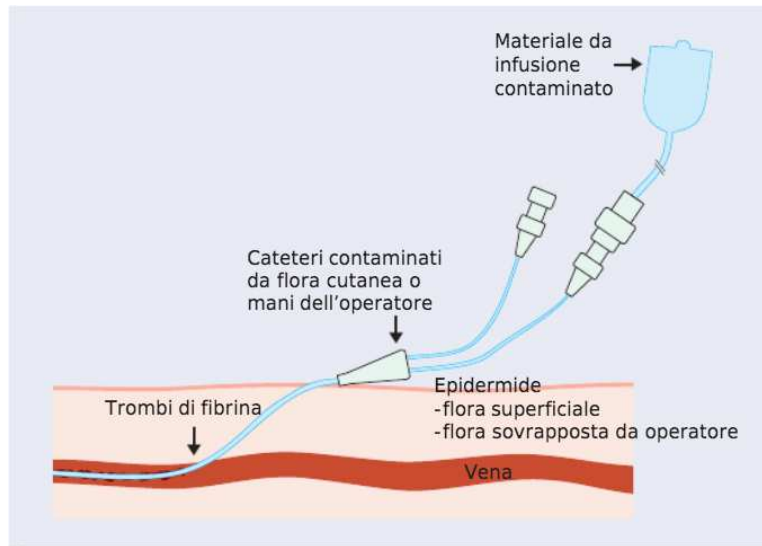
### FATTORI DI RISCHIO ESTRINSECI

- Dispositivi medici e procedure invasive (CVC, ventilazione meccanica, drenaggi)
- Nutrizione parenterale e ritardata introduzione alimentazione enterale
- Terapie antibiotiche e steroidee prolungate
- Acutezza patologia sottostante
- Plurimorbilità

## Sepsi tardive: fattori di rischio

Il tipo più comune di infezione associata all'assistenza sanitaria (ICA) nelle UTIN è la **sepsi catetere-correlata**

### **CATETERE EPICUTANEO-CAVALE (ECC)**



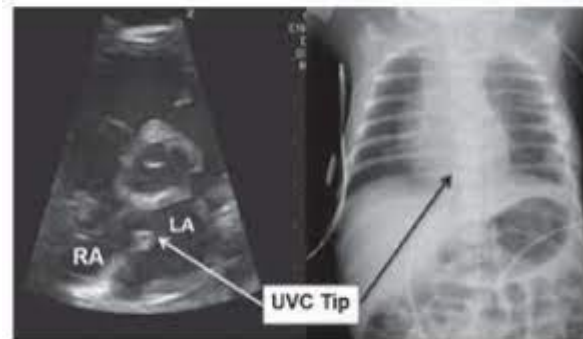
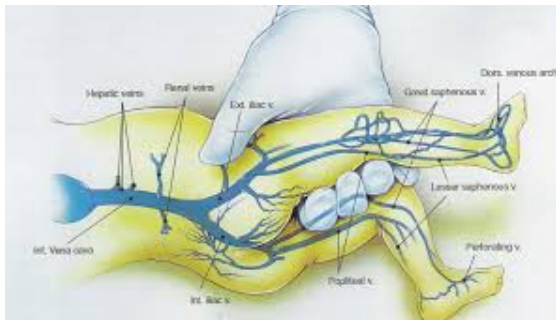
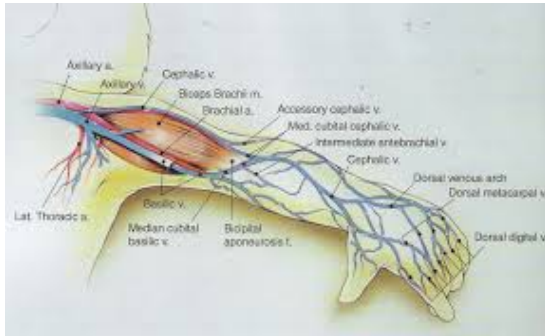
### **CATETERE VENOSO CENTRALE**

#### Presidio **SALVAVITA**

- *infusione di soluzioni iperosmolari (> 600 mosm/L) (NP) o con pH <5 o >9, soluzioni irritanti o vescicanti e amine vasoattive*
- *terapie prolungate*
- **NB: non utilizzabili per prelievi o trasfusioni di emoderivati**



## CATETERE EPICUTANEO-CAVALE(ECC)





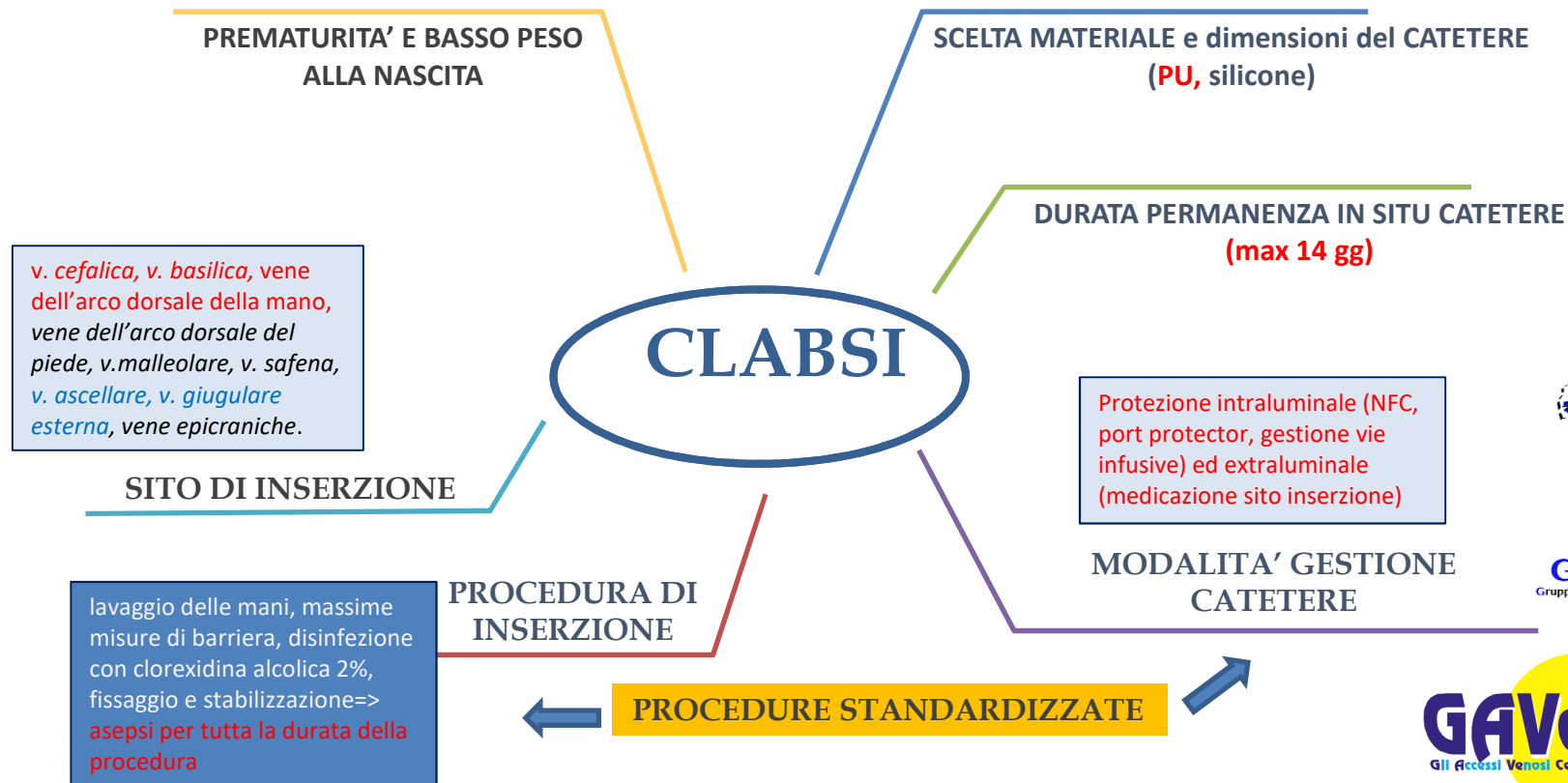
**CLABSI** (*central line associated bloodstream infection*)  
**infezione catetere associata**

- emocoltura positiva in pz portatore di CVC
- catetere in sede da più di 48 ore
- catetere in sede alla data dell'evento o il giorno precedente

**CRBSI** (*catheter-related bloodstream infection*)  
**infezione catetere correlata**

- emocoltura periferica e da CVC positive per lo stesso germe
- emocoltura da CVC positiva almeno 2/4 h prima di quella da vena periferica
- emocoltura da CVC con una carica  $> 10^3$  CFU rispetto a quella da vena periferica

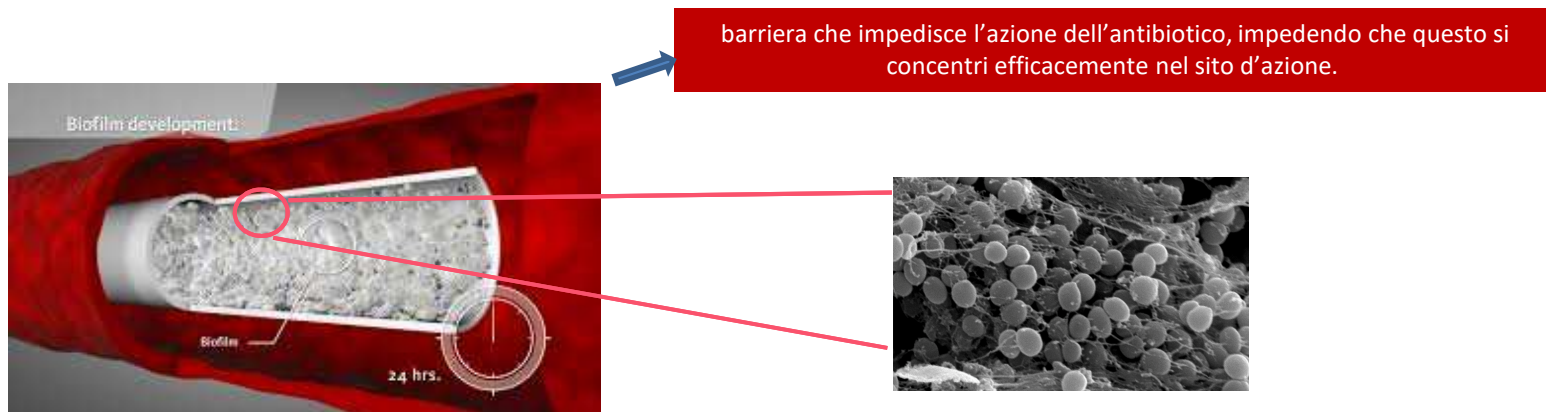
# FATTORI DI RISCHIO



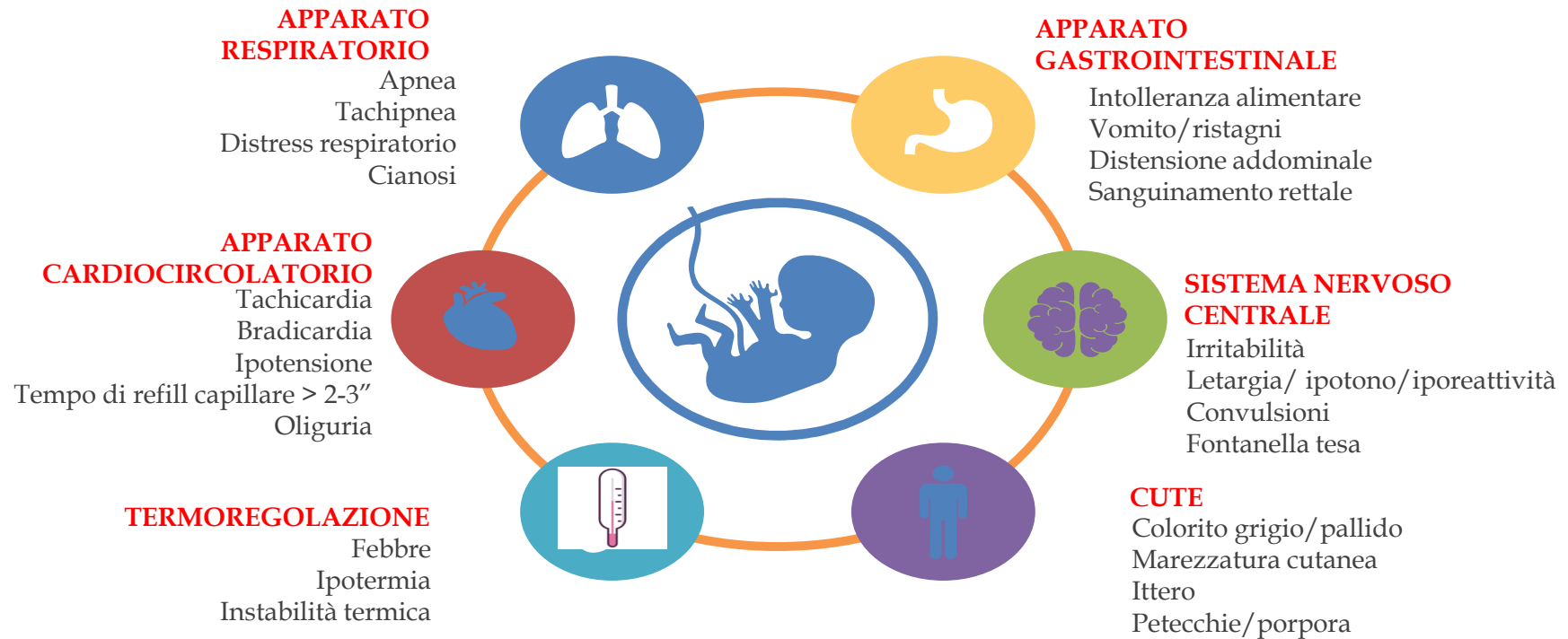
## Patogenesi

- VIA PERILUMINALE: contaminazione della cute in corrispondenza del sito di inserzione => migrazione dei microorganismi dalla cute alla punta del catetere (infezioni che si manifestano nei primi 10 giorni di cateterizzazione)
- VIA INTRALUMINALE: contaminazione del punto di raccordo del catetere (*hub*) (infezioni nelle cateterizzazioni a più lungo termine). Più raramente liquidi di infusione contaminati e contaminazione del catetere per via ematogena (batteriemia a partenza da un focus infettivo a distanza).

I microorganismi sopravvivono e si moltiplicano, protetti dal rivestimento di fibrina che si forma sulla superficie interna ed esterna della punta del catetere nelle prime 24-72 ore dall'inserzione => la formazione di un **BIOFILM**, costituito da microcolonie di cellule microbiche immerse nello "slime" da esse stesse prodotto (**matrice extracellulare costituita da polisaccaridi, lipidi, proteine e DNA**)



## EOS E LOS: CLINICA



# DIAGNOSI



Esami di laboratorio

emocromo

PCR

PCT

emocoltura

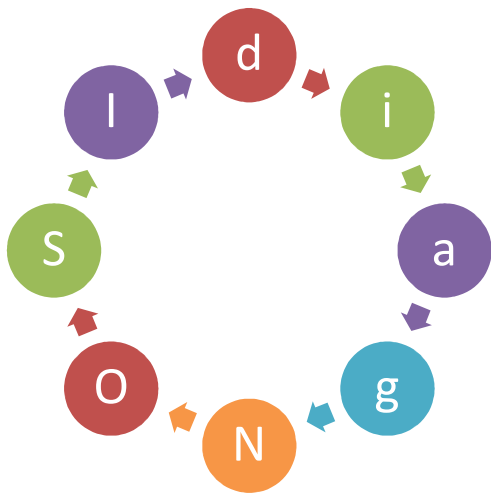
- GB > 20.000 o < 5.000/mmc
- Neutrofili > 10000 o < 1000/mmc
- Ratio I/T > 0.2
- Piastrinopenia

- Marker tardivo
- Aspecifico
- *Time depending* nelle prime 96 ore di vita

- Marker più precoce
- Aspecifico
- *Time depending* nelle prime 48 ore di vita

**Gold standard nella diagnosi di sepsi neonatale**





**Table 2.** EMA sepsis scoring system

Clinical Findings	Laboratory Findings
<p><b>Body temperature:</b>            &gt;38.5 °C or            &lt;36 °C and/or temperature irregularities</p> <p><b>Cardiovascular instability:</b>            Bradycardia or tachycardia and/or            rhythm irregularity            Urine amount &lt;1 ml/kg/hour            Hypotension            Impaired peripheral perfusion</p> <p><b>Skin and subcutaneous lesions:</b>            Petechiae            Sclerema</p> <p><b>Respiratory instability:</b>            Apnea or            Tachypnea or            Increased oxygen demand or            Increased need for ventilation support</p> <p><b>Gastrointestinal:</b>            Nutritional intolerance            Insufficient breastfeeding            Abdominal distention</p> <p><b>Non-specific:</b>            Irritability            Lethargy            Hypotonia</p>	<p><b>Leukocyte count:</b>            &lt;4.000/mm<sup>3</sup> or &gt;20.000/mm<sup>3</sup></p> <p><b>Immature/total neutrophil ratio:</b>            ≥0.2</p> <p><b>Platelet Count:</b>            &lt;100.000/mm<sup>3</sup></p> <p>CRP &gt;15mg/L (1.5 mg/dL) or            procalcitonin ≥2 ng/mL</p> <p><b>In blood sugar monitoring (at least twice):</b>            Hyperglycemia (&gt;180 mg/dL or 10 mMol/L) or            Hypoglycemia (&lt;45 mg/dL or 2.5 mMol/L)</p> <p><b>Metabolic acidosis:</b>            Base deficit &gt;10 mEq/L or            Serum lactate &gt;2 mMol/L</p>

European Medicines Agency (EMA). Report on the Expert Meeting on Neonatal and Paediatric Sepsis. London: 2010

**Table 1.** Markers of neonatal sepsis

Marker	Performance				Comments
	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value	
<i>Blood counts</i>					
Total leukocyte counts	EOS: 0.3(62)–18%(62) LOS: 0.1(63)–23%(63)	EOS: 79(62)–99%(62,63) LOS: 80(63)–99%(63)	EOS: 36%(64) LOS: 13(65)–100%(17)	EOS: 94(64)–> 99.8%(62) LOS: 74(17)–96%(65)	Need to correlate value with newborn age in hours. Unreliable indicator of infection during first few hours of EOS as infants with proven bacteremia can have normal levels at the time of initial evaluation(66).
Absolute neutrophil count	EOS: 0.8(62)–68%(67) LOS: 2.4(63)–5%(63)	EOS: 95(62)–99%(62) LOS: 34(17)–98%(63)	LOS: 14(17)–21%(68)	LOS: 74(17)–96%(65)	Low neutrophil counts have been noted among ELBW neonates at a rate five times that of a general NICU population, and have been associated with neonates born SGA and those with maternal hypertension(69).
Neutrophil ratio: Immature-to-mature neutrophil ratio (I:M ratio); immature-to-total neutrophil ratio (I:T ratio)	EOS: 22(62)–62%(67) LOS: 33(17)–54%(63)	EOS: 74(62)–96%(62) LOS: 62(63)–100%(17)	EOS: 2.5(62) LOS: 1.2(65)–100%(17)	EOS: 99%(62) LOS: 66(17)–96%(65)	Low band counts caused by exhaustion of marrow can produce misleadingly low ratios in the presence of serious/overwhelming infection(70–72).
Platelet count	EOS: 0.8(62)–4%(62) LOS: 8(63)–48%(17)	EOS: 97(62)–99%(62) LOS: 89(63)–98%(63)	EOS: 13(73)–14%(73) LOS: 9%(65)	LOS: 94%(65)	Thrombocytopenia may accompany viral infections, as well as complications associated with umbilical catheter placement, birth asphyxia, maternal hypertension, mechanical ventilation, meconium aspiration, multiple exchange transfusions, and necrotizing enterocolitis(66,74,75).
<i>Acute phase reactants</i>					
C-reactive protein	EOS: 9(76)–89%(77) LOS: 29(78)–94%(79)	EOS: 59(19)–87%(77) LOS: 78(79)–100%(80)	EOS: 33(76)–96%(81) LOS: 66(82)–100%(80,83)	EOS: 50(76)–94%(84) LOS: 38(78)–90%(80)	CRP on adjusted analysis was independently predictive of a positive blood culture(8). Nonspecific physiological 3-day increase is affected by non-infectious perinatal and maternal factors(85).
Procalcitonin	7(86)–100%(87)	35(87)–99%(86)	33(87,88)–90%(89)	91(88)–100%(87)	Increased serum levels can be seen in non-infectious episodes such as respiratory distress syndrome, perinatal asphyxia, intracranial hemorrhage, hemodynamic failure, pneumothorax, resuscitation, and fetal distress(19).
Serum amyloid A	23(90)–75%(91)	44(91)–93%(90)			Acute-phase reactant synthesized in the liver, regulated by proinflammatory cytokines (IL-6 and TNF- $\alpha$ ), and involved in chemotaxis, immunomodulation, and tissue regeneration.
Lipopolysaccharide-binding protein	94(92)–100%(87)	70(88)–94%(87)	37(88)–80%(87)	92(88)–100%(87)	Synthesized primarily by hepatocytes as well as epithelial and muscular cells. Does not differentiate between infectious and non-infectious systemic inflammatory response syndrome.
<i>Cytokines and chemokines</i>					
IL-1 $\beta$	EOS: 74(93)–83%(94) LOS: 95%(82)	EOS: 70(93)–86%(94) LOS: 59%(82)	EOS: 71%(94) LOS: 35%(82)	EOS: 94%(94) LOS: 97%(82)	Elevated in cord plasma specimens from infants born after induced vaginal or urgent cesarean delivery.
IL-6	EOS: 54(81)–84%(93) LOS: 44(80)–100%(82)	EOS: 70(93)–100%(81) LOS: 74(82)–93%(80)	EOS: 38(95)–100%(81) LOS: 40(82)–86%(96)	EOS: 59(81)–97%(97) LOS: 74(96)–100%(82)	Elevated in the presence of chorioamnionitis and delivery room intubation, but depressed in the presence of maternal hypertension.
IL-8	EOS: 44(98)–96%(99)	EOS: 70(100)–94%(101)	EOS: 43(84)–91%(94)	EOS: 83(98)–98%(99)	A neutrophil-activating agent produced by activated phagocytes, which result in development of systemic inflammation.
TNF- $\alpha$	EOS: 75%(94) LOS: 60(102)–100%(82)	EOS: 88%(94) LOS: 79(82)–86%(83)	EOS: 67%(94) LOS: 54(82)–82%(83)	EOS: 51%(94) LOS: 78(102)–100%(82)	Involved in systemic inflammation and a member of a group of cytokines that stimulate the acute-phase reaction.

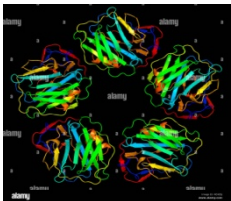
# PCR

Proteina (*alfa globulina*) sintetizzata dal fegato e dagli [adipociti](#)

Età in ore	PCR (mg/L)
0-12	<b>5</b>
13-24	<b>15</b>
25-48	<b>25</b>
49-60	<b>20</b>
61-84	<b>15</b>
85-96	<b>10</b>

Scalini E, Muolo V, Rubino M, et al. *Cut off dinamici della proteina C reattiva nei primi giorni di vita in neonati asintomatici. 2010*

Numerose condizioni non infettive possono causare un aumento dei valori di PCR  
*SAM, danni tissutali di natura traumatica o ipossico-ischemica, emolisi*



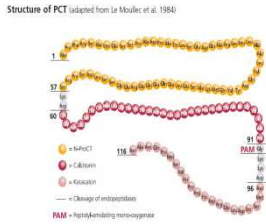
# PCT

Proteina prodotta dalle cellule C della tiroide. In caso di sepsi la produzione diventa extratiroidea

Età in ore	PCT (ng/ml)
0-6	2
6-12	8
12-18	15
18-30	21
30-36	15
36-42	8
42-48	2
>48	0.5

Chiesa C, Natale F, Pascone R, et al. *C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. Clin Chim Acta. 2011*

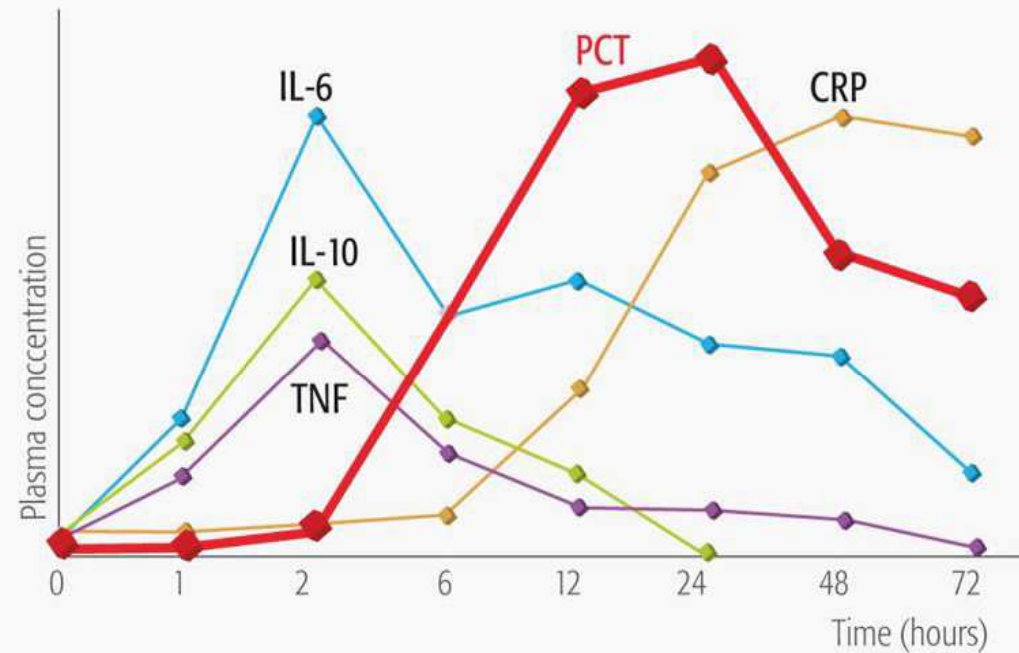
Ipossia, RDS possono alterare i valori di PCT





## PCT

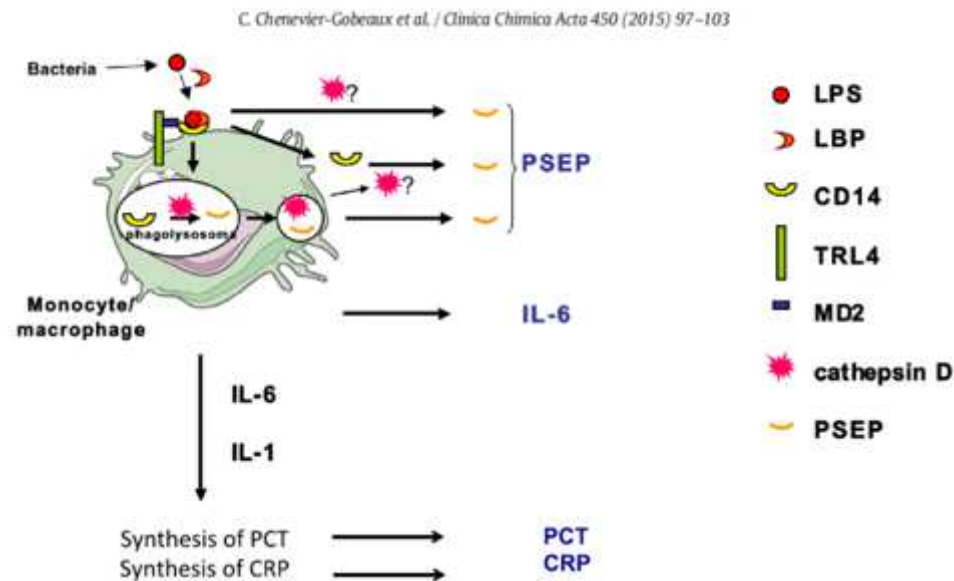
- incremento **RILEVABILE** già a 2 ore dall'esposizione batterica e **IMMEDIATAMENTE** dopo le citochine pro-infiammatorie
- incremento più rapido rispetto alla PCR



Kinetic profiles of different biomarkers of bacterial infection.

Adapted from Meisner M.<sup>1</sup>

## Presepsina



Frammento derivato dal clivaggio del CD14, glicoproteina di 55kDa ancorata alla membrana dei monociti, macrofagi e dei neutrofilii polimorfi.

CD14: recettore per i complessi lipopolissacaridi (LPS) e proteina legante dei LPS (LBP) => legame con peptoglicani ed altre strutture di superficie di batteri Gram-Positivi e sia nei batteri Gram-Negativi.



Attivazione della risposta infiammatoria intracellulare del recettore di tipo Toll-Like 4 (TLR4) => cascata infiammatoria dell'ospite contro l'agente patogeno infettivo.



Fagocitosi e attività delle plasma proteasi (enzimi lisosomiali, catepsina D.) => formazione del frammento sottotipo di sCD14 (Presepsina).

## PCT vs PCT vs PRS

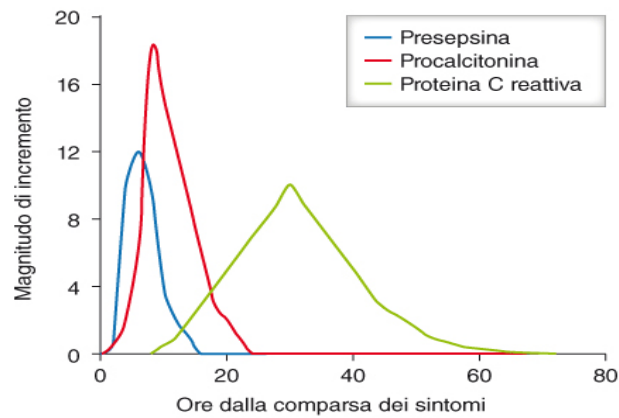


Figura 35.3: Cinetica di presepsina, procalcitonina e proteina C reattiva.

## Adulti

## Neonato

### Presepsin (Soluble CD14 Subtype): Reference Ranges of a New Sepsis Marker in Term and Preterm Neonates

Lorenza Pugni<sup>1\*</sup>, Carlo Pietrasanta<sup>1</sup>, Silvano Milani<sup>2</sup>, Claudia Vener<sup>2</sup>, Andrea Ronchi<sup>1</sup>, Mariella Falbo<sup>1</sup>, Milena Arghittu<sup>3</sup>, Fabio Mosca<sup>1</sup>

#### Results

Of the 684 neonates enrolled in the study, 484 (70.8%) were born at term and 200 (29.2%) were preterm (24–36 weeks' gestation). In term infants, presepsin median value was 603.5 pg/mL (interquartile range: 466.5–791 pg/mL; 5th and 95th centiles: 315 and 1178 pg/mL respectively). In preterm infants, presepsin median value was slightly higher, equal to 620 pg/mL (interquartile range: 503–864 pg/mL; 5th and 95th centiles: 352 and 1370 pg/mL respectively). The reference ranges of presepsin we determined were much higher than those seen in healthy adults. No correlation between presepsin levels and postnatal age was observed, as well as no significant difference was demonstrated in preterm neonates at different gestational ages. None of the variables analyzed affected presepsin levels at a clinical significant extent.

#### Conclusion

For the first time, this study provides reference ranges of presepsin in term and preterm neonates. Having reliable reference values is crucial for obtaining an adequate diagnostic

# DIAGNOSI

## EMOCOLTURA



- Eccellente sensibilità anche per basse batteriemie, con volume minimo di **1 ml** di sangue.
- Con volumi inferiori rischio **falsi negativi**
- Rischio **falsi positivi** (contaminazioni): se possibile 2 emocolture ravvicinate
- Il 95-98% delle emocolture si positivizza a **36-48 ore**



## SEPSI CLINICA

Emocoltura  
negativa

Terapia antibiotica materna intrapartum

Scarsità del campione ematico prelevato

- ✓ Sintomatologia fortemente suggestiva
- ✓ Alterazione indici di laboratorio
- ✓ Non evidenti infezioni in altri siti

# TERAPIA

- **Terapia antibiotica empirica**, previa esecuzione esami colturali (emocoltura, liquorcoltura, colture di superficie, urinocoltura, BAL)
- Utilizzare antibiotici ad ampio spettro di prima linea (penicillina ed aminoglicoside).  
Non iniziare il trattamento con cefalosporine di III generazione o carbapenemici
- Risultati anomali di un test non specifico (ad es. PCR) non sono sempre indice di sepsi
- **Se le emocolture sono negative a 2 o 3 giorni, è quasi sempre ragionevole sospendere gli antibiotici**
- Non usare gli antibiotici per periodi prolungati
- **Trattare la sepsi, non la colonizzazione**



# TERAPIA EMPIRICA DELLE SEPSI

EOS

Manuale di Infettivologia Neonatale - seconda edizione

È necessario utilizzare antibiotici a spettro il più possibile ristretto. Quando la sintomatologia si manifesta nei primi 3 giorni di vita, la terapia iniziale deve comprendere agenti antibatterici attivi contro i cocchi Gram-positivi, in particolare lo SGB, altri streptococchi, la *Listeria monocytogenes* e gli enterobatteri Gram-negativi (*Escherichia coli*).

Deve essere sempre utilizzata una combinazione di due antibiotici. La terapia di scelta è rappresentata dall'associazione penicillina/ampicillina + aminoglicoside (gentamicina, tobramicina). Una combinazione di 3 antibiotici (ampicillina + aminoglicoside + cefalosporina di III generazione) è raccomandata in caso di meningite o di grave peggioramento clinico.

## Particolari condizioni

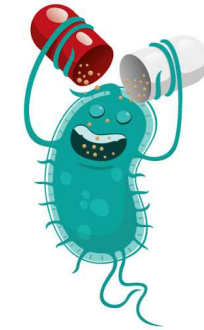
sepsi associata a perforazione intestinale o NEC: la scelta dell'antibiotico terapia empirica iniziale si basa sulla conoscenza dei germi più frequentemente isolati in corso di NEC nelle diverse UTIN (ampicillina o oxacillina o vancomicina + aminoglicoside o piperacillina/tazobactam + metronidazolo). Tale tripla associazione garantisce copertura ad ampio spettro anche nei confronti dei batteri anaerobi. Il meropenem andrebbe riservato a casi di *Enterobacteriaceae* produttrici di ESBL e non sensibili ad altri antibiotici quali gli aminoglicosidi o la piperacillina/tazobactam.



Penicillina penicillinasi-resistente (antistafilococcica) (oxacillina, fidoxacillina, nafcilina) + aminoglicoside (gentamicina, amikacina, netilmicina). Tale associazione garantisce sufficiente iniziale copertura per la maggior parte dei microrganismi responsabili di LONS, inclusi i microrganismi Gram-positivi, nelle UTIN in cui i ceppi di CoNS comunemente isolati siano sensibili a tali antibiotici.

Vancomicina + aminoglicoside. È l'associazione consigliata in caso di infezione sospetta o accertata da *Stafilococco* (sepsi, osteomielite),

Carbapenemi (meropenem) ± aminoglicoside. I carbapenemi sono antibiotici ad ampio spettro il cui utilizzo favorisce l'emergere di ceppi batterici resistenti e le infezioni fungine. Non andrebbero pertanto mai utilizzati come farmaci di prima scelta in UTIN, ma solo in caso di sepsi o infezione causata da microrganismi resistenti ad altre associazioni di antibiotici, o in UTIN in cui i *pattern* di suscettibilità di precedenti isolamenti batterici (ad esempio nel corso di un evento epidemico) abbiano dimostrato un elevato rischio di infezione



LOS

## DURATA DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA

**Colture positive:** la terapia di una sepsi causata da batteri Gram-positivi, in assenza di infezioni focali profonde o invasive, richiede un trattamento della durata di 10 giorni. Le sepsi causate da batteri Gram-negativi richiedono generalmente tempi di terapia più lunghi (15-21 giorni). Indipendentemente dal microrganismo in causa, la concomitanza di infezioni d'organo invasive e profonde richiede tempi più lunghi di trattamento.



**Colture negative:** se le colture sono negative e se i dati clinici e di laboratorio rendono ragionevole pensare che i segni clinici iniziali non fossero causati da una sepsi, il trattamento empirico va sospeso dopo 48-72 ore.



## MENINGITI BATTERICHE

- L'incidenza in epoca neonatale è pari a circa **0.5-1/1000 nati**
- Il tasso di mortalità è pari al **10-25 % dei casi**
- Sequele neurologiche **20-58% dei casi** a seconda dell'agente eziologico



La meningite è presente nel 15-20% dei casi di sepsi neonatale



Nel neonato prematuro il rischio di meningite è 3 volte superiore rispetto al nato a termine

# MENINGITI

La diffusione dei microrganismi alle meningi e al sistema nervoso centrale avviene per via ematogena

Sangue => plessi corioidei => sistema ventricolare



Ventricolite

spazi perivascolari

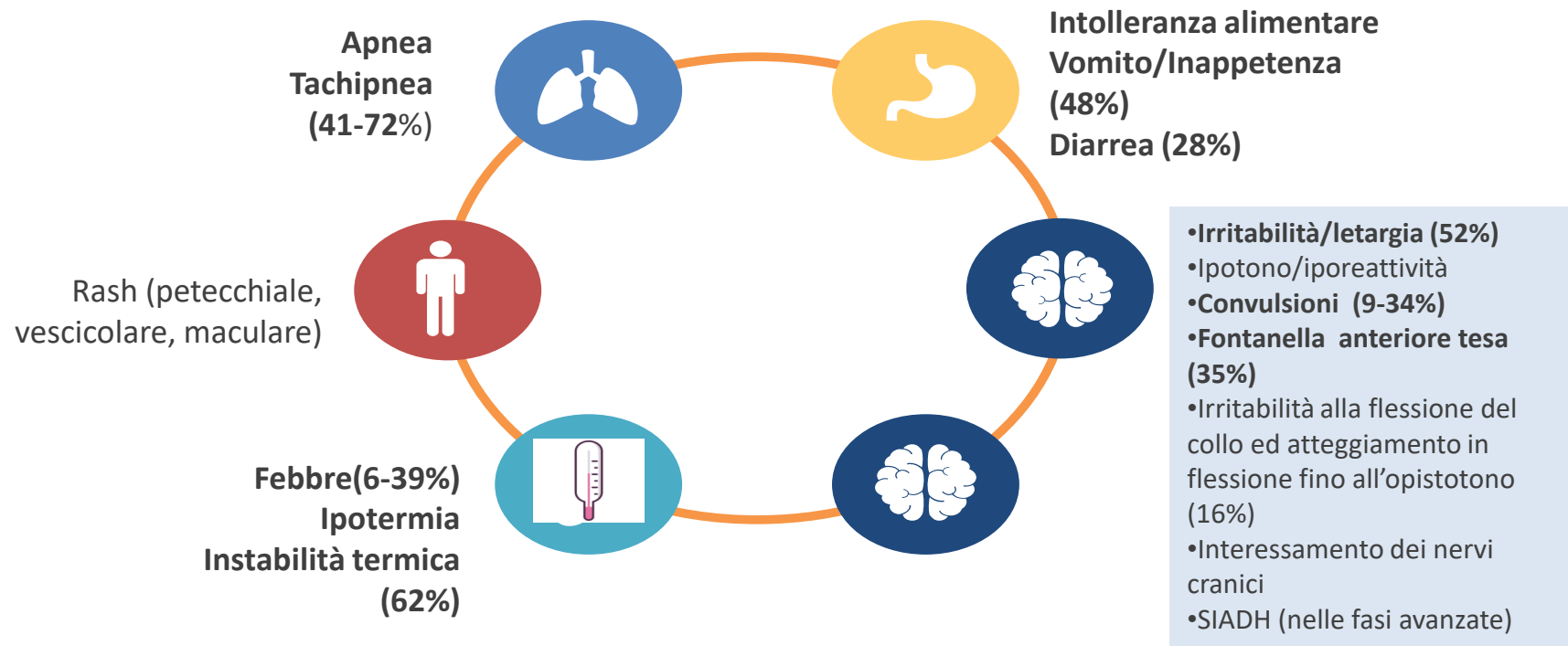
Vasculite

Edema cerebrale vasogenico  
Emorragia  
Trombosi

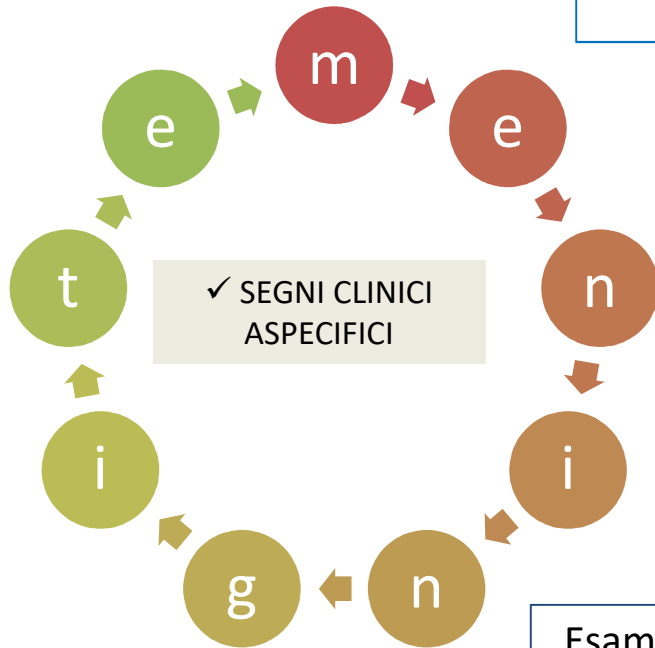
Necrosi  
tissutale

# CLINICA

## SINTOMI E SEGNI CLINICI ASPECIFICI!!!!



# DIAGNOSI



➔ "gold standard"

esame del liquor  
ottenuto tramite rachicentesi



Esame cito-chimico (*cellularità, proteinorrachia, glicorrachia*)

Esame microbiologico (*coltura, diagnostica molecolare*)

PL sempre raccomandata in caso di

- sospetta meningite
- se segni clinici di sospetta sepsi
- emocoltura positiva



## INTERPRETAZIONE DEL LIQUOR

La tabella sottostante mostra i valori di cellule e biochimico nel liquor di neonati sani prematuri e a termine (da Srinivasan, J Pediatrics 2012).

Table III. CSF findings in preterm and term infants.

Value	Preterm infants			Term infants		
	All (n = 148)	≤7 days (n = 66)	>7 days (n = 82)	All (n = 170)	≤7 days (n = 130)	>7 days (n = 40)
<b>CSF WBC, cells/<math>\mu</math>L</b>						
All infants						
Median (IQR)	3 (1-6)	3 (1-7)	3 (1-4)	3 (1-6)	3 (1-6)	2 (1-4)
95th percentile	16	18	12	26	23	32
Upper IQR bound + 1.5 × IQR	14	16	9	14	14	9
Antibiotic-unexposed						
95th percentile	11	17	10	32	31	53
Upper IQR bound + 1.5 × IQR	9	17	9	20	20	21
<b>CSF protein, mg/dL*</b>						
All infants						
Median (IQR)	104 (79-131)	116 (83-138)	93 (59-122)	74 (54-96)	78 (60-100)	57 (42-77)
95th percentile	203	213	202	137	137	138
Upper IQR bound + 1.5 × IQR	209	206	202	159	180	130
Antibiotic-unexposed						
95th percentile	195	195	136	136	136	284
Upper IQR bound + 1.5 × IQR	175	245	143	172	188	105
<b>CSF glucose, mg/dL</b>						
All infants						
Median (IQR)	49 (42-62)	53 (43-65)	47 (40-58)	51 (44-57)	50 (44-56)	52 (45-64)
5th percentile	33	33	33	36	35	36
Lower IQR bound - 1.5 × IQR	12	10	13	24	26	17
Antibiotic-unexposed						
5th percentile	33	33	35	33	33	33
Lower IQR bound - 1.5 × IQR	19	25	18	21	26	21

Eight infants were excluded from the analysis because of unknown CSF WBC (n = 1), extremely outlying value (n = 1), CSF WBC >500, unknown CSF protein concentration (n = 4), and unknown CSF glucose concentration (n = 2).

\*CSF protein values:  $P < .001$ , term versus preterm, term age ≤7 days versus preterm age ≤7 days, and term age >7 days versus preterm age >7 days.

## INTERPRETAZIONE DEL LIQUOR

	Neonato a termine	Neonato pretermine
GB (cell/mmc)	8.2+ 7.1 (<20)	9+ 8.2 (<30)
Proteine (mg/dl)	20-170	20-170 (<200)
Glucosio (mg/dl)	34-119	24-63
Rapporto glucosio CSF/glicemia	44-248%	55-105%

*Percorsi Assistenziali Neonatologici, 2013*

meningite



↑↑ leucociti (↑ polimorfonucleati)  
 ↑↑ proteinorachia  
 ↓↓ glicorrachia (valutata in rapporto alla glicemia)

ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis

© 2016 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. |

Level 2

In neonatal meningitis, CSF leukocyte count, glucose and total protein levels are frequently within normal range or only slightly elevated.



## Diagnostica strumentale

Ecoencefalo

EEG

Ventricolite  
Ascessi  
Infarto  
Idrocefalo  
Encefalopatia multicistica



RMN

Encefalomalacia  
Atrofia  
Ascessi  
Soffusione subdurale  
Trombosi  
Emorragia  
Infarto

TAC



Sempre se il decorso non migliora !!

# TERAPIA

## Terapia endovenosa mirata per microrganismo identificato nel liquor mediante coltura o PCR

Germe	Antibiotico e.v.		Antibiotico e.v.
Streptococco di gruppo B	Penicillina o ampicillina (o cefotaxime)	+	Gentamicina
	<i>Se il liquor di controllo è sterile e la clinica è migliorata: stop gentamicina Proseguire solo con ampicillina per almeno altri 14 gg di terapia dopo il primo riscontro di liquor negativo alla coltura microbiologica</i>		
Batteri enterici Gram negativi (E coli, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Salmonella, Proteus, Pseudomonas, Serratia)	Cefotaxime o ceftriaxone (se pseudomonas)	+	aminoglicoside
	<i>Se l'antibiogramma è in accordo, questa associazione di antibiotici va proseguita per almeno 14 giorni dopo il primo liquor sterile; poi si prosegue con il cefotaxime da solo per un totale di almeno 21 giorni di terapia</i>		
Listeria monocytogenes	Ampicillina	+	gentamicina
	<i>Se il liquor di controllo è sterile e la clinica è migliorata: stop gentamicina Proseguire solo con ampicillina per almeno altri 14 gg di terapia dopo il primo riscontro di liquor negativo alla coltura microbiologica</i>		
Streptococcus pneumoniae	Penicillina o ampicillina	+	cefotaxime
	<i>Sulla base dell'antibiogramma si può proseguire con uno dei due farmaci</i>		
Enterococcus species	Ampicillina o vancomicina (se ampicillino-resistente)	+	gentamicina
	<i>Proseguire terapia per 14-21 gg</i>		
Coagulase negative staphylococci (CoNS)	Vancomicina (valutare la somministrazione intraventricolare)	+/-	gentamicina

Manuale di Infettivologia Neonatale - seconda edizione



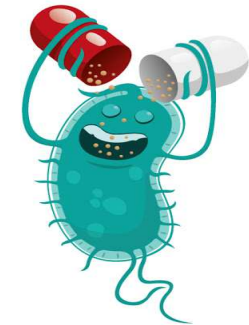
L'uso dei **carbapenemici** (in associazione all'aminoglicoside) deve essere limitato ai casi di germe con resistenze antibiotiche multiple (*Serratia*, *Klebsiella*)



shutterstock.com - 15482942



# TERAPIA



## Dosaggio antibiotici/antivirali e.v. specifico per meningite

Antibiotico ev	intervallo secondo età cronologica e peso	
Penicillina 50.000 UI/kg/dose	PN < 1200 g ed età 0-4 sett:	ogni 12 h
	PN 1200-2000 g ed età 0-7 gg:	ogni 12 h
	PN 1200-2000 g ed età > 7 gg:	ogni 8 h
	PN > 2000 g ed età 0-7 gg:	ogni 8 h
Ampicillina 100 mg/kg/dose	PN < 1200 g ed età 0-4 sett:	ogni 12 h
	PN 1200-2000g ed età 0-7 gg:	ogni 12 h
	PN 1200-2000g ed età > 7 gg:	ogni 8 h
	PN > 2000 g ed età 0-7 gg:	ogni 8 h
Cefotaxime 50 mg/kg/dose	PN < 1200 g ed età 0-4 sett:	ogni 12 h
	PN 1200-2000g ed età 0-7 gg:	ogni 12 h
	PN 1200-2000g ed età > 7 gg:	ogni 8 h
	PN > 2000 g ed età 0-7 gg:	ogni 12 h
Ceftazidime 50 mg/kg/dose	PN < 1200 g ed età 0-4 sett:	ogni 12 h
	PN 1200-2000 g ed età 0-7 gg:	ogni 12 h
	PN 1200-2000 g ed età > 7 gg:	ogni 8 h
	PN > 2000 g ed età 0-7 gg:	ogni 8 h
Gentamicina 2.5 mg/kg/dose	PN < 1200 g ed età 0-4 sett:	ogni 18 h
	PN 1200-2000 g ed età 0-7 gg:	ogni 12 h
	PN 1200-2000 g ed età > 7 gg:	ogni 8 h
	PN > 2000 g ed età 0-7 gg:	ogni 12 h
Vancomicina 10-15 mg/kg/dose <i>(valutare l'eventualità di somministrazione intraventricolare)</i>	PN < 1200 g ed età 0-4 sett:	ogni 24 h
	PN 1200-2000 g ed età 0-7 gg:	ogni 12 h
	PN 1200-2000 g ed età > 7 gg:	ogni 8-12h
	PN > 2000 g ed età 0-7 gg:	ogni 8 h
Meropenem 20 mg/kg/dose	PN < 1200 g ed età 0-4 sett:	ogni 12 h
	PN 1200-2000 g ed età 0-7 gg:	ogni 12 h
	PN 1200-2000 g ed età > 7 gg:	ogni 8-12h
	PN > 2000 g ed età 0-7 gg:	ogni 8 h

✓ Dopo 24-48 h dall'inizio della terapia antibiotica ripetere PL (sterilizzazione dopo 48 h se G+ e 72 se G-)  
 ✓ Se ancora positivo dopo 48-72 h escludere complicanze (eco/TAC/RMN) e rivalutare la scelta e durata della terapia e considerare somministrazione intratecale

## Conclusioni

### 1. La sepsi neonatale rappresenta una criticità in neonatologia

- Precocità del sospetto diagnostico
- Sospensione della terapia antibiotica se colture negative e miglioramento clinico/negatività degli indici di flogosi

### 2. La meningite neonatale è una “condizione devastante”

Nonostante il miglioramento delle cure rimane una complicanza importante delle sepsi neonatali (15-20%) e principale causa di **sequele neurologiche a distanza sia nel neonato a termine che pretermine** => il 20-60% dei sopravvissuti (soprattutto Gram neg e SGB) presenta complicanze (*Acute: SIADH, ipertensione endocranica, segni neurologici focali e generalizzati; A lungo termine: epilessia, idrocefalo, ipoacusia/sordità, ipovisione /cecità, paralisi cerebrale, paralisi nervi cranici, disturbi del linguaggio, disturbi comportamentali, ritardo cognitivo*)

- **La precocità del sospetto diagnostico e dell’inizio delle terapie è fondamentale per migliorare la prognosi**
- **PL sempre nel neonato in caso di sospetta sepsi e /o emocoltura positiva**  
**=> documentare l’infezione del liquor cambia la scelta e la durata della terapia antibiotica (AAP)**



**Non protocolli standardizzati per le meningiti neonatali**





Infezioni neonatali:  
una nuova interpretazione

Alessandro Borghesi, Mauro Stronati

*Grazie dell'attenzione*

*eleonora.scapillati@gmail.com*