

Sepsi complicata da ascesso cerebrale. Un caso clinico

F. Sbravati, G. Faldella

*Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Policlinico
Sant'Orsola-Mapligli, Università di Bologna*

INTRODUZIONE

La sepsi neonatale è una sindrome clinica caratterizzata da segni di compromissione sistemica causata dall'invasione del torrente circolatorio da parte di patogeni (batteriemia) e dalla risposta immunitaria agli stessi.

Le sepsi neonatali interessano lo 0,1-1% di tutti i nati e costituiscono un'importante causa di morbidità, sequele neurologiche e mortalità. Particolarmente colpiti sono i neonati ad elevato rischio e in particolare i pretermine di peso molto basso, nei quali l'incidenza di infezioni sistemiche è del 10-25% con mortalità del 10-30%.

Le sepsi a esordio tardivo, definite come una setticemia che si verifica dopo le 72 ore di vita, sono generalmente di natura nosocomiale.

La complessità dei quadri clinici di infezione richiede un approccio terapeutico integrato, che prevede la terapia specifica antibiotica in associazione con la terapia generale di supporto e il potenziamento dei meccanismi naturali di difesa, depressi in epoca neonatale.

CASO CLINICO

M.M.P. nato a 27 settimane di età gestazionale da parto cesareo eseguito in urgenza per sanguinamento in placenta previa (PN 846 gr, Apgar 7 al 1' e 10 al 5') è stato ricoverato alla nascita per prematurità. All'ingresso in terapia intensiva neonatale presentava gemito espiratorio incostante, pertanto è stato posto in CPAP ($\text{FiO}_2 = 21\%$). L'ecocardiografia eseguita in seconda giornata di vita ha evidenziato la presenza di dotto di Botallo pervio, che si è chiuso spontaneamente. In 22ª giornata di vita le condizioni cliniche generali sono peggiorate, gli accertamenti eseguiti hanno evidenziato un incremento degli indici di flogosi (PCR: 8,9 mg/dl) e la positività dell'emocultura per *Enterobacter cloacae*; il piccolo è stato pertanto sottoposto a somministrazione di pentaglobine e a terapia antibiotica con piperacillina + tazobactam e vancomicina. Si è assistito ad un calo degli indici di flogosi dopo 48 ore.

In 25ª giornata di vita in seguito al il riscontro di frequenti crisi di desaturazione con notevole aumento del fabbisogno

di ossigeno ed abbondante aspirazione di sangue rosso vivo dalle prime vie aeree, è stato intubato e posto in ventilazione meccanica, poi proseguita per 17 giorni. Dopo qualche ora, per la comparsa di vomito mucoematico e crisi di ipertono seguite da convulsioni generalizzate, è stato effettuato elettroencefalogramma (EEG) che ha confermato la presenza di crisi elettriche. Il piccolo ha quindi intrapreso trattamento con fenobarbitale a cui, vista la mancata risposta, è stato associato midazolam. Dopo 24 ore non più aspirazione di sangue dal tubo endotracheale. In seguito alla risoluzione clinica ed elettroencefalografica degli episodi critici, la terapia anticonvulsivante è stata sospesa.

L'ecografia cerebrale eseguita a 27 giorni di vita ha evidenziato dilatazione lieve-moderata dei ventricoli laterali, e la presenza di una lesione rotondeggiante di ampie dimensioni in sede fronto-parietale destra, ipodensa, con caratteristiche compatibili con ascesso cerebrale; è stata quindi intrapresa terapia antibiotica con meropenem e linezolid, proseguita per sei settimane, e sono stati eseguiti accertamenti mediante TAC e RMN cerebrale. Alla RMN si confermava la presenza a livello del lobo frontale destro di una grossolana formazione ascessuale di dimensioni 42 x 25 mm, circondata da edema ed esercitante effetto massa sul corno frontale del ventricolo laterale omolaterale e sulla falce interemisferica, dislocata controlateralmente di circa 3-4 mm; si associava moderata dilatazione dei ventricoli laterali e della cisterna di Verga. Visto il mancato miglioramento del quadro ecografico e neuro-radiologico, il piccolo è stato sottoposto a intervento di aspirazione e lavaggio della cavità ascessuale con posizionamento di drenaggio esterno in sacca sterile con tre vie per eventuale iniezione di antibiotici in cavità.

Al rientro presso il nostro reparto è stato sottoposto al monitoraggio quotidiano della circonferenza cranica, ecografie cerebrali seriate e RMN. Il controllo RMN eseguito a 9 giorni dal posizionamento del drenaggio confermava la progressiva risoluzione della raccolta ascessuale, già documentata ecograficamente, evidenziava tuttavia la comparsa di un ematoma subdurale fronto-parieto-occipitale con spessore circa 5 mm, in prossimità della lesione ascessualizzata, probabile complicanza della permanenza del drenaggio, che viene rimosso nella stessa giornata. L'ematoma subdurale si è progressivamente risolto nei controlli successivi, che hanno tuttavia evidenziato l'insorgenza di idrocefalo triventricolare progressivo. Il piccolo è stato quindi nuovamente trasferito in neurochirurgia, dove è stato sottoposto a intervento di ventriculo-settostomia. Durante l'intervento è stata visualizzata e risolta, attraverso l'esplorazione endoscopica dei ventricoli, l'ostruzione dell'acquedotto di Silvio. I controlli ecografici post-intervento hanno documentato una progressiva regressione del quadro.

Attualmente il piccolo è ricoverato nel reparto di neonatologia, in condizioni cliniche generali stabili, un peso di circa 3

kg e una discreta tolleranza alimentare al poppatoio.

Alla dimissione sarà inserito in un programma di follow-up neuroevolutivo, e seguito con una terapia riabilitativa fisioterapica.

DISCUSSIONE

La maggior parte delle sepsi a esordio tardivo si verificano all'interno delle unità di terapia intensiva neonatale e colpiscono in particolare i neonati prematuri, con un'incidenza inversamente correlata al peso alla nascita. La patogenesi delle sepsi nosocomiali è legata alla condizione di prematurità, ovvero alla debilitazione e alle patologie sottostanti, così come all'imaturità delle difese immunitarie. Fattori di rischio di infezione sono inoltre la ventilazione meccanica prolungata, le procedure invasive impiegate durante le cure intensive, la presenza di cateteri venosi centrali, e la contaminazione dell'ambiente e degli operatori.

Patogeni comunemente implicati nelle sepsi ad esordio tardivo sono gli stafilococchi coagulasi negativi¹. *Enterobacter cloacae* è un bacillo gram-negativo, appartenente alla famiglia delle Enterobacteriaceae, molto diffuso nell'ambiente (H₂O e suolo), e rappresenta un importante patogeno nosocomiale, responsabile di numerose infezioni nel neonato prematuro. La sorgente di infezione può essere endogena, attraverso la colonizzazione della cute, del tratto gastrointestinale o del tratto urinario, o esogena.

Lo spettro delle manifestazioni cliniche è estremamente variabile, da un lieve incremento degli episodi di apnea alla sepsi fulminante. Tra gli esiti maggiori i neonati affetti da sepsi possono sviluppare sequele neurologiche severe in seguito al coinvolgimento delle meningi o del sistema nervoso centrale, così come in seguito a ipossiemia legata allo shock settico, ipertensione polmonare persistente e malattia severa del parenchima polmonare.

Fin dall'introduzione delle metodiche di neuro-imaging è aumentata l'identificazione degli ascessi cerebrali nei casi di meningite o setticemia neonatale; gli ascessi possono essere singoli, anche di grandi dimensioni, oppure piccoli e multipli. Lo sviluppo di ascesso cerebrale quale complicanza di sepsi da *E. cloacae* è un evento raro nel neonato prematuro; tuttavia sono riportati diversi casi in letteratura^{2,3}.

La scelta del trattamento adeguato è complessa, avvalendosi dell'associazione di antibioticoterapia prolungata e aspirazione neurochirurgica della raccolta ascessuale; la sola terapia medica viene impiegata in una minoranza dei casi⁴. La terapia antibiotica di questi patogeni si basa sull'impiego di betalattamici, aminoglicosidi. I Carbapenemi, sono attualmente indicati per il trattamento delle infezioni da *E. cloacae*, e in generale per le infezioni nosocomiali da germi gram-negativi multiresistenti. Diversi studi effettuati in neonati sottoposti a terapia con Meropenem, che passa la barriera ematoencefalica, hanno evidenziato effetti sul SNC minori rispetto ad altri Carbapenemi (Imipenem), anche ad elevato dosaggio, suggerendone la sicurezza⁵.

Gli obiettivi dell'intervento chirurgico sono la riduzione dell'effetto massa e la rimozione di un'area a elevata concen-

trazione batterica al fine di favorire l'effetto dell'antibioticoterapia sistemica. Il posizionamento di drenaggio permette inoltre la possibilità di somministrazione di antibiotici in cavità⁶. La successiva derivazione per progressiva comparsa di idrocefalo si rende inoltre necessaria in circa il 15% dei casi⁴.

Secondo uno studio che ha valutato l'outcome a 24 mesi in 30 casi di ascesso cerebrale neonatale, l'assenza di convulsioni iniziali, fluido cerebrospinale sterile, ventricoli nella norma e precoce aspirazione dell'ascesso sembrano rappresentare fattori predittivi di una prognosi favorevole in termini di sviluppo di epilessia e sequele neurologiche⁴.

A partire dagli anni 90 sono state numerose le segnalazioni di incremento delle sepsi attribuite a *E. cloacae*^{2,7-9}, così come il verificarsi di epidemie cefalosporino resistenti nelle unità di terapia intensiva neonatale, a origine nosocomiale⁵.

Alla luce di tali riscontri si conferma la rilevanza della trasmissione da paziente/operatore/strumentazione a paziente, e dunque l'importanza della prevenzione attraverso l'implementazione delle misure igieniche⁹.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285-91.
- Chen HN, Lee ML, Yu WK, Lin YW, Tsao LY. Late-onset *Enterobacter cloacae* sepsis in very-low-birth-weight neonates: experience in a medical center. *Pediatr Neonatol* 2009;50:3-7.
- Traoré P, Coquery S, Zupan-Simunek V, Guibert M, Boileau P. Multiple brain abscesses complicating *Enterobacter cloacae* sepsis in a premature infant. *Arch Pediatr* 2010;17:S184-7.
- Renier D, Flandin C, Hirsch E, Hirsch JF. Brain abscesses in neonates. A study of 30 cases. *J Neurosurg* 1988;69:877-82.
- Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Infect Control* 2006;34:S20-8.
- Etuwewe O, Kulshrestha R, Sangra M, Riordan A. Brain abscesses due to *Citrobacter koseri* in a pair of twins. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:1035.
- Modi N, Damjanovic V, Cooke RW. Outbreak of cephalosporin resistant *Enterobacter cloacae* infection in a neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child* 1987;62:148-51.
- Dalben M, Varkulja G, Basso M, et al. Investigation of an outbreak of *Enterobacter cloacae* in a neonatal unit and review of the literature. *J Hosp Infect* 2008;70:7-14.
- Hervas JA, Ballesteros F, Alomar A, Gil J, Benedi VJ, Alberti S. Increase of *Enterobacter* in neonatal sepsis: a twenty-two-year study. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:134-40.