

12. maggio

## I rischi di essere prematuri: considerazioni di un embriologo

*La maturità è tutto.*  
William Shakespeare  
Re Lear

### *Premessa*

Le **infezioni batteriche** sono uno dei principali problemi neonatali, **colpiscono dal 2 al 8 per 1000 nati vivi** e rappresentano tuttora una minaccia per la sopravvivenza e la qualità della vita dei neonati. Ad esse si associa un **aumento del rischio di mortalità ed esiti neurologici a lungo termine**, soprattutto nei neonati con età gestazionali più basse.



**I neonati prematuri che nascono prima delle 37 settimane di gestazione, sono circa uno su dieci, 15 milioni l'anno.** Fino a 30 anni fa, la maggior parte dei bambini nati a 28 settimane di gestazione, non sopravviveva oltre il primo anno. Oggi, **il 90% ce la fa, questa percentuale**, ovviamente ciò è valido nei paesi industrializzati. Questo aumento della sopravvivenza comporta però che i neonati prematuri sono sicuramente più esposti a rischio di infezioni batteriche.

Uno studio condotto nei vari punti nascita della regione Emilia-Romagna (*al momento non trovo le le references....*) su più di 146 mila neonati e durato 3 anni (dal 2009 al 2012) ha mostrato come nei primi 90 giorni di vita dei neonati nati prematuri i bambini nati prima delle 28 settimane o con peso inferiore ai 1500 grammi siano più esposti alle infezioni. Il rischio di contrarre infezione aumenta, rispetto ai neonati a termine, di oltre 100 volte e il rischio di morire per infezioni batteriche di oltre 800 volte.

*Per questo motivo, nelle terapie intensive di tutto il mondo vengono attuate strategie per la prevenzione ed il controllo delle infezioni. Si tratta di un campo in continua evoluzione, che richiede un impegno continuo di tutto il personale, medico e non medico, attraverso una formazione continua e l'uso di tecniche innovative"*

Le perturbazioni del microbioma intestinale infantile durante le prime settimane o mesi di vita influenzano la crescita, lo sviluppo e la salute. In particolare, l'assemblaggio di un microbiota

intestinale alterato durante lo sviluppo infantile comporta un aumento del rischio di malattie immunitarie e metaboliche che possono persistere nell'infanzia e potenzialmente nell'età adulta.

La maggior parte delle ricerche sullo sviluppo del microbioma intestinale si è concentrata sui neonati a termine, ma anche i risultati relativi alla salute sono importanti per i neonati prematuri.

L'imaturità fisiologica sistemica dei bambini in gestazione molto pretermine (nati prima della 32a settimana di gestazione) si traduce in numerose altre interazioni microbioma-organo, i cui meccanismi devono ancora essere completamente chiariti o in alcuni casi addirittura presi in considerazione. .

*Healy DB et al. Clinical implications of preterm infant gut microbiome development. Nat Microbiol. 2022 Jan;7(1):22-33.*

I neonati sono predisposti alle infezioni durante il periodo perinatale a causa di esposizioni multiple e di un sistema immunitario relativamente compromesso. Il carico di malattia attribuito alle infezioni neonatali varia a seconda della regione geografica e dei fattori di rischio materno e neonatale. In tutto il mondo, si stima che più di 1,4 milioni di decessi neonatali all'anno siano la conseguenza di infezioni invasive.

L'incidenza della sepsi è più alta nei neonati e nei bambini, tuttavia il **carico globale** della sepsi in questi gruppi di età non è stato valutato.

Il team [Carolin Fleischman-Struzek](#) del [Center for Sepsis Control and Care, Jena University Hospital, Jena, Germany](#).



Ha analizzato le prove disponibili da studi epidemiologici osservazionali per stimare il **carico globale** e la mortalità della sepsi nei neonati e nei bambini attraverso una revisione sistematica e una meta-analisi degli studi che riportavano l'incidenza di sepsi basata sulla popolazione nei neonati e nei bambini, pubblicati tra il 1979 e il 2016.

La ricerca ha prodotto 1270 studi, 23 dei quali soddisfacevano i criteri di inclusione; 16 provenivano da paesi ad alto reddito e sette da paesi a medio reddito. 15 studi di 12 paesi hanno riportato dati completi e sono stati inclusi nella meta-analisi.

E' stato così possibile definire una stima aggregata di 48 (95% CI 27-86) casi di sepsi e 22 (14-33) casi di sepsi grave nei bambini per 100.000 anni-persona.

La mortalità variava dall'1% al 5% per la sepsi e dal 9% al 20% per la sepsi grave. La stima a livello di popolazione per la sepsi neonatale era di 2202 (IC 95% 1099-4360) per 100.000 nati vivi, con una mortalità compresa tra l'11% e il 19%.

Estrapolando queste cifre su scala globale, è possibile stimare un'incidenza di 3,0 milioni di casi di sepsi nei neonati e di 1,2 milioni di casi nei bambini.

Sebbene questi risultati confermino che la sepsi è una condizione comune e spesso fatale che colpisce neonati e bambini in tutto il mondo, sono disponibili pochi dati basati sulla popolazione provenienti da contesti a basso reddito e in particolare la mancanza di standardizzazione dei criteri diagnostici e della definizione di sepsi negli studi esaminati, ostacoli questi per una stima accurata dell'onere globale.

*Fleischmann-Struzek C et al The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. Lancet Respir Med. 2018 Mar;6(3):223-230.*

### Sepsi neonatale **ad esordio precoce (EOS)** e a esordio tardivo (LOS)

I fattori di rischio per la **Sepsi neonatale ad esordio precoce (EOS)** comprendono la prematurità, l'immaturità immunologica, la colonizzazione materna da **streptococco di gruppo B**, la rottura prolungata delle membrane e l'infezione materna intra-amniotica.

La **sepsi neonatale ad esordio tardivo (LOS)** attribuibile a microrganismi Gram-positivi, inclusi stafilococchi coagulasi negativi e Staphylococcus aureus, è associata ad un aumento della morbilità e della mortalità tra i neonati prematuri.

La **candidosi invasiva** è una causa emergente di sepsi ad esordio tardivo, specialmente tra i bambini che ricevono agenti **antimicrobici ad ampio spettro**.

La somministrazione profilattica di **fluconazolo** a neonati con *peso alla nascita molto basso (VLBW)* durante le prime 6 settimane di vita **riduce la candidiasi invasiva** nelle unità di terapia intensiva neonatale con alti tassi di infezione fungina.

*Shane AL et al. Stoll BJ. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes. J Infect. 2014 Jan;68 Suppl 1:S24-32.*

Lo studio di **Barbara Stoll** del *Department of Pediatrics, Emory University School of Medicine, Atlanta,*



ha definito che i neonati che hanno sviluppato una **sepsi ad esordio tardivo** hanno avuto una degenza ospedaliera significativamente prolungata (durata media della degenza: 79 vs 60 giorni). Inoltre **avevano una probabilità significativamente maggiore di morire** rispetto a coloro che non erano infetti (18% vs 7%).

La **sepsi ad esordio tardivo** rimane un importante fattore di rischio di morte tra i neonati pretermine VLBW e di degenza ospedaliera prolungata tra i sopravvissuti VLBW.

*Stoll BJ et al Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics. 2002 Aug;110(2 Pt 1):285-91.*

Come embriologo una conclusione, forse troppo semplicistica, è che prima nasce un bambino, più è suscettibile alle infezioni del sangue e alla sepsi

**Drew J Schwartz** del Edison Family Center for Genome Sciences and Systems Biology, Washington University School of Medicine,



ed il suo team ha valutato i microbiomi intestinali, gli isolati del flusso sanguigno e le recenti esposizioni agli antibiotici di neonati prematuri ospedalizzati. Hanno scoperto che il trattamento antibiotico probabilmente promuove la crescita di **microbi opportunistici** già residenti nell'intestino dei neonati e che questi stessi agenti patogeni successivamente possono causare batteriemia e sepsi a esordio tardivo. Questi risultati possono supportare e indirizzare lo sviluppo di strategie diagnostiche e/o terapeutiche per ridurre le infezioni del flusso sanguigno neonatale

In dettaglio: Le **infezioni batteriche del flusso sanguigno (BSI)** con conseguente sepsi **ad esordio tardivo** colpiscono fino alla metà dei neonati estremamente prematuri e hanno una sostanziale morbilità e mortalità. Le specie batteriche associate alle **BSI** nelle unità di **terapia intensiva neonatale (NICU)** colonizzano comunemente il microbioma intestinale del neonato prematuro.

Di conseguenza, si è ipotizzato che il **microbioma intestinale sia un serbatoio di ceppi patogeni** che causano **BSI** che aumentano in abbondanza prima dell'insorgenza di **BSI**.

Sono stati analizzati **550 metagenomi fecali** precedentemente pubblicati da **115 neonati** ospedalizzati e si è verificato che la recente esposizione ad **ampicillina, gentamicina o vancomicina** era associata a una maggiore abbondanza di **Enterobacteriaceae ed Enterococcaceae** nell'intestino infantile.

Eseguendo il **sequenziamento metagenomico shotgun** su 462 campioni fecali longitudinali da **19 neonati pretermine (casi) con BSI** e **37 controlli non BSI**, insieme al sequenziamento dell'intero genoma degli isolati **BSI**.

I neonati con **BSI** causata da **Enterobacteriaceae** avevano maggiori probabilità rispetto ai bambini con **BSI** causata da altri organismi di aver avuto un'esposizione ad **ampicillina, gentamicina o vancomicina** nei **10 giorni** precedenti la **BSI**.

Rispetto ai controlli, i microbiomi intestinali dei casi avevano una maggiore abbondanza relativa delle specie che causano **BSI** e raggruppati in base alla **dissomiglianza di Bray-Curtis** in base al patogeno **BSI**.

**In sintesi** il team di Schwartz ha dimostrato che **11 su 19 (58%)** dei microbiomi intestinali prima della **BSI** e **15 su 19 (79%)** dei microbiomi intestinali in qualsiasi momento ospitavano l'isolato **BSI** con meno di 20 sostituzioni genomiche.

Infine, i ceppi **BSI** delle famiglie **Enterobacteriaceae ed Enterococcaceae** sono stati rilevati in più neonati, confermando la trasmissione del ceppo **BSI**.

*Schwartz DJ et al. Gut pathogen colonization precedes bloodstream infection in the neonatal intensive care unit. Sci Transl Med. 2023 May 3;15(694):eadg5562.*

### **Un anno fa... Baedeker/Replay del 12 Maggio 2022**

*Previsioni per una prossima pandemia*

*(Baedeker archivio2022)*

### **Due anni fa Baedeker/Replay del 12 Maggio 2021**

*Dal York Time: Aporia Mandaville e l'immunità di gregge*

*(Baedeker archivio2021)*