



[ TUTTO SU ]

# La sepsi da Candida in Terapia Intensiva Neonatale: a volte la radiologia gioca d'anticipo

La casistica della Radiologia Pediatrica e della Terapia Intensiva Neonatale del Policlinico Umberto I di Roma 'Sapienza', Università di Roma.

Miriam d'Avanzo,  
Paolo Capocaccia,  
Alessandra Ottavianelli,  
Roberto Pedicino,  
Chiara Mariani,  
Daniela Pepino,  
Mario Roggini  
Istituto di Clinica Pediatrica,  
Policlinico Umberto I,  
'Sapienza' Università di Roma

## Introduzione

**L**A SEPSI DA CANDIDA RAPPRESENTA UNA IMPORTANTE CAUSA DI MOR-TALITÀ e morbilità nelle Unità di Terapia Intensiva Neonatale (TIN), in particolare per i neonati di basso peso alla nascita (*very low birth weight*, VLBW e *extremely low birth weight*, ELBW). L'incidenza cumulativa di infezioni sistemiche da Candida in queste due classi di rischio è rispettivamente di 3,1% per i neonati VLBW e di 5,5% per i neonati ELBW.<sup>1</sup>

La diagnostica per immagini ha un ruolo di rilievo nel percorso diagno-stico e nella prognosi del neonato affetto da sepsi da Candida. Nella nostra esperienza infatti i segni radiografici indicativi di una lesione micotica a volte precedono la diagnosi microbiologica.



Tutto su **i** La sepsi da Candida in Terapia Intensiva Neonatale: a volte la radiologia gioca d'anticipo

## → Epidemiologia e fattori di rischio

**L'**INFEZIONE È TRASMESSA DURANTE IL PASSAGGIO nel canale del parto o tramite contaminazione da parte del personale sanitario. La maggior parte delle specie di Candida sono organismi che fanno parte della normale microflora del nostro apparato gastro-intestinale, cutaneo e in alcuni casi genitale. Le specie di Candida riconosciute sono circa 200 e di queste quelle che più frequentemente provocano sepsi neonatali sono *Candida albicans* (*C. albicans*) nel 57% dei casi, *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*) nel 27% dei casi, *Candida tropicalis* nel 5% dei casi, *Candida lusitanae* nel 3% dei casi, *Candida glabrata* (*C. glabrata*) nel 2% dei casi.<sup>2</sup> La specie più spesso isolata in corso di sepsi da miceti<sup>3</sup> è *C. albicans*, un fungo saprofito che si ritrova nel cavo orale, nel tratto gastrointestinale e genitale.

Tuttavia sempre più spesso nelle TIN dove non di rado il paziente è immunodespresso, si isola la *C. parapsilosis* che, dopo la *C. albicans*, è il patogeno che presenta maggiore virulenza.

La *C. glabrata* è isolata più frequentemente nei neonati non VLBW mentre *Candida krusei* (*C. krusei*) è potenzialmente un patogeno a resistenza multipla.<sup>4</sup>

La fisiologica immaturità del neonato, la presenza di catetere vescicale e venoso centrale, l'intubazione spesso necessaria in TIN<sup>5</sup> sono importanti fattori di rischio per l'infezione sistemica.

A ciò si aggiunge l'uso protratto di antibiotici, di antagonisti H<sub>2</sub> e di corticosteroidi.

Inoltre si è notata una maggiore disseminazione del micete nei neonati già colonizzati e sottoposti a terapia con nutrizione parenterale ad alta quota lipidica.<sup>6,7</sup>



## Decorso clinico

**L'**INFEZIONE SISTEMICA DA CANDIDA COLPISCE CON la stessa frequenza sia i maschi che le femmine; il quadro clinico dipende da virulenza e capacità proliferativa del patogeno e da fattori modificabili e non dell'ospite.

Le manifestazioni d'organo sono molteplici interessando la cute, l'apparato gastroenterico, il sistema nervoso centrale (SNC), l'apparato urinario, l'apparato respiratorio, l'apparato cardiocircolatorio, l'occhio e l'apparato scheletrico.

La Candida colpisce di solito le aree della pelle più soggette a sudorazione e umidità dove provoca lesioni ad insorgenza precoce rappresentate da rash eritematoso o maculopapulare che nei casi più gravi evolvono in pustole,

vescicole o ascessi o dopo la prima settimana di vita con necessità di un trattamento prolungato. In entrambi i casi l'infezione può rimanere isolata a livello cutaneo ma nei pazienti ELBW vi è un alto rischio di disseminazione ematica, urinaria e liquorale del micete.

La positivizzazione dell'emocoltura prelude molto spesso alla disseminazione d'organo con comparsa di uno stato settico.

I segni clinici sono del tutto aspecifici, sovrapponibili a qualsiasi altro stato settico. Compare uno scadimento delle condizioni fisiche generali con trombocitopenia, neutropenia, dispnea ingravescente con bradicardia, aumento delle richieste di ossigeno, necessità di ventilazione assistita, letargia e/o ipotonia, disturbi gastrointestinali, ipotensione, iperglicemia, aumento degli eritrociti circolanti e acidosi metabolica.<sup>8</sup>

L'interessamento del SNC si manifesta come meningite o con ascessi fungini che possono esitare in leucomalacia.<sup>9</sup>

A livello gastrointestinale si verifica un'enterocolite necrotizzante che può complicarsi in peritonite.

La colonizzazione renale si verifica per via ascendente attraverso cateteri vescicali o per via ematogena con eventuale insufficienza renale acuta.

Nella colonizzazione respiratoria il neonato presenta un graduale peggioramento della funzionalità respiratoria (apnee ed aumento del fabbisogno di ossigeno). Spesso il sintomo è anticipato da mughetto orale suggerendo quindi che l'aspirazione sia un evento critico nello sviluppo di polmonite da Candida.

L'interessamento cardio-vascolare causa la comparsa di vegetazioni endocardiche o di trombi infetti che comportano grave danno valvolare e malattia tromboembolica.

L'endoftalmite generalmente esordisce con una lesione corioretinica e vitreale con perdita di trasparenza e infiltrati infiammatori.

## *La immaturità fisiologica del neonato, la presenza di catetere vescicale e venoso centrale, oltre all'intubazione spesso necessaria in TIN sono fattori di rischio importanti per l'infezione sistemica.*

Infine il coinvolgimento osteo-articolare si presenta con il quadro clinico di osteomielite e/o artrite settica accompagnati da una grave compromissione funzionale dell'arto coinvolto.



### Diagnosi

**L**A TASK FORCE DEL GSIN (GRUPPO di Studio di Infettivologia Neonatale) distingue l'infezione sistemica da Candida in infezione certa, probabile e possibile.<sup>10</sup>

Per infezione certa si intende l'isolamento di Candida da esami colturali profondi oppure la presenza, in paziente a rischio con scadimento clinico, di alterazioni degli esami di laboratorio (leucocitosi/leucopenia, neutropenia, piastrinopenia, PCR elevata, grave iperglicemia) e la positività della ricerca per Candida con esame PolyCR oppure ancora quando vi è una documentazione istologica di localizzazione secondaria d'organo da disseminazione metastatica fungina.

L'infezione probabile/possibile deve essere sospettata nel paziente a rischio con scadimento clinico e con alterazioni degli esami di laboratorio che mostrino emocolture negative da 48 ore, mancata risposta alla somministrazione di antibiotici da almeno 48 ore e contemporanea presenza di criteri indicativi microbiologici. In questi casi è necessario effettuare una visita oculistica, un'ecografia addominale e pelvica per la ricerca di lesioni renali ed epatiche, un'ecocardiogramma per visualizzare vegetazioni endocardiche e un RX total body per cercare lesioni a livello polmonare e osseo. Inoltre è fondamentale ripetere l'emocoltura e l'urinocoltura per confermare l'infezione.



Figura 1. Rx torace in AP: lesioni polmonari floccose e confluenti in sede parailare e basale destra. Diffusa reticolazione della trama.

### Diagnostica per immagini

**L**E TECNICHE DI IMAGING PIÙ usate nelle TIN sono l'Rx babygramma e l'ecografia. L'Rx baygramma è un esame radiologico facilmente fruibile, effettuabile con apparecchi radiografici portatili lasciando il neonato nella sua stessa incubatrice; si esegue una radiografia del paziente supino in proiezione antero-posteriore allargata in modo da valutare non solo il torace ma anche l'addome, parte degli arti superiori ed inferiori.

L'ecografia e l'ecocolorDoppler, meno invasivi, possono essere effettuati direttamente a letto del paziente attraverso l'uso di ecografi portatili e ripetuti al bisogno.

### COINVOLGIMENTO POLMONARE

L'ASPETTO RADIOLOGICO POLMONARE DIPENDE DALLA modalità di disseminazione del micete<sup>11,12</sup>: nella disseminazione ematogena infatti è presente un pattern diffuso di aspetto micro o macro-nodulare con noduli di dimensioni variabili fra i 3 e i 30 mm; nella disseminazione per via aerea è visualizzabile una consolidazione diffusa e a chiazze, mono o bilaterali, periferiche o basali, con tendenza alla confluenza e al broncogramma aereo. Molto spesso questi due pattern possono sovrapporsi ad un aspetto reticolare o granulare tipico della sindrome da distress respiratorio<sup>12</sup> (Figura 1).

Generalmente in questi pazienti non si riscontra né linfadenopatia, né versamento pleurico.<sup>11</sup>

In alcuni casi possono evidenziarsi cavitazioni focali<sup>13</sup> o aneurismi micotici in seguito a fenomeni di cardioembolismo da una vegetazione endocardica.

Queste lesioni hanno carattere evolutivo per cui è richiesto un monitoraggio costante del paziente. →



**Tutto su** | La sepsi da Candida in Terapia Intensiva Neonatale: a volte la radiologia gioca d'anticipo

→ I pattern riscontrati non sono specifici di Candida ma devono essere valutati in diagnosi differenziale con molteplici patologie polmonari.

Gli addensamenti a chiazze e fioccosi possono presentarsi anche in seguito a sindrome da aspirazione di meconio o nelle polmoniti batteriche neonatali, come quelle da Streptococco del gruppo b, *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Listeria monocytogenes*, *Klebsiella* ed *E. coli* o nelle polmoniti virali o infine in quelle da aspirazione. Le polmoniti batteriche da Streptococco del gruppo b presentano frequentemente versamento pleurico e cardiomegalia, quelle da *Klebsiella empiema*, in quelle da *S. pneumoniae* vi è consolidamento lobare. Nelle polmoniti da aspirazione le aree atelectasiche sono gravità-dipendenti.

Il pattern micro o macronodulare può essere riscontrato anche nelle infezioni sostenute da *M. Tuberculosis* e da *L. Monocytogenes*. Nelle lesioni tubercolari le opacità sono omogenee, con disseminazione miliarica e nodulazione meno grossolana. Nelle lesioni da *L. Monocytogenes* le immagini granulari sono bilaterali e tendenti a confluire. L'aspetto granulare e diffuso si può riscontrare anche nella displasia broncopolmonare e nella polmonite batterica (in particolare da Streptococco di gruppo b). Nella displasia bronco-polmonare il pattern reticolo-granulare è diffuso, con coinvolgimento bilaterale ed iperinsufflazione polmonare; nella polmonite da Streptococco di gruppo B è talora presente versamento pleurico e cardiomegalia.

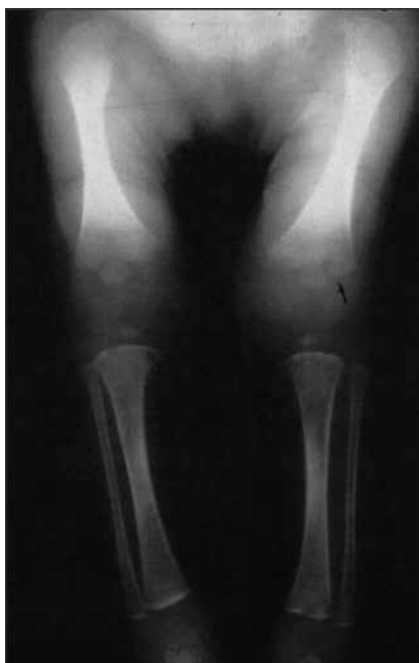


Figura 2. RX arti inferiori in AP: multiple lesioni osteolitiche a stampo a livello prossimale di entrambe le tibie. Lesione isolata sulla metafisi distale del femore di sinistra con interruzione della corticale.



Figura 3. RX babygramma: dettaglio di una lesione omerale sinistra: lesione osteolitica a stampo con interruzione della corticale in sede prossimale.

zione periostale. Nelle infezioni batteriche, in particolare da Staphilococco aureo e Streptococco di gruppo B, il

## COINVOLGIMENTO SCHELETRICO

L'OSTEOMIELETTITE E L'ARTRITE settica sono un importante fattore di morbilità con un decorso generalmente cronico che tende a protrarsi per mesi; possono residuare delle malformazioni responsabili, soprattutto in fase di crescita, di anomalie nello sviluppo scheletrico.

Fondamentale è quindi il monitoraggio radiografico del paziente sia durante il periodo di malattia che durante quello di convalescenza; in alcuni casi, soprattutto per valutare l'impegno articolare e dei tessuti molli attigui, può essere d'aiuto anche il monitoraggio ecografico.

Le lesioni scheletriche sono spesso multiple, con interessamento delle ossa lunghe,<sup>14</sup> di solito femori ed omeri; seguono poi per frequenza le lesioni costali e vertebrali<sup>14</sup> (Figura 2).

Radiologicamente si presentano come lesioni osteolitiche a stampo a margini ben definiti localizzate comunemente a livello delle metafisi delle ossa lunghe che nel complesso risultano rarefatte; inoltre, a seconda della virulenza del patogeno, le lesioni possono presentare margine sclerotico o, nei casi più aggressivi, interruzione della corticale e segni di reazione periostale (Figura 3).

Le lesioni osteolitiche si manifestano anche in corso di sifilide congenita ma in questi casi i neonati sono generalmente a termine e presentano una panoosteite con abbondante reazione periostale.

*I segni clinici sono del tutto aspecifici e sovrapponibili a qualsiasi altro stato settico, con scadimento delle condizioni fisiche generali.*

carattere delle lesioni osteolitiche è più distruttiva, con coinvolgimento dei tessuti molli attigui. Anche le infezioni virali possono dare alterazioni scheletriche che devono essere differenziate da quelle da Candida; infatti *Cytomegalovirus*, virus della rosolia e *Herpes virus* causano alterazione radiografiche a livello delle ossa lunghe come le bande di rarefazione metafisaria, tuttavia in questo caso mancano i segni di reazione periostale e le lesioni osteolitiche (disturbi trofici aspecifici).

#### COINVOLGIMENTO EPATICO

IL COINVOLGIMENTO EPATICO PUÒ essere caratterizzato dalla presenza di ascessi, colangiti ed ostruzione biliare. L'ecografia addominale permette di valutare agevolmente la presenza di lesioni epatiche e la loro evoluzione.

È presente<sup>15</sup> epatomegalia associata a piccole lesioni sparse nel parenchima. Sono stati descritti 4 patterns ecografici principali: il pattern 'wheel within wheel' con ipoecogenicità periferica dovuta ad attività fibroblastica, ecogenicità intermedia dovuta al processo infiammatorio e ipoecogenicità centrale dovuta alla necrosi; il pattern 'bull eye' in cui manca la zona di necrosi centrale ipoecogena; il pattern 'hypoechoic defect' con piccole aree ipoecogene date dalla evoluzione fibrotica; il pattern 'echogenic focus' con delle piccole aree ecogene date dai processi di cicatrizzazione con possibili calcificazioni. Nelle fasi iniziali di malattia prevalgono le lesioni dei primi due pattern.

#### COINVOLGIMENTO RENALE

IL COINVOLGIMENTO RENALE SI MANIFESTA CON INGRANDIMENTO dell'organo, spessore cortico-midollare ridotto, aree iperecogene diffuse nella corticale frammentate a zone ipoecogene corrispondenti ad ascessi.

Le 'fungus balls' sono lesioni abbastanza caratteristiche, si presentano come masse rotondeggianti iperecogene avascolari o ad ecogenicità mista e si localizzano nella pelvi e/o in vescica; in alcuni casi si accompagnano a idronefrosi. Si può avere anche lo sviluppo di urinoma. In questi casi le lesioni devono essere differenziate dall'idro-

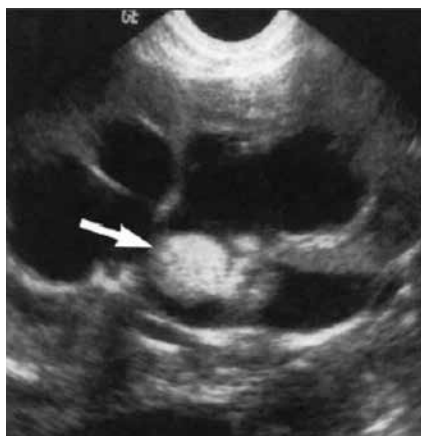


Figura 4. **Ecografia renale:** massa rotondeggianti iperecogene ('fungus ball') nella pelvi del rene di destra.



Figura 5. **Ecografia encefalica:** lesioni multiple iperecogene diffuse nel parenchima cerebrale; dilatazione ventricolare.

nefrosi congenita e dal megauretere, in cui manca il 'fungus ball', e dalla calcolosi renale con cono d'ombra posteriore (Figura 4).

#### COINVOLGIMENTO DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

L'INFEZIONE DEL SISTEMA NERVOSO centrale si manifesta con meningiti, ventricoliti e in particolare ascessi multipli cerebrali; gli ascessi in fase acuta presentano spesso un'area centrale necrotica limitata da tessuto flogistico.

L'ecografia cerebrale transfontanellare può mostrare coinvolgimento ventricolare con dilatazione o ipoecogenicità delle strutture periventricolari; in alcuni casi sono evidenziate piccole aree iperecogene o anche microascessi, visibili come aree ipoecogene a margini definiti; inoltre in alcuni neonati la Candida determina la formazione di granulomi a livello sottocorticale<sup>16</sup> (Figura 5).

Gli ascessi possono riscontrarsi anche in corso di infezioni batteriche sistemiche, in caso di neurotubercolosi e di endocardite batterica. L'ipoecogenicità a livello periventricolare può essere attribuita anche all'emorragia intracranica. Di solito l'emorragia insorge nella prima settimana di vita mentre l'impegno encefalico da Candida si manifesta più tardivamente.<sup>16</sup>

#### COINVOLGIMENTO CARDIACO

L'ECOCARDIOGRAMMA PERMETTE DI VISUALIZZARE LE vegetazioni come masse voluminose aderenti alle strutture valvolari o paravalvolari generalmente a densità omogenea o iperecogene.

#### COINVOLGIMENTO OCULARE

IN CORSO DI ENDOFTALMITE L'ESAME OFTALMOSCOPICO indiretto risulta spesso diagnostico ma talvolta è necessario effettuare un'ecografia bulbare che evidenzia lesioni iperecogene in camera vitrea dovute alla presenza di esudazione e flogosi vitreale.



Tutto su **i** La sepsi da Candida in Terapia Intensiva Neonatale: a volte la radiologia gioca d'anticipo

*Confrontando la frequenza delle lesioni nei pazienti deceduti e in quelli sopravvissuti si rileva un aumento della frequenza delle lesioni polmonari in quelli deceduti, dal 26% al 67%; e inoltre un aumento della frequenza delle lesioni ossee nei pazienti deceduti rispetto ai pazienti sopravvissuti, pari al 9%.*

### → Materiali e metodi utilizzati

**I**N QUESTO STUDIO RETROSPETTIVO SONO STATI ANALIZZATI i neonati affetti da sepsi da Candida ricoverati presso la TIN del Policlinico Umberto I di Roma dal gennaio 2004 al giugno 2008 e dal gennaio 2012 al gennaio 2015.

In un periodo di studio di 89 mesi sono stati ricoverati 1602 neonati, 814 nel primo periodo d'osservazione e 788 nel secondo. Di questi 234 pazienti, il 15%, erano VLBW o ELBW.

Il numero di sepsi da Candida diagnosticate secondo i criteri della Task Force per le infezioni fungine del Gruppo di studio sulle Infezioni Neonatali (GSIN) è stato di 26. La sepsi è stata riscontrata nei pazienti VLBW, 21 casi su 26 pari all'81%; i restanti 4 si sono verificati in neonati di peso superiore a 1500 grammi.

Sono stati riesaminati gli esami radiologici ed ecografici effettuati dai pazienti affetti da sepsi da Candida; in caso di impossibilità di valutare le immagini sono stati presi in considerazione i referti delle stesse.

Le lesioni ricercate mediante esami radiografici ed esami ecografici sono rappresentate da quelle descritte nella letteratura medico-scientifica.<sup>11,12,14-16</sup>



### Risultati

**L'**INCIDENZA DELLE SEPSI DA CANDIDA NEI NEONATI VLBW ed ELBW è stata del 9%, mentre nei neonati di peso maggiore l'incidenza è stata stimata pari allo 0,4%.

Il patogeno più frequentemente isolato è senza dubbio *C. albicans*, nel 62% dei casi. La positivizzazione degli esami colturali è stata riscontrata mediamente nella 17esima giornata di vita.

Le lesioni sono state riscontrate in 22 su 26 neonati, pari all'85%, di cui 14 ELBW, 4 VLBW e 4 di peso maggiore a 1500 grammi. In 4 pazienti non sono state rison-

trate lesioni e tra essi vi era un solo ELBW, due VLBW e un neonato di peso superiore ai 1500 grammi. Le lesioni sono state più frequenti nei pazienti a rischio VLBW ed ELBW, 81%, rispetto ai pazienti di peso maggiore.

Gli esami strumentali si sono positivizzati per le lesioni suddette durante la diciannovesima giornata di vita; i pazienti del secondo periodo d'osservazione hanno mostrato una più precoce positività degli esami strumentali, in decima giornata.

### FREQUENZA DELLE LESIONI

LE LESIONI PIÙ FREQUENTEMENTE RISCOSE SONO le lesioni ossee, nel 72% dei casi; nei neonati del secondo periodo di osservazione (2012-2015) queste lesioni sono state riscontrate nella totalità dei casi, mentre in quelli del primo sono evidenziabili nel 62%. Seguono per frequenza le lesioni polmonari che nel periodo di studio 2012-2015 si sono presentate con una frequenza doppia, dal 41% al 80%; le lesioni epatiche hanno mostrato invece frequenza opposta riducendosi dal 47% al 20%.

Valutando le lesioni solo nei pazienti appartenenti alla categoria di rischio di peso alla nascita inferiore a 1500 grammi e di età gestazionale inferiore alle 32 settimane si nota un incremento delle lesioni ossee e polmonari di circa l'11% a discapito di una riduzione della frequenza delle lesioni epatiche.

### ETIOLOGIA DELLE LESIONI

LE LESIONI OSSEE E QUELLE POLMONARI SONO STATE attribuite nella maggioranza dei casi a *C. albicans* (rispettivamente il 63% ed il 55%). Seguono per frequenza *C. parapsilosis* che ha provocato il 21% delle lesioni ossee e il 18% di quelle polmonari, e *C. glabrata* che ha causato rispettivamente il 21% e il 27% delle lesioni. Infine il 7% delle ossee e il 9% delle polmonari sono state attribuite sia a *C. krusei* che a *C. tropicalis*.

### PATTERN DELLE LESIONI RADIOLOGICHE

LE LESIONI PIÙ FREQUENTEMENTE RISCOSE NEI neonati affetti da sepsi sono quelle ossee e polmonari. Nei neonati VLBW e ELBW il pattern principale riscontrato è stato quello delle lesioni ossee con contemporanee lesioni polmonari (28% dei casi) seguito dalle lesioni ossee isolate (17% dei casi) e infine dalle lesioni ossee, polmonari ed epatiche e dalle lesioni epatiche, renali ed encefaliche (entrambi 11% dei casi); le restanti lesioni si sono presentate nel 5% dei casi. Le lesioni polmonari non si sono mai riscontrate isolatamente ma sempre associate alle lesioni ossee.

Le lesioni ossee associate o meno a qualsiasi altra alterazione radiologica sono presenti nell'83% dei neonati di peso inferiore a 1500 grammi; inoltre la presenza contemporanea di lesioni ossee e polmonari con o senza altre lesioni si riscontra nel 61% dei casi.

Nella maggior parte dei casi, 14 pazienti su 22, sono stati evidenziati pattern multipli di lesioni; 13 pazienti su 14 sono VLBW o ELBW e di età gestazionale inferiore alle 28 settimane.

### TEMPO DI COMPARSA DELLE LESIONI

LA RADIOLOGIA MOSTRA LESIONI PRIMA, DOPO O CONTESTUALMENTE alla risposta degli esami colturali. Le lesioni riscontrate dopo l'isolamento del micete sono preponderanti, circa il 50% dei casi. Le lesioni antecedenti alla diagnosi microbiologica si ritrovarono nel 36% dei pazienti e quelle che si sono evidenziate contemporaneamente alla diagnosi sono state il 14% dei casi. Generalmente fra l'isolamento del patogeno e la comparsa delle lesioni trascorrono 48 ore.

Nei neonati VLBW ed ELBW le alterazioni degli esami radiodiagnostici sono comparse con maggiore frequenza prima dell'isolamento del patogeno o contestualmente allo stesso in circa 11 casi su 18 (61%).

I pazienti in cui il patogeno è stato isolato prima dell'evidenza delle lesioni hanno mostrato la presenza di

lesioni ossee in 8 casi su 11 (73%) e di lesioni polmonari in 6 casi su 11 (55%).

Le lesioni ossee sono state evidenziate in 8 su 8 pazienti (100%) senza isolamento microbiologico del patogeno, quelle polmonari sono state evidenziate in 6 pazienti su 8 (75%).

Quando le lesioni sono state individuate contemporaneamente alla diagnosi microbiologica i pazienti hanno mostrato lesioni ossee e polmonari in 2 casi su 3 (66%).

Nel gruppo dei pazienti VLBW ed ELBW con riscontro microbiologico antecedente alle alterazioni radiografiche sono state evidenziate lesioni ossee in 7 casi su 7 (100%) e polmonari in 6 casi su 7 (86%); i pazienti di peso alla nascita inferiore a 1500 grammi con lesioni evidenziabili prima della diagnosi microbiologica hanno mostrato lesioni ossee in 8 casi su 8 (100%) e polmonari in 6 casi su 8 (75%).

### SOPRAVVIVENZA E MORTALITÀ

LA MORTALITÀ IN CORSO DI SEPSI DA CANDIDA È DEL 35%, sono infatti sopravvissuti 17 casi. I pazienti del primo periodo di studio hanno presentato un rischio di mortalità 3 volte superiore a quello mostrato dai pazienti del secondo periodo.

Dei pazienti deceduti 8 su 9 erano affetti da *C. albicans*, in 2 casi vi era una coinfezione con *C. tropicalis* e *C. glabrata* e l'ultimo caso fatale era dovuto a *C. glabrata*. Tutti i pazienti deceduti erano VLBW o ELBW.

Il 55% dei pazienti è deceduto nonostante la tempestiva identificazione del micete alle indagini microbiologiche mentre il 45% dei decessi ha mostrato lesioni radiologiche prima e contestualmente alle indagini di laboratorio.

Confrontando la frequenza delle lesioni presenti nei pazienti deceduti e in quelli sopravvissuti è stato rilevato un aumento della frequenza delle lesioni polmonari nei pazienti deceduti, dal 26% al 67%; si è riscontrato inoltre un aumento della frequenza delle lesioni ossee nei pazienti deceduti rispetto ai pazienti sopravvissuti, pari al 9%.

Più frequentemente i pazienti deceduti hanno presentato lesioni multifocali come lesioni ossee e polmonari nel 67% dei casi.

Le lesioni ossee e polmonari sono state correlate ad una sopravvivenza media di circa 23 giorni (range 3–61 giorni).

Le lesioni encefaliche presentano un decorso rapidamente fatale con sopravvivenza media di circa 8 giorni (range 0–16 giorni).





Tutto su **i** La sepsi da Candida in Terapia Intensiva Neonatale: a volte la radiologia gioca d'anticipo

## Le infezioni fungine rappresentano un problema importante nelle TIN e sono causa di morbidità e mortalità. La diagnostica per immagini permette di giocare 'd'anticipo'.

### → Conclusioni

**N**EGLI ULTIMI ANNI LE INFEZIONI FUNGINE SONO diventate un problema sempre più rilevante nelle TIN ed una importante causa di morbidità e mortalità in pazienti immunodepressi a rischio di infezioni opportunistiche.

La diagnostica per immagini rappresenta un valido strumento che aiuta il neonatologo a 'giocare d'anticipo' nella diagnosi. Le lesioni riscontrabili al babygramma sono principalmente lesioni scheletriche e polmonari e quelle valutabili all'ecografia sono lesioni epatiche, renali ed encefaliche.

Le lesioni scheletriche e polmonari si sono rivelate le più frequenti nel periodo di osservazione e più comuni nei pretermine e di peso alla nascita inferiore a 1500 grammi.

Il patogeno più virulento è stato *C. albicans*. Fra i neonati VLBW ed ELBW 8 pazienti su 22 hanno mostrato lesioni ossee e polmonari prima della diagnosi microbiologica, 3 pazienti su 22 inoltre hanno mostrato lesioni contemporanee al riscontro del patogeno alle tecniche colturali.

Le lesioni correlate a prognosi infausta sono quelle polmonari e nei pazienti deceduti sono più frequenti le lesioni multifocali ■

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

### Bibliografia

1. Smith PB, Steinbach WJ, Benjamin DK Jr. Invasive Candida infections in the neonate Drug Resistance updates 2005; 8:147-62.
2. Cahan H, Deville JG. Outcomes of neonatal candidiasis: the impact of delayed initiation of antifungal therapy. Int J Pediatr 2011;1-6.
3. Bliss JM, Wong AY, Bhak G, et al. Candida virulence properties and adverse clinical outcomes in neonatal candidiasis J Pediatr 2012;161:441-7.
4. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. Candida krusei, a multidrug-resistant opportunistic fungal pathogen: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK antifungal surveillance program, 2001 to 2005. J Clin Microbiol 2008;46:515-21.
5. Rowen JL, Rench MA, Kozinetz CA, Adams JM, Baker CJ. Endotracheal colonization with Candida enhances risk of systemic candidiasis in very low birth weight neonates. J Pediatr 1994;124:789-94.
6. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unite patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 319-24.
7. Makhoul IR, Kassis I, Smolkin T, Tamir A, Sujv P. Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis: further characterization. Pediatrics 2001;107:61-6.
8. Faranoff AA, Korones SB, Wright LL, et al. A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infection in VLBW infants National Institute of Child Health Human Development Neonatal Research Network. N Engl J Med 1994;330:1007-113.
9. Friedman S, Richardson SE, Jacobs SE, O'Brien K. Systemic Candida infection in extremely low birth weight infants: short term morbidity and long term neurodevelopmental outcome. Pediatr Infect Dis J 2000;19:499-504.
10. Manzoni P, Pedicino R, Stolfi I, et al. Criteri per una corretta diagnosi delle infezioni fungine sistemiche neonatali in TIN: i suggerimenti della Task Force per le infezioni fungine neonatali del GSIN. Ped Med Chir 2004;26:89-96.
11. Buff SJ, McLelland R, Gallis HA, Matthay R, Putman CE. Candida albicans pneumonia: radiographic appearance. Am J Roentgenol 1982;138:645-8.
12. Kassner EG, Kauffman SL, Yoon JJ, Semiglia M, Kozinn PJ, Goldberg PL. Pulmonary candidiasis in infants: clinical, radiologic and pathologic features. Am J Roentgenol 1981;137:707-16.
13. Zeng X, Zhang G. Imaging pulmonary infectious diseases in immunocompromised patients. Radiol Infect Dis 2014;1:37-41.
14. Gamaletsou MN, Kontoyiannis DP, Sipsas NV, et al. Candida osteomyelitis: analysis of 207 pediatric and adult case (1970-2011). Clin Infect Dis 2012;55:1338-51.
15. Grunebaum M, Ziv N, Kaplinsky C, Kornreich L, Horev G, Mor C. Liver candidiasis The various sonographic patterns in the immunocompromised child. Pediatr Radiol 1991;21:497-500.
16. Bozynski ME, Naglie RA, Russel EJ. Real-time ultrasonographic surveillance in the detection of CNS involvement in systemic Candida Infection. Pediatr Radiol 1986; 16:235-7.