

Λοιμώξεις Νεογέννητου από Εντεροϊούς

Δημήτρης Α. Καφετζής
Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής ΕΚΠΑ

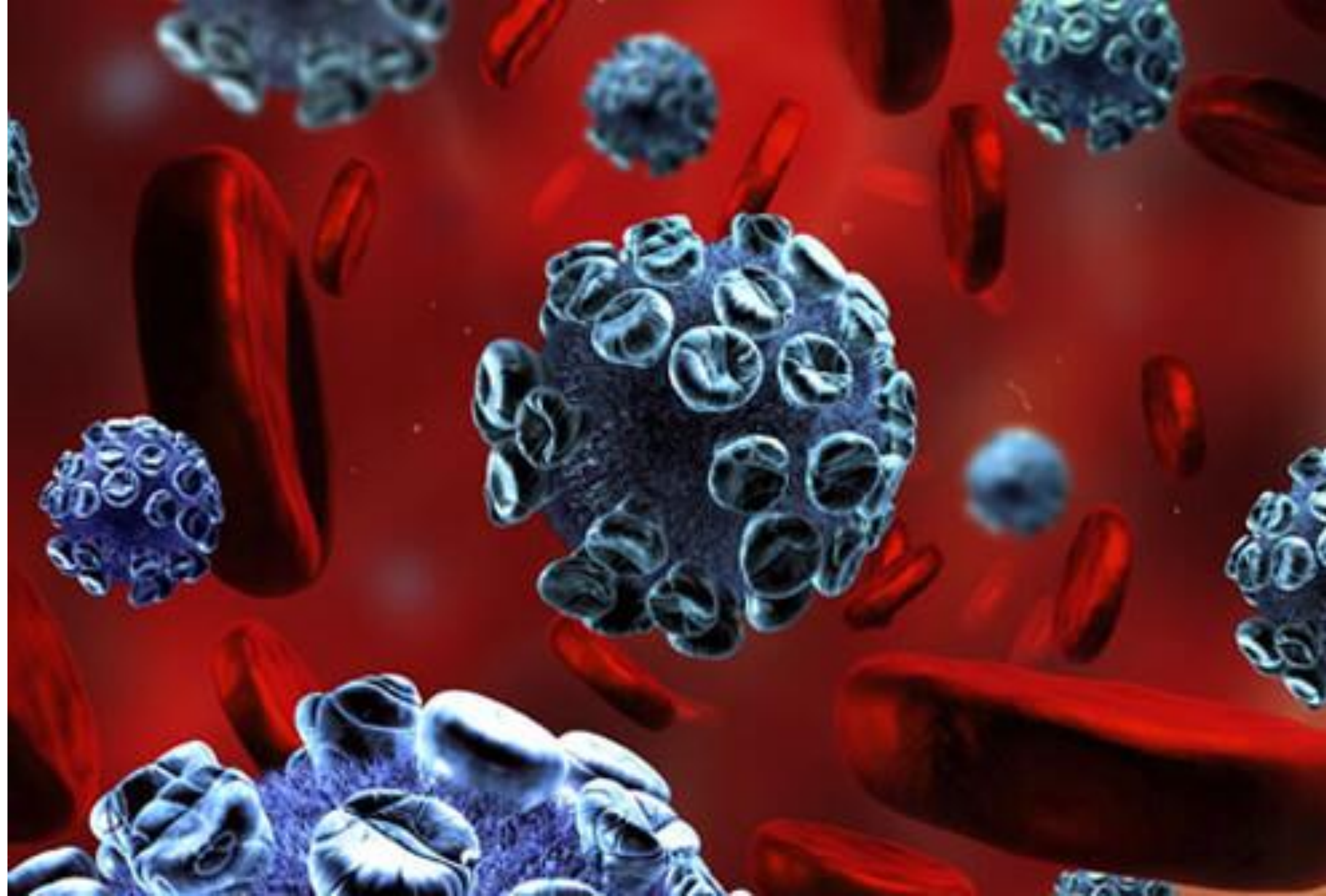
Εντεροϊοί

- Το γένος των ανθρώπινων εντεροϊών αποτελεί μέλος της οικογένειας των Picornaviridae (μικρών RNA ιών)
- Περιλαμβάνουν τους ιούς polio, coxsackie, echo και τους εντεροϊούς (EVs)
- Κάθε ομάδα περιλαμβάνει διάφορους οροτύπους
- Όλοι αντλούν την αντιγονικότητά τους από την καψική πρωτεΐνη που περιβάλλει το κεντρικό RNA

Κατάταξη Εντεροϊών

Έχουν αναγνωρισθεί >100 ορότυποι (International Committee on Taxonomy of Viruses classification), ωστόσο, μικρός αριθμός προκαλεί τις περισσότερες επιδημίες

- **Ανθρώπειοι εντεροϊοί τύπου A** (20 ορότυποι): coxsackie A τύποι 2-8, 10, 12, 14, 16 και εντεροϊοί τύποι 71, 76, 89-92, 114, 119-121
- **Ανθρώπειοι εντεροϊοί τύπου B** (61 ορότυποι): coxsackie A τύπος 9, coxsackie B τύποι 1-6; Echo-ιοί τύποι 1-7, 9, 11-21, 24-27, 29-33; και εντεροϊοί τύποι 69, 73-76, 77-88, 93, 97, 98, 100, 101, 106, και 107
- **Ανθρώπειοι εντεροϊοί τύπου C** (16 ορότυποι): coxsackie A τύποι 1, 11, 13, 15, 17, 19-22, και 24. Εντεροϊοί τύποι 95, 96, 99, 102, 104, 105, 109, 116 και 118 και οι ιοί-
polio τύποι 1-3 που έχουν καταταχθεί σ' αυτή την ομάδα
- **Ανθρώπειοι εντεροϊοί τύπου D**: εντεροϊοί τύποι 68, 70, 94, και 111



Ανθρώπιοι Εντεροϊοί προκαλούν:

- Λοιμώξεις ενδημικές ή επιδημικές (ήπια αιμορραγική επιπεφυκίτιδα)
- Συνήθως παροδικές, συχνά υποκλινικές λοιμώξεις
- Ποικιλία συνδρόμων: *εξανθηματικός πυρετός, εντερίτιδα, εγκεφαλίτιδα, άσηπτη μηνιγγίτιδα, μυοκαρδίτιδα και λοιμώξεις του αναπνευστικού*
- Δερματικά νοσήματα: συχνότερα οι coxsackie, echo και ο EV 71
- Έχει περιγραφεί συσχέτιση μεταξύ εντεροϊικού RNA και συνδρόμου χρόνιας κόπωσης

Επιδημιολογία και συχνότητα στις ΗΠΑ

- Οι εντεροϊοί ευθύνονται για ≈ 50 εκατομμύρια λοιμώξεις/έτος
- 30,000-50,000 εισαγωγές στα νοσοκομεία/έτος (<1% των λοιμώξεων οδηγούν σε συμπτωτική νόσηση, κυρίως άσηπτη μηνιγγίτιδα)
- 2014 = από μέσα Αυγούστου έως 15/1/2015 επιδημία εντεροϊού 68 (γνωστό ως D68)
- Προσβλήθηκαν 1,153 άτομα από 49 πολιτείες
- 2015 = 0 περιπτώσεις και Ιούνιος 2016 = μόνο 4

Ο εντεροϊός 71 ενδημεί στις ΗΠΑ

- Μεταφορά
 - Κόπρανα-στόμα
 - Σταγονίδια
 - Επαφή με υγρό blister
- Ο ιός ζει στα κόπρανα >2 μήνες από έναρξη συμπτωμάτων
- Χρόνος επώασης: 3-5 ημέρες
- Θεραπεία: συμπτωματική
- Πρόληψη: Το καλλίτερο μέσο η καλή υγιεινή, πλύσιμο χειρών επί 15” και καλό στέγνωμα

Ο Εντεροϊός 71

Μπορεί να προκαλέσει:

- Εξάνθημα, νόσος ΧΠΣ, αιμορραγική επιπεφυκίτιδα
- Διάρροια
- Κοινό κρυολόγημα
- Μυοκαρδίτιδα
- Νόσο σαν παραλυτική πολιομυελίτιδα 10 – 30 ώρες από έναρξη συμπτωμάτων
- Εγκεφαλίτιδα, προσβολή προμήκους, μηνιγγίτιδα 1-3 μέρες από εμφάνιση του πυρετού, Guillain-Barré,
- Πνευμονικό οίδημα και αιμορραγία ταχείας - κακής εξέλιξης

Pinkeye









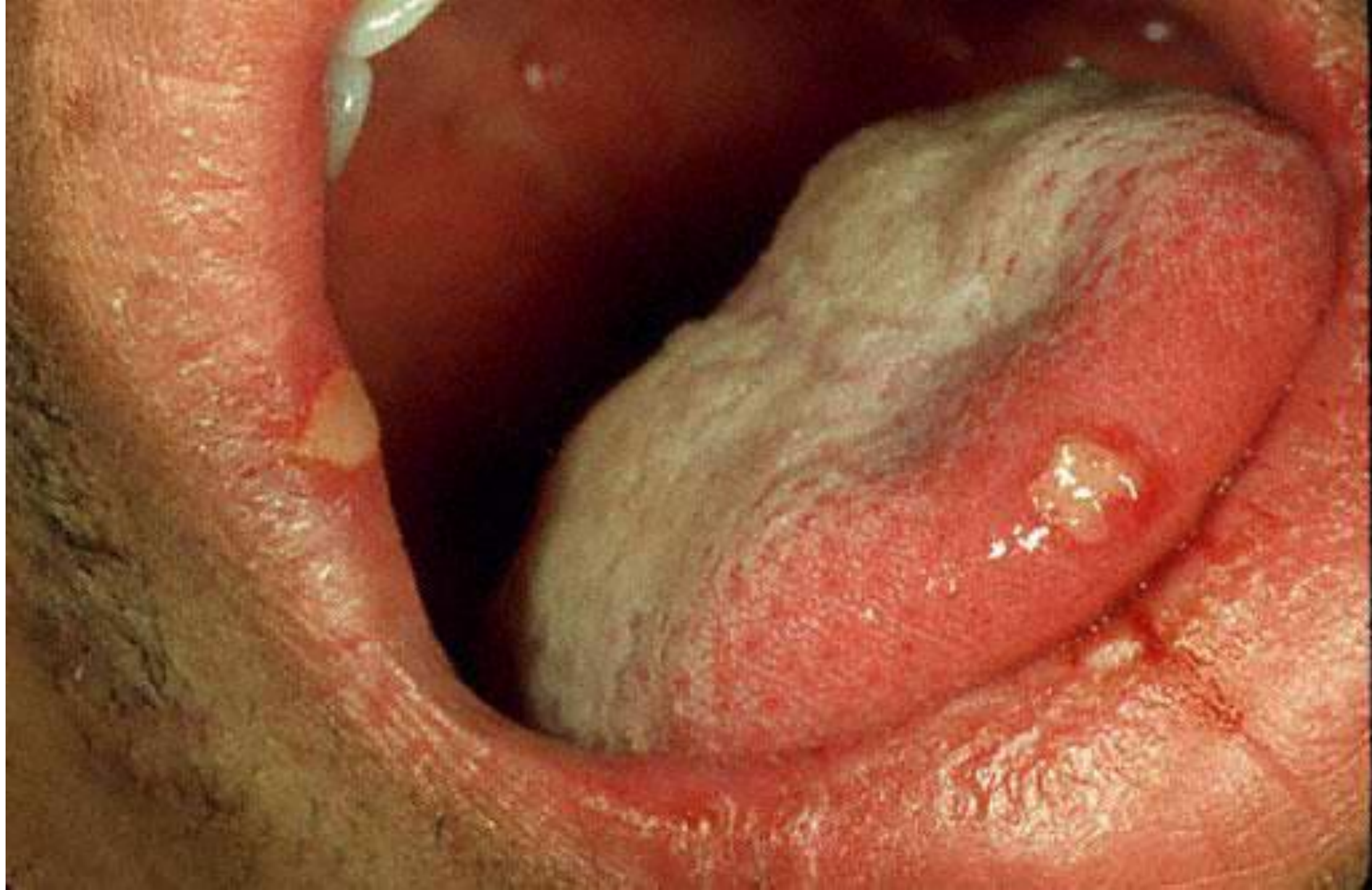
Erosions on the base of the tongue.



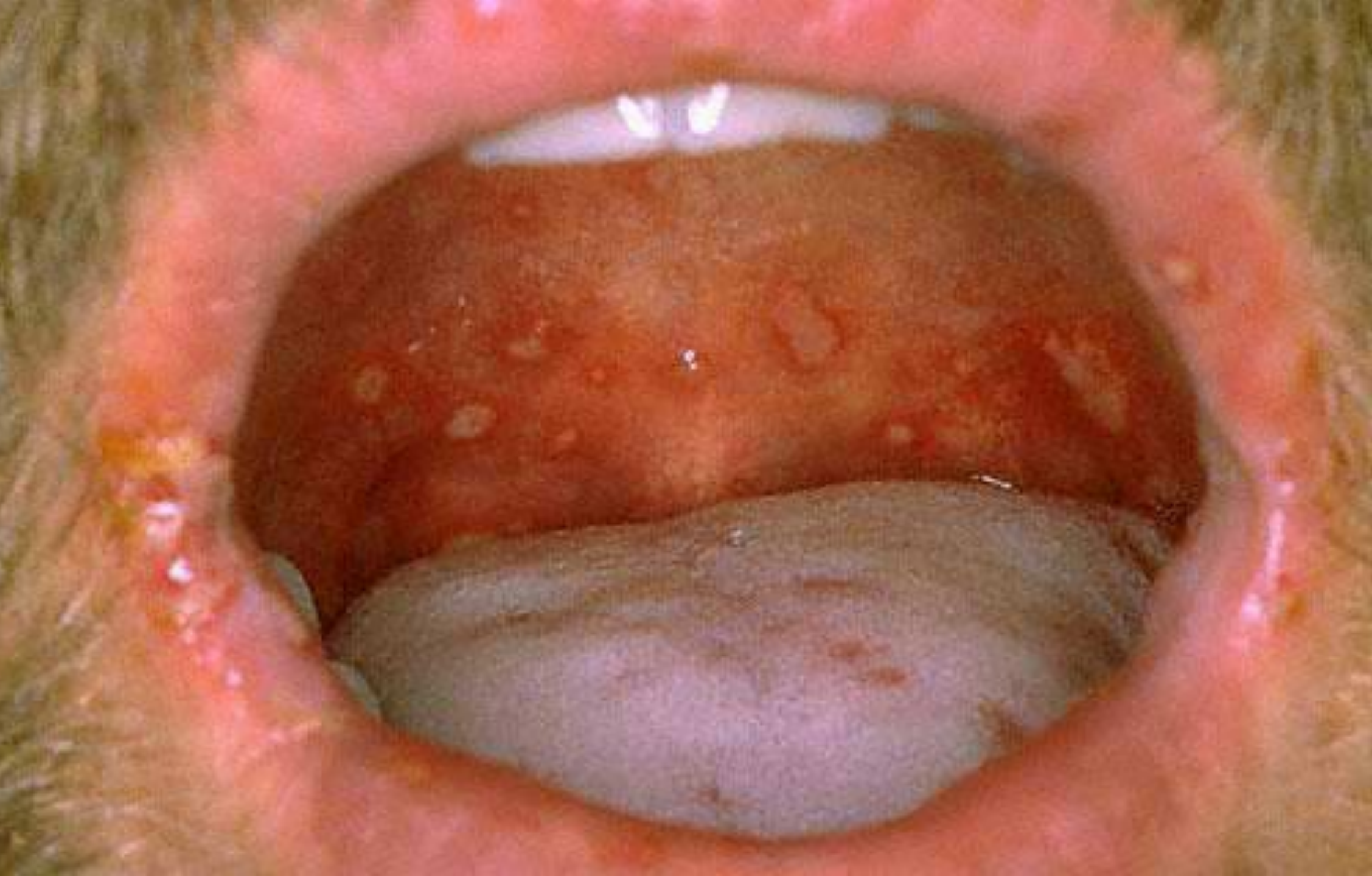
A red halo surrounds several vesicles on the finger flexures and palms



Small linear vesicle on the thumb











Λοιμώξεις νεογεννήτων από εντεροϊούς

- Το νεογέννητο : Ευάλωτο
- Ιδιαίτερα ευάλωτο: Σοβαρή ή θανατηφόρο λοίμωξη τις πρώτες 2 εβδομάδες ζωής που σχετίζεται με
 - οξεία λοίμωξη της μητέρας
 - πρόωρο τοκετό
 - άρρεν φύλο
 - απουσία μητρικών αντισωμάτων κατά του υπεύθυνου οροτύπου



Μετάδοση νεογνικής ΕΝ λοίμωξης

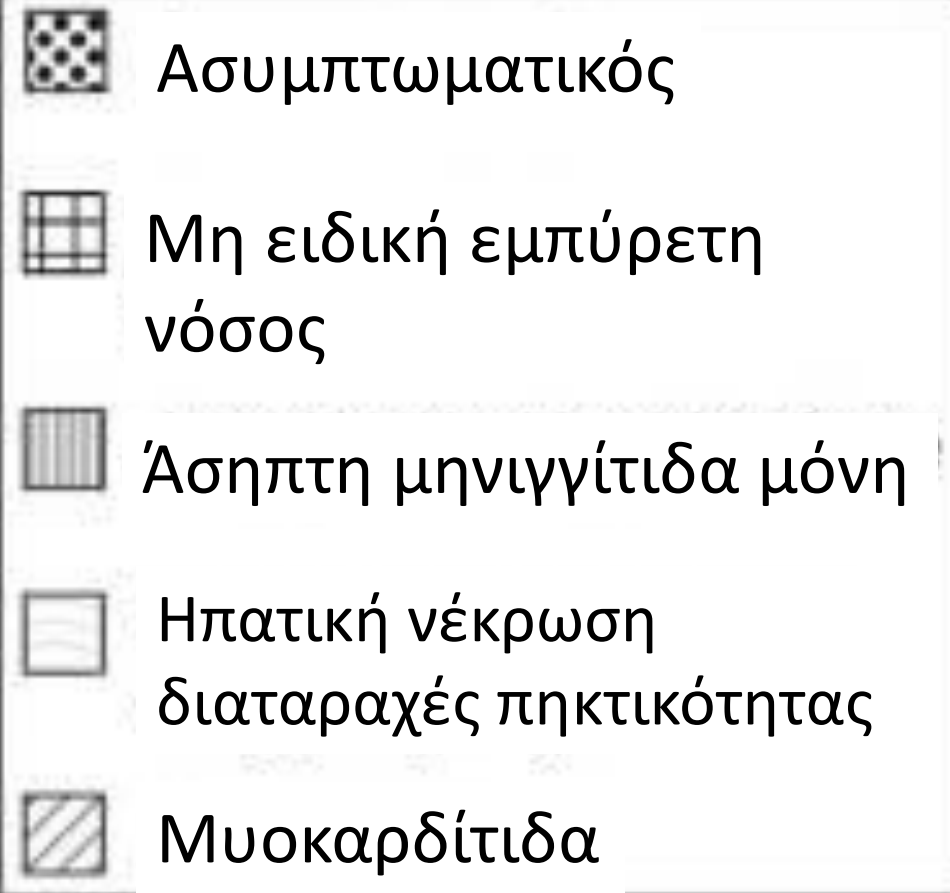
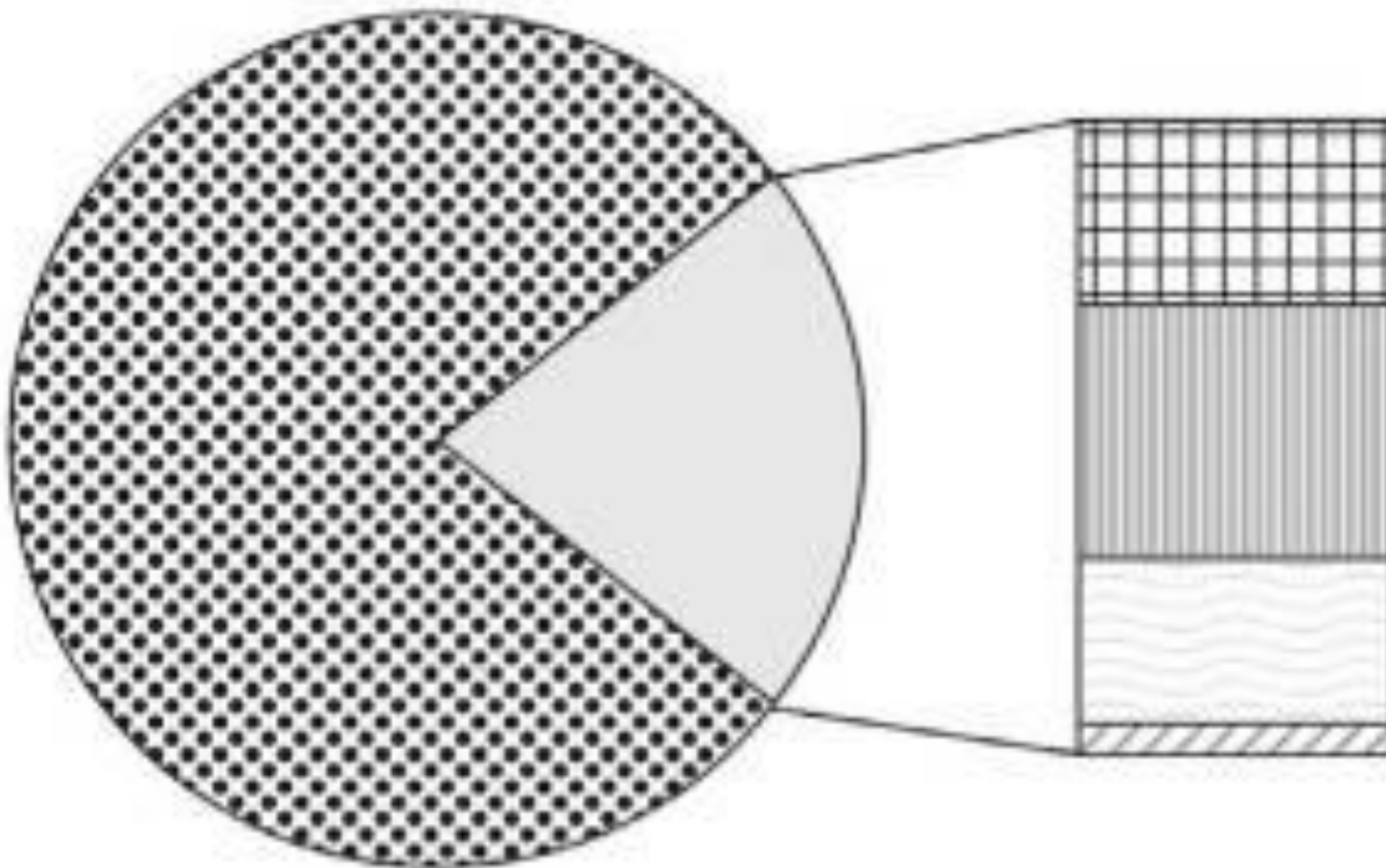
- Κάθετα από την πάσχουσα μητέρα
 - Διαπλακουντιακά: 11% με 22% των σοβαρών ΕΝ λοιμώξεων
 - Η έναρξη της νόσου εντός των πρώτων δύο ημερών ζωής
 - Ο ιός απομονώνεται από το αμνιακό υγρό ή το ομφάλιο αίμα
 - Κατά τον τοκετό: Ο επικρατών τρόπος μετάδοσης σοβαρών ΕΝ λοιμώξεων
 - Επαφή με το αίμα της μητέρας ή στοιχεία των κοπράνων ή κολπικών και υγρών της μήτρας (63% σοβαρών λοιμώξεων νεογέννητου από echo ιούς)
- Από περιβαλλοντική ή νοσοκομειακή μετάδοση μετά τη γέννηση
 - Διαπιστώθηκε σε ανασκόπηση βιβλιογραφίας από 16 τμήματα και 206 νεογέννητα ότι οδηγεί σε λιγότερο σοβαρές λοιμώξεις

Επιδημιολογία νεογνικής EV λοίμωξης

Συχνές στη νεογνική περίοδο

- Rochester, NY: νεογέννητα θετικά για EV=12.8% (λαιμό ή/και κόπρανα) περίοδος Ιούνιος – Οκτώβριος
- 79% των λοιμώξεων ασυμπτωματικές
- 21%: λήθαργος και πυρετός (όλα νοσηλεύθηκαν)
 - Συχνότητα νοσηλείας για EV λοίμωξη: 7/1000 γεννήσεις ζώντων νεογεννήτων
 - Συχνότερη η EV από σύνολο GBS + HS + CMV
 - 47%- 63% των εισαγωγών σε ΜΕΝ για σηψαιμία είναι EV λοίμωξη
- Σε θερμά κλίματα το 64-73% των λοιμώξεων παρατηρούνται μεταξύ Μαΐου και Σεπτεμβρίου
- Ο νεογνολόγος οφείλει ιδιαίτερη προσοχή κατά τις περιόδους αυτές

Σχετική συχνότητα νεογνικών ΕΝ συνδρόμων



Κλινική εικόνα νεογνικής ΕΝ λοίμωξης

- Από ασυμπτωματική έως απειλούσα τη ζωή νόσος
- Συνήθη συμπτώματα: Πυρετός, ευερεθιστότητα, λήθαργος, ανορεξία, εξάνθημα
- Συνήθως ήπια νόσος
- **Σοβαρή θα παρουσιάσει το νεογέννητο που προσβάλλεται στις 2 πρώτες εβδομάδες ζωής**
- Σοβαρή νόσος: σήψη, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, μυοκαρδίτιδα, πνευμονία, ηπατίτιδα και διαταραχές πηκτικότητας
 - Υψηλά ποσοστά θνητότητας και σοβαρές μακροχρόνιες επιπλοκές στους επιζήσαντες

Κλινικές εκδηλώσεις νεογνικής ΕV λοίμωξης ανάλογες του στελέχους

- Όλα τα ΕV στελέχη προκαλούν μη διακριτές κλινικές εκδηλώσεις
- Πλην:
 - Polio-ιών: προκαλούν χαρακτηριστική εγκάρσια μυελίτιδα
 - Coxsackie-ιός group B: συνήθως εμπλέκεται στις ΕV μυοκαρδίτιδες
 - Echo-ιός ορότυπος 11 και coxsackie-ιός group B ευθύνονται για μεγάλη μερίδα σοβαρών νεογνικών λοιμώξεων

Παράγοντες κινδύνου για σοβαρή λοίμωξη από εντεροϊούς

Παράγων κινδύνου	OR (95% CI) ⁺	P
Πρωρότητα	6.6 (1.5–29)	0.012
Νόσηση μητέρας	6.0 (1.2–29)	0.027
Έναρξη εντός 1 ^{ης} εβδομάδας ζωής	49 (8.4–290)	0.001
Αύξηση αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων**	6.8 (1.1–27)	0.006
Χαμηλή αιμοσφαιρίνη***	29 (5.2–160)	0.001
<u>Άλλοι παράγοντες</u>	- Πολυοργανική νόσος - Θετική αιμοκαλλιέργεια ιού - Σοβαρή ηπατίτιδα - Προσβολή από ειδικούς οροτύπους (group B coxsackie και echo-ιός 11)	

* For hepatic necrosis and coagulopathy versus febrile illness or aseptic meningitis. Data from reference

** Φλεγμονή, *** Αιμορραγία

Μη ειδική εμπύρετη νόσος νεογεννήτου

- Μελέτη 58 βρεφών <30 ημερών, προσκόμιση για εμπύρετο
 - Καλλιέργεια αίματος ή/και ΕΝΥ, 47% ΕΝΥ ως μοναδικό παθογόνο
- Μελέτη 110 εισαγωγών
 - ΕΝΥ στο 63% των βρεφών <3 μηνών (καλοκαίρι και φθινόπωρο)
- Πυρετός, ευερεθιστότητα, άρνηση για λήψη τροφής, βήχας, λήθαργος και εξάνθημα πανομοιότυπα με βακτηριακών λοιμώξεων
- **Αποτέλεσμα: το 94% των ΕΝΥ-θετικών ασθενών έλαβε θεραπεία με αντιβιοτικά και το 97% νοσηλεύθηκε σε μονάδα**

Λοίμωξη ΚΝΣ

- ΕΝ μηνιγγίτιδα και μηνιγγοεγκεφαλίτιδα: σχετικά συχνό κλινικό σύνδρομο με καλή πρόγνωση όταν εκδηλώνεται μόνο του
 - Σημαντική θνητότητα αν συνοδεύεται από πολυσυστηματική νόσο (πνευμονία, μυοκαρδίτιδα)
- Διάγνωση :
 - Απομόνωση του ΕΝ από το ΕΝΥ
 - ΕΝΥ: Πλειοκύττωση, καλλιέργεια για βακτήρια (-), συγχρόνως απομόνωση του ΕΝ από άλλο σημείο

Η ΕV μηνιγγίτιδα νωρίς στη ζωή οδηγεί σε νευρο-αναπτυξιακές επιπλοκές?

- Μελέτη 1. Συνέκρινε 19 βρέφη 1-64 μηνών με ΕV λοίμωξη του ΚΝΣ με ταιριαστούς μάρτυρες και μέση ηλικία τα 5 έτη κατά την εκτίμηση
 - Μέσο IQ στατιστικά χαμηλότερο από μαρτύρων (97 έναντι 115 αντίστοιχα) σε 13 παιδιά που νόσησαν τον 1ο χρόνο ζωής
 - Ωστόσο, ο βαθμός ευφυίας ήταν στα φυσιολογικά πλαίσια (κλινική σημασία της διαφοράς αμφισβητήσιμη)
- Μελέτη 2. Συνέκρινε 9 παιδιά με ΕV μηνιγγίτιδα με ταιριαστούς μάρτυρες
 - Μέσο IQ σε μέση ηλικία 45 μηνών χωρίς διαφορές (κλίμακα Stanford-Binet Intelligence Scale ή κλίμακα Bayley Infant Development)
- Μελέτη 3. Συνέκρινε 33 επιβιώσαντες νεογνικής ΕV μηνιγγίτιδας με 31 δίδυμα αδέλφια
 - Κανένα από τα επιβιώσαντα παρουσίασε επιπλοκές ή υστέρησε έναντι του δίδυμου αδελφού

Σοβαρή νεογνική νόσηση: ΗΝΘ

- Συνήθως επί πολυοργανικής συμμετοχής (ΚΝΣ, ήπαρ, μυοκάρδιο, πνεύμονες, πάγκρεας, επινεφρίδια)
 - Θάνατος από καρδιαγγειακή καταπληξία ή/και αιμορραγία
- Κριτήρια ορισμού EV ηπατικής νέκρωσης και θρομβοπάθειας:
 - Τρανσαμινάσες > τριπλάσια φ.τ.,
 - Αριθμός θρομβοκυττάρων $<100 \times 10^9/L$,
 - Χρόνος προθρομβίνης >διπλασίου μαρτύρων ή
 - Απόδειξη ηπατικής νέκρωσης ή εκτεταμένη αιμορραγία κατά τη βιοψία
- Οι περισσότερες ΗΝΘ: την 1^η εβδομάδα ζωής (νωρίτερα από άλλα)
 - Στην 1η εξέταση: κλινικά ευρήματα μη ειδικά
 - Συνήθη: ίκτερος, λήθαργος, άρνηση τροφής, πυρετός, κακή κυκλοφορία, ενδοκράνια ή πνευμονική αιμορραγία.
 - Θνητότητα 24-31%, (μεγαλύτερη επί ικτέρου και συνύπαρξης μυοκαρδίτιδας)

Σοβαρή νεογνική νόσηση: μυοκαρδίτιδα

- Η ΕΝ μυοκαρδίτιδα προσδίδει στο βρέφος δυσμενή πρόγνωση (71-100% θνητότητα)
 1. Ταχεία εξέλιξη 2-17 ημέρες
 2. Διφασική πορεία 8-14 ημέρες
 3. Εξελικτική νόσος 2-28 ημέρες

Παθογένεση

- Οι EVs αντέχουν στο γαστρικό pH και επιβιώνουν σε θερμοκρασία δωματίου για πολλές ημέρες
 - επιτρέποντας αποτελεσματική κοπρο-στοματική μετάδοση
- Η παθογένεση πραγματοποιείται με την είσοδο του ιού δια μέσου του στοματικού ή αναπνευστικού επιθηλίου
- Ακολουθεί πολλαπλασιασμός στον λεμφικό ιστό και μετάδοση δια του αίματος προκαλώντας πολλαπλές κλινικές εκδηλώσεις
- Χρόνος επώασης: 2 έως 10 ημέρες

Παθοφυσιολογία

- Παραγωγή ειδικής για τον ορότυπο ανοσοσφαιρίνης M (IgM) που ανιχνεύεται σε 1 εβδομάδα από τη λοίμωξη
- Οι IgM εξουδετερώνουν και περιορίζουν τον ιό ανιχνεύονται επί 6 μήνες από ανάρρωση
- Η ανάλογη IgG ανιχνεύεται για 1-2 έτη
- Οι περισσότερες λοιμώξεις από εντεροϊούς καταλείπουν μόνιμη ανοσία ειδική για τον ορότυπο, αλλά και διασταυρούμενη

Θνητότητα

- Πρωτογενείς περιπτώσεις: υψηλότερη των δευτερογενών επιδημιών σε νεογνικές μονάδες
- Λοιμώξεις εντός 1^{ης} εβδομάδος ζωής (κάθετη μετάδοση): υψηλότερο δείκτη θνητότητας
- Βρέφος που προσλαμβάνει τον ΕV από νοσούσα μητέρα βρίσκεται σε ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης

Γιατί το βρέφος που προσλαμβάνει τον ΕΝ από την νοσούσα μητέρα βρίσκεται σε ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης;

- Η στενή επαφή με μολυσμένες εκκρίσεις
 - Το υψηλό μέγεθος ιικού ενοφθαλμήματος
 - Η μητρική και διαπλακουντιακή ιαιμία
 - Η έλλειψη κυκλοφορίας διαπλακουντιακών αντισωμάτων
 - Η ανωριμότητα του αμυντικού συστήματος του νεογεννήτου
- ...όλα συμβάλλουν στην ιδιαίτερη ευπάθεια του νεογεννήτου που γεννιέται από πάσχουσα μητέρα

Διάγνωση

Βρέφη με λοίμωξη φέρουν μεγάλο φορτίο ιών στους βλεννογόνους

- Καλλιέργεια του ιού: από αναπνευστικά επιχρίσματα, κόπρανα, αίμα, ΕΝΥ, ούρα, ασκитικό υγρό, δείγματα βιοψίας ή νεκροψίας
- PCR πιο ευαίσθητη από την καλλιέργεια (75%), πολύ ειδική και ταχεία (RNA σταθερότερο του ζωντανού ιού)
- Ορολογικές μέθοδοι όχι αξιόπιστες για διάγνωση (αριθμός οροτύπων απαγορευτικός)
- Ορθή και έγκαιρη διάγνωση οδηγεί σε
 - Διακοπή αντιβιοτικών
 - Πρόγνωση πορείας και επιπλοκών

Θεραπεία νεογνικών ΕΝ λοιμώξεων

- **Ανοσοσφαιρίνες**: έχουν δοκιμαστεί, δεν έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα
- **Pleconaril**: Νέο φάρμακο - α) αναστέλλει τη σύνδεση του ιού με τους κυτταροϋποδοχείς του ξενιστή και β) αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό του, εμποδίζοντας την απέκδυση του ιού (viral uncoating)
 - Ευρεία και ισχυρή αντι-ΕΝ δράση,
 - ΡΟ: εξαιρετική βιοδιαθεσιμότητα καλά ανεκτό
 - Κλινικές μελέτες: όφελος σε παιδιά και ενήλικες με μηνιγγίτιδα και πνευμονία
 - Μελέτες σε νεογνήνητα: ενθαρρυντικά αποτελέσματα στη σήψη
 - Υπό εξέλιξη: Πολυκεντρική, συγκριτική με εικονικό φάρμακο, τυχαίας κατανομής μελέτη σε νεογνήνητα με σοβαρή ηπατίτιδα, διαταραχές της πήξης ή/και μυοκαρδίτιδα
 - Μελέτες κινητικής: Περιορισμένες για τα νεογνήνητα

Άλλα μέσα αντιμετώπισης

- Pyridyl imidazolidinone: Νέα κλάση καψιδικών δεσμευτών, αναστέλλει τον EV 71 ^[1]
- Εμβόλια υπό ανάπτυξη :
 - Αδρανοποιημένο εντεροϊικό εμβόλιο
 - Διδύναμο αδρανοποιημένο ολοκυτταρικό κατά EV 71 και coxsackie A 16

Λοιμώξεις εμβρύου από εντεροϊούς

- Οι ΕV δεν πιστεύεται ότι περνούν τον πλακούντα
- Ορισμένες μελέτες συνέδεσαν τους ιούς coxsackie και echo με αποβολές, νευρο-αναπτυξιακές διαταραχές, μυοκαρδίτιδες και φλοιώδη νέκρωση εγκεφάλου
- Μία μελέτη συνέδεσε την παρουσία ιών coxsackie κατά το 3^ο τρίμηνο με αναπνευστική ανεπάρκεια και γενικευμένη ψυχοσωματική διαταραχή

Συμπεράσματα

- Οι εντεροϊοί είναι σημαντικά παθογόνα κατά τη νεογνική περίοδο και ευθύνονται για μεγάλο αριθμό εμπύρετων επεισοδίων που χρήζουν νοσοκομειακής νοσηλείας, ιδιαίτερα τους ζεστούς μήνες
- Οι κλινικές εκδηλώσεις κυμαίνονται από ασυμπτωματικά σύνδρομα έως ασυνήθη αλλά απειλητικά για τη ζωή νοσήματα (ΗΝ-ΔΠ και μυοκαρδίτιδα)
- Η PCR είναι το πιο αξιόπιστο, εύκολο και σχετικά οικονομικό διαγνωστικό μέσο
- Η αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου για σοβαρή λοίμωξη από τον νεογνολόγο συμβάλει σε καλλίτερη αντιμετώπιση του πάσχοντος βρέφους