

I POSTER DEGLI SPECIALIZZANDI

INCREMENTO DELLE INFEZIONI PEDIATRICHE DA STREPTOCOCCO DI GRUPPO A E COMPLICANZE TROMBOTICHE: STUDIO RETROSPETTIVO E CASE SERIES DI TROMBOSI DEI SENI VENOSI CEREBRALI

Enrico Perre¹, Matteo Ferrari¹, Emanuele Filice², Giacomo Stera², Rosa Francavilla², Chiara Ghizzi³

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna*

²*UO Pediatria, Ospedale Maggiore "Carlo Alberto Pizzardi", Bologna*

³*Dipartimento Materno Infantile, AUSL Bologna*

Indirizzo per corrispondenza: enricoperre@gmail.com

INTRODUZIONE

L'inverno del 2022 ha visto un significativo aumento delle infezioni da malattia invasiva da streptococco di gruppo A (iGAS) nei pazienti pediatrici in Europa, come segnalato dall'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) e da numerosi report nazionali, inclusi quelli italiani. Presso l'Ospedale Maggiore di Bologna abbiamo osservato un aumento delle diagnosi di infezioni da streptococco β -emolitico di gruppo A (SBEGA), da "classiche" faringotonsilliti a complicanze gravi come la trombosi dei seni venosi cerebrali (CVST), una rara ma seria complicanza legata *in primis* all'otite media acuta e alla mastoidite in età pediatrica, spesso correlata all'infezione streptococcica. La diagnosi di CVST può essere complessa a causa della variabilità del quadro clinico, ma è cruciale per garantire una gestione ottimale.

METODI

Abbiamo condotto uno studio retrospettivo su quattro pazienti pediatrici ricoverati tra novembre 2022 e marzo 2023 presso l'Ospedale Maggiore di Bologna. L'obiettivo era confrontare i dati clinici e terapeutici con la letteratura scientifica riguardante la gestione della CVST associata a infezioni da *Streptococcus pyogenes*. Abbiamo anche valutato l'incidenza delle infezioni da SBEGA nei pazienti pediatrici afferenti al Pronto Soccorso (PS) dello stesso ospedale, nel periodo tra settembre 2019 e maggio 2023 per concretizzare l'evidenza di aumentata incidenza delle infezioni non solo all'interno della nostra realtà ospedaliera, ma anche di tutti i paesi interessati dal fenomeno in atto. La diagnosi di infezioni da SBEGA è stata effettuata attraverso criteri clinici, conferme tramite test rapido e colture microbiologiche di sangue o tessuti biologici.

RISULTATI

I pazienti studiati, in rapporto maschi femmine 1:1, avevano un'età compresa tra 11 mesi e 8 anni, con una media di 3,7 anni. Tre pazienti non avevano patologie pregresse, mentre uno presentava un'anamnesi patologica remota di cefalea tensiva. Al momento dell'ingresso in PS una bambina aveva da poco terminato un ciclo di terapia antibiotica con amoxicillina per otite e un altro stava effettuando la medesima terapia da circa 3 giorni.

All'ingresso, tutti i pazienti presentavano segni di setticemia, come febbre e astenia, associati a sintomi di infezione otogena (otorrea mono/bilaterale in tre casi e otalgia nel quarto caso). In aggiunta, sono stati riscontrati isolatamente nausea/vomito, sonnolenza, dolore addominale e cotalgia. Gli esami ematici iniziali mostravano leucocitosi neutrofila (media: 25.700/mm³; percentuale media di neutrofili: 73,5% \pm 35%) e indici infiammatori elevati (PCR media: 21,5 \pm 5,7 mg/dl, PCT media: 16,8 \pm 27,4 ng/ml). In due casi, le emocolture risultavano positive per *Streptococcus pyogenes*, mentre in un terzo caso sono stati rilevati elevati titoli anticorpali contro lo streptococco attraverso la misurazione di anticorpi anti-streptolisina O e anti-DNAsi-B streptococcica (rispettivamente 1.783 U/l e 853 U/ml) a distanza di alcune settimane dall'evento.

La TC e l'angio-TC eseguite in urgenza hanno rivelato in tutti i pazienti otomastoidite con trombosi del seno sigmoideo omolaterale, con coinvolgimento del seno cavernoso in un caso (*Figura 1A, B e C*).

Il trattamento instaurato ha incluso antibiotici ad ampio spettro somministrati per via parenterale e anticoagulanti (eparina a basso peso molecolare).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a miringotomia e due hanno necessitato di un'otomastoidectomia, con esito di completa guarigione (Tabella I).

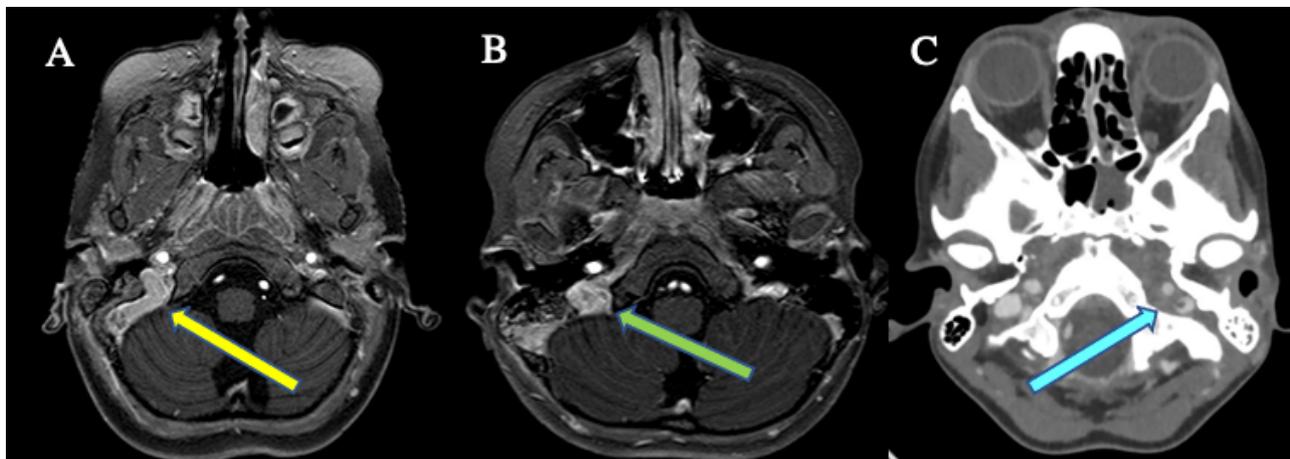


Figura 1. A: RM encefalo con mdc T1W: apprezzabile focale raccolta ascessuale a origine dalla mastoide di destra, estesa a impegnare l'alloggiamento del seno durale adiacente (freccia), quest'ultimo appare scollato e compresso. Nel contesto del seno stesso, al passaggio trasverso sigmoideo, si osservano focali aree di trombosi vasale. Apprezzabili fenomeni oto-mastoiditici, da ambo i lati, con prevalenza a destra. B: RM encefalo con mdc T1W: aspetti flogistici in sede otomastoidea associati a raccolta flogistica sub-periostale a livello del seno sigmoideo destro (freccia). C: Angio TC cerebrale: Parziale difetto di riempimento del seno cavernoso di sinistra e del passaggio venoso sigmoide/giugulare di sinistra (freccia), di significato trombotico. Impegno flogistico della mastoide di sinistra.

INTERVENTO E OUTCOME	M-8 ANNI	M-11 MESI	F1-3 ANNI	F2-3 ANNI
Antibiotico terapia ad ampio spettro	cefalosporine + linezolid	cefalosporine + linezolid	cefalosporine + linezolid	cefalosporine + linezolid
Terapia anticoagulante con EBPM	SI	SI	SI	SI
Altre terapie	---	---	---	steroidi + acetazolamide
Miringotomia	SI	SI	SI	SI
Mastoidectomia	NO	SI	SI	NO
Regressione radiologica della trombosi dopo 1 mese	SI	SI	SI	NO
Screening trombofilico	Negativo	Seguito presso altro centro	Negativo	Non ancora eseguito

Tabella I.

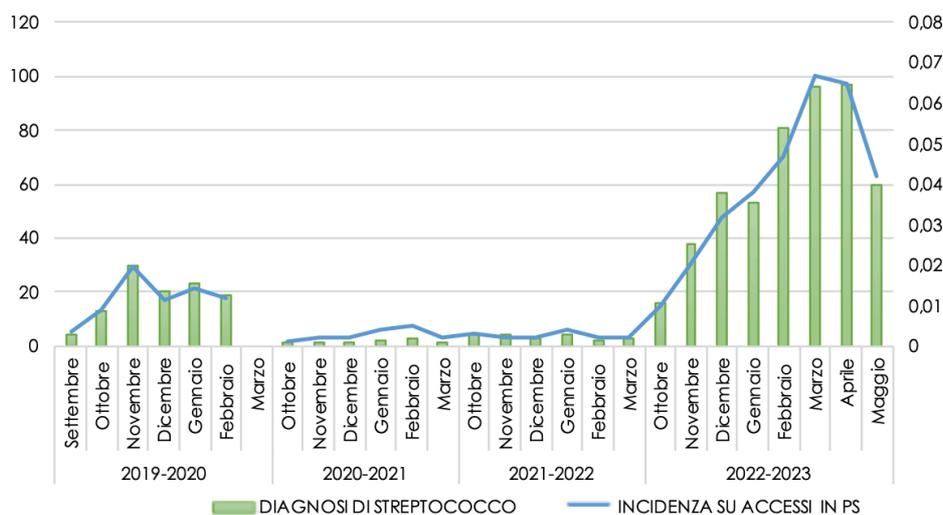


Figura 2. Andamento delle infezioni da *S. pyogenes* in PS pediatrico.

Nell'analisi retrospettiva degli accessi al PS pediatrico dell'Ospedale Maggiore tra settembre 2019 e maggio 2023, è stato registrato un incremento significativo delle infezioni da SBEGA sia in termini assoluti sia relativi agli accessi pediatrici totali (Figura 2).

DISCUSSIONE

Streptococcus pyogenes di gruppo A è un patogeno associato a infezioni che vanno dalle "classiche" faringotonsilliti a complicanze più gravi come la CVST. Durante l'inverno del 2022, in seguito all'aumento dell'incidenza delle infezioni da streptococco beta emolitico di gruppo B in tutta Europa, specialmente nei pazienti pediatrici con età inferiore a 10 anni, l'ECDC ha emesso un allarme a seguito del significativo incremento di casi iGAS, osservando una correlazione con un potenziale aumento di patogenicità o circolazione di ceppi virulenti. Alla luce del parallelismo con una riduzione delle misure di distanziamento sociale imposte durante la pandemia da Covid-19, è stato osservato un aumento delle infezioni a trasmissione respiratoria sia virali che batteriche. Sebbene l'ipotesi principale dell'aumento di incidenza di complicanze riguardi *in primis* la pregressa ridotta esposizione a patogeni durante la pandemia e la conseguente diminuzione dell'immunità collettiva, non si può escludere la possibile comparsa di mutazioni dei ceppi batterici con una maggiore capacità virulenta.

Anche in Italia, nello stesso periodo, si è registrato un aumento delle infezioni iGAS, con casi gravi di setticemia e CVST. La contestuale carenza di farmaci essenziali comunicata dall'AIFA, tra cui l'amoxicillina, ha ulteriormente complicato la gestione di queste infezioni.

I bambini con CVST spesso presentano sintomi non

specifici come febbre persistente, cefalea e nausea, rendendo la diagnosi precoce una sfida. In questo studio, tutti i pazienti presentavano segni di setticemia, leucocitosi e infiammazione marcata. Due casi hanno mostrato positività alle emocolture per *Streptococcus pyogenes*, mentre un terzo paziente aveva un incremento degli anticorpi anti-streptolisina. La diagnosi tempestiva tramite *imaging* avanzato e l'integrazione di terapie antibiotiche e anticoagulanti sono cruciali per migliorare gli esiti clinici.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

- Cipolla L, Gianecini A, Poklepovich T, Etcheverry P, Rocca F, Prieto M. Genomic epidemiology of invasive Group A Streptococcus infections in Argentina, 2023: high prevalence of *emm1*-global and detection of *emm1* hypervirulent lineages. *Microbiol Spectr* 2025;13(1):e0131024. DOI: 10.1128/spectrum.01310-24.
- Johannesen TB, Munkstrup C, Edslev SM, et al. Increase in invasive group A streptococcal infections and emergence of novel, rapidly expanding sub-lineage of the virulent *Streptococcus pyogenes* M1 clone, Denmark, 2023. *Euro Surveill* 2023;28(26):2300291. DOI: 10.2807/1560-7917.E.S.2023.28.26.2300291.
- Rümke LW, Davies MA, Vestjens SMT, et al. Nationwide upsurge in invasive disease in the context of longitudinal surveillance of carriage and invasive *Streptococcus pyogenes* 2009-2023, the Netherlands: a molecular epidemiological study. *J Clin Microbiol* 2024;62(10):e0076624. DOI: 10.1128/jcm.00766-24.

-
- Vieira A, Wan Y, Ryan Y, et al. Rapid expansion and international spread of M1_{UK} in the post-pandemic UK upsurge of *Streptococcus pyogenes*. *Nat Commun* 2024;15(1):3916. DOI: 10.1038/s41467-024-47929-7.
 - Vrenna G, Rossitto M, Agosta M, et al. First Evidence of *Streptococcus pyogenes* M1 UK Clone in Pediatric Invasive Infections in Italy by Molecular Surveillance. *Pediatr Infect Dis J* 2024;43(11):e421-e424. DOI: 10.1097/INF.0000000000004455.
-