

## LE MENINGOENCEFALITI VIRALI: 10 ANNI DI EXPERTISE DIAGNOSTICA

I. Banchini<sup>1</sup>, A. Liberatore<sup>1</sup>, A. Primavera<sup>1</sup>, A. Cantiani<sup>1</sup>, T. Ferniani<sup>1</sup>, A. Balboni<sup>1</sup>, E.C. Borgatti<sup>1</sup>, F. Lanna<sup>2</sup>, S. Venturoli<sup>2</sup>, G. Piccirilli<sup>2</sup>, E. Petrisli<sup>2</sup>, L. Gabrielli<sup>2</sup>, T. Lazzarotto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UO di Microbiologia, DIMEC, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Università di Bologna, Bologna;

<sup>2</sup>UO di Microbiologia, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna;

### INTRODUZIONE

Le infezioni del sistema nervoso centrale sono associate ad un elevato tasso di morbilità e una diagnosi precoce permette di ridurre la mortalità e i danni neurologici permanenti. Il nostro obiettivo è quello di valutare nei casi di sospetta meningoencefalite la positività riscontrata su liquor per: Herpes Simplex (HSV), Varicella Zoster (VZV), Enterovirus (EV), Citomegalovirus (CMV) e Herpesvirus Umano 6 (HHV-6) in relazione alle caratteristiche del paziente. E' stata, inoltre, indagata la correlazione tra il carico virale fornito dalla real-time PCR singleplex ed i cicli soglia (Ct) del test molecolare multiparametrico.

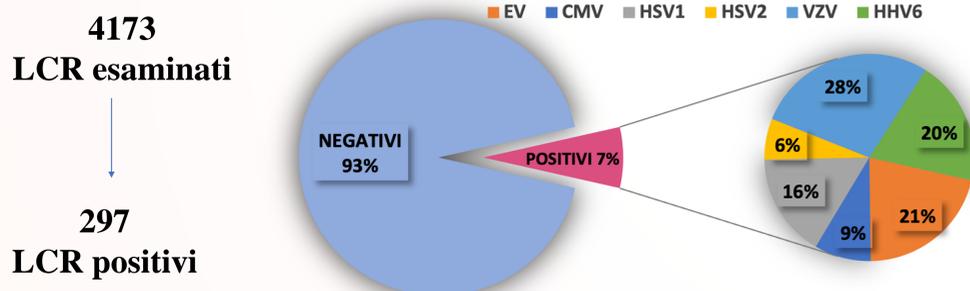
### METODI

Sono stati valutati retrospettivamente i risultati ottenuti sui campioni di liquor pervenuti negli ultimi 10 anni presso la UO di Microbiologia del Policlinico Sant'Orsola. Dal 2012 al 2017 l'estrazione degli acidi nucleici è stata effettuata sullo strumento QIASymphony SP (Qiagen) e l'amplificazione utilizzando i kit ELITE MGB® (ELITechGroup, Italia). Dal 2018 al 2022 l'estrazione e l'amplificazione sono state eseguite utilizzando i kit ELITEInGenius SP 200 e ELITE MGB® (ELITechGroup, Italia) sullo strumento ELITEInGenius®. Sui residui di liquor congelati a -80°C da meno di 5 anni è stato effettuato il test molecolare multiparametrico QIAstat-Dx® meningitis/encephalitis Panel (Qiagen).

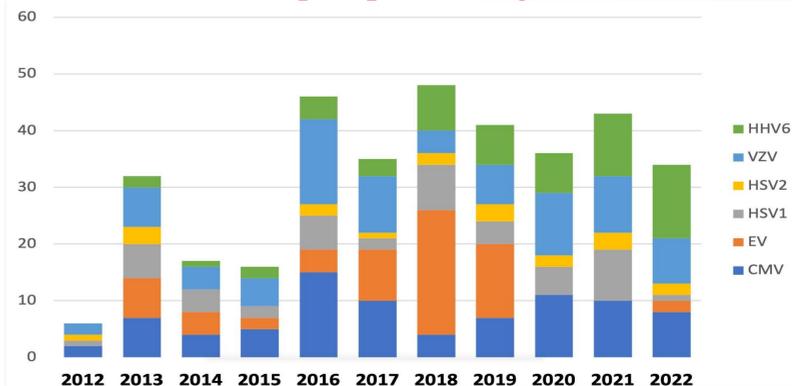
### RISULTATI

Da gennaio 2012 a dicembre 2022 sono stati esaminati 4173 liquor ed un risultato di positività per virus è stato osservato in 297 campioni (7%). In particolare, 83 (28%) liquor sono risultati positivi per VZV, 63 (21%) per EV, 58 (20%) per HHV-6, 48 (16%) per HSV-1, 26 (9%) per CMV e 19 (6%) per HSV-2. La distribuzione negli anni evidenzia l'assenza di campioni positivi per EV negli anni 2020-2021.

#### Liquor positivi alla ricerca del genoma virale



#### Distribuzione dei liquor positivi negli anni 2012-2022

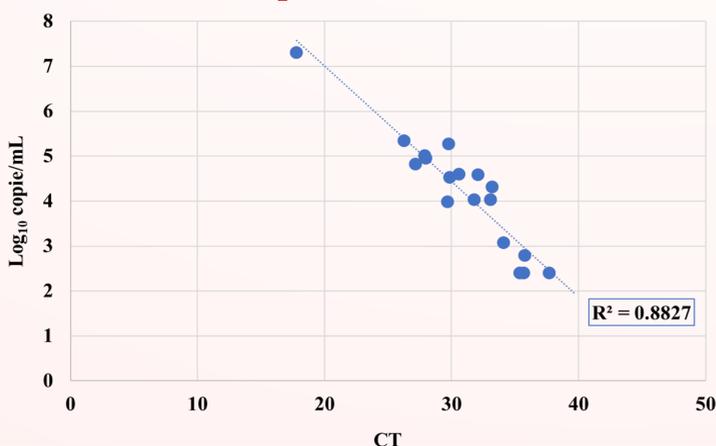


Considerando i 58 LCR positivi per HHV6, in 26 è stata diagnosticata un'integrazione (carico virale ematico  $\geq 6$  Log<sub>10</sub> copie/ml e bulbo pilifero positivo), in 26 una latenza (carico virale ematico e liquorale:  $< 3,2$  Log<sub>10</sub> copie/ml; ) e in 6 neonati una meningoencefalite associata ad infezione acuta. I reali campioni HHV-6 positivi da considerare sono 6 su 4173 (0.14%). Una meningoencefalite virale è stata, quindi, riscontrata nel 6% dei pazienti (245/4173).

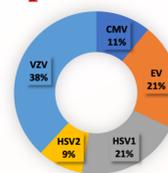
Dividendo per fasce d'età, nei pazienti pediatrici (<18 anni) le meningoencefaliti sono causate da EV in 18 casi (55%) e da VZV in 2 (6%), mentre nei pazienti adulti VZV è risultato positivo in 81 LCR (38%) e EV in 45 (21%). In relazione allo stato immunologico si osserva che le meningoencefaliti da CMV si osservano solo nei pazienti immunodepressi, dove rappresentano il 65% dei casi totali.

I risultati preliminari su 29 liquor analizzati con una metodica molecolare multiparametrica e confrontati con i risultati ottenuti dalla singleplex-PCR hanno evidenziato una buona correlazione tra i valori di Ct e il carico virale ( $R^2=0,8827$ ).

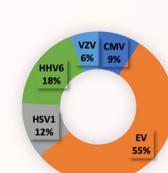
#### Correlazione tra qPCR e valori di Ct QIAstat-DX



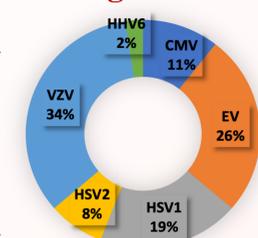
#### 212 pazienti adulti



#### 33 Pazienti pediatrici



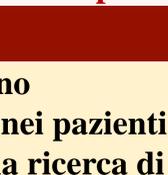
#### 245 casi di meningoencefalite



#### 205 Immunocompetenti



#### 40 Immunodepressi



### CONCLUSIONI

Nei pazienti pediatrici le meningoencefaliti sono principalmente causate da EV (55%), mentre nei pazienti adulti da VZV (38%). Un risultato positivo alla ricerca di HHV-6 su LCR è da interpretare con cautela. Il valore dei Ct fornito dai pannelli molecolari multiparametrici ha una buona correlazione con il carico virale della PCR quantitativa e potrebbe essere di ausilio nell'interpretazione dei risultati.