

# Bambini a rischio di infezione verticale da HIV

## Accertamenti e interventi nell'anno 2006

RICCARDO DAVANZO<sup>1</sup>, JENNY BUA<sup>2</sup>, MARCO RABUSIN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, <sup>2</sup>Emato-oncologia, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

*Certo: un problema non corrente, sempre meno pediatrico nel Nord del mondo, dove la trasmissione verticale è quasi perfettamente controllabile, sempre più pediatrico nel Sud del mondo (ma anche nell'Europa dell'Est), dove le strategie di prevenzione a basso costo si confrontano. Un problema generale da conoscere, e anche un problema che fa pensare. L'aggiornamento è molto puntuale.*

### I FIGLI DI DONNE HIV POSITIVE: PIÙ NUMEROSI, PIÙ SANI

Negli ultimi anni si è assistito in Italia a un aumento dei nati figli di donne HIV solo in parte giustificato da motivi di ordine sociodemografico come l'aumento della popolazione extracomunitaria di recente immigrazione. Forse più importanti ancora sono altri fattori di ordine medico-assistenziale, fra cui il miglioramento della prognosi nella madre e il quasi azzeramento del rischio per il nascituro.

È ormai noto infatti con sicurezza che la maternità non altera il decorso dell'infezione da HIV, né in termini di velocità di progressione ad AIDS, né di rischio di infezioni opportunistiche, né tantomeno di variazione della mortalità<sup>1-4</sup>.

Inoltre, il rischio di trasmissione materno-infantile (TMI) dell'infezione da HIV negli ultimi 15 anni si è progressivamente ridotto di dieci volte, passando da circa il 36%, rischio "storico" in assenza di interventi preventivi (*Figura 1*), al 3% circa<sup>5</sup> (*Figura 2*). Quando poi vengano messe in atto tutte o gran parte delle efficaci procedure preventive suggerite<sup>6,7</sup> (vedi elenco della *Tabella 1*), ci si può attendere che la TMI scenda addirittura attorno all'1%<sup>8,9</sup> o anche meno. I dati italiani sono in linea, segna-

### MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION OF HIV-1 INFECTION. 2006 UPDATE (*Medico e Bambino* 2006;25:32-37)

#### Key words

Human lymphocytes virus type 1, Mother to child transmission, Laboratory tests, Antiretroviral therapy

#### Summary

*In the last decade more children have been born from HIV-1 positive mothers because of a decreased risk of transmission due to a series of effective preventive measures, such as perinatal antiretroviral treatment, elective cesarean section, no breastfeeding. HIV DNA PCR is the most useful laboratory test in order to clarify the infective status of the child. Three consecutive negative tests at birth, at 4-7 weeks and 8-16 weeks of age allow to reasonably exclude infection in the child. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumoniae* and guidelines for immunisation are also discussed.*

lando una riduzione della TMI dal 20%, prima dell'istituzione delle strategie preventive integrate, all'attuale 2%<sup>10</sup>.

Attualmente nascono in Italia circa 400 bambini all'anno figli di madre sieropositiva, per un totale di 7000 bambini segnalati dal registro italiano per l'HIV pediatrico; il 20% dell'intera coorte ha contratto l'infezione, in particolare negli anni precedenti l'istituzione delle strategie preventive per la TMI<sup>10</sup>. Dalla stessa fonte risulta che nel corso degli anni vi è stata una riduzione delle donne HIV positive con fattori di rischio "storici" (tossicodipendenza, prostituzione), mentre si è verificato un aumento di madri che hanno contratto l'infezio-

ne per via eterosessuale senza appartenere a gruppi a rischio o senza provenire da aree endemiche<sup>10</sup>.

Numerosi sono i fattori che influenzano la trasmissione verticale del virus e in particolare le modalità del parto, l'età gestazionale, alcune caratteristiche genetiche del neonato legate all'assenza di recettori specifici per il virus, l'espressione sulle cellule di particolari antigeni di istocompatibilità, le modalità di allattamento, le condizioni cliniche materne, un basso livello di CD4 (< 400/mm<sup>3</sup>) indicante uno stato di immunodepressione severa, la compresenza di altre malattie a trasmissione sessuale e infine l'entità della viremia materna<sup>11</sup>.

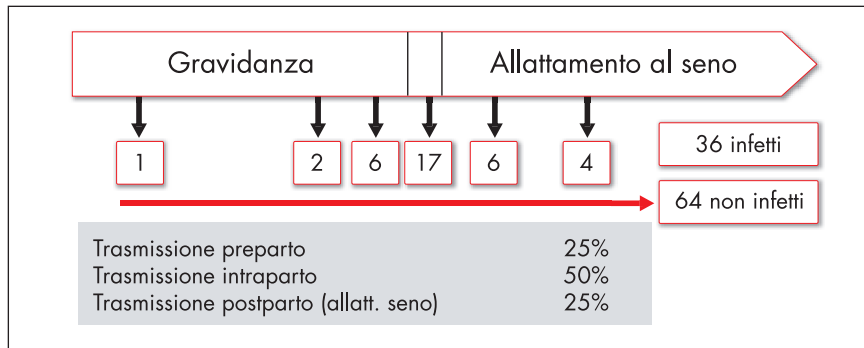


Figura 1. Momento della trasmissione materno-infantile dell'infezione da HIV in assenza di interventi preventivi. Coorte ipotetica di 100 bambini.

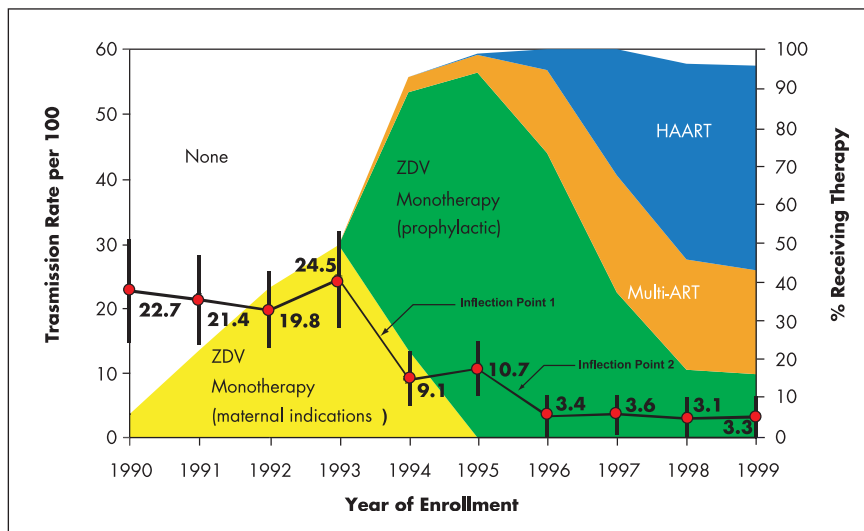


Figura 2. Correlazione fra terapia materna antiretrovirale e tasso di trasmissione materno-infantile dell'HIV secondo Women and Infants Transmission Study (WITS) degli USA, nel decennio 1990-1999.

L'elenco degli interventi preventivi contenuti nella *Tabella 1* ne è la diretta conseguenza. Fra questi non è compresa la supplementazione di vitamina A, fattore che sembrerebbe potenziare l'effetto barriera delle mucose materne, in quanto le evidenze scientifiche non sono al momento conclusive<sup>12</sup>.

#### UN'ATTENZIONE PARTICOLARE ALLE MODALITÀ DEL PARTO

Ogni procedura collegata alla nascita, che favorisca il contatto del bambino con la carica virale materna a livello delle mucose del canale del parto, rappresenta un fattore di rischio per la TMI. Per tale motivo viene raccomandato di:

- non ricorrere a procedure invasive quali rexi, monitoraggio fetale dello scalpo, episiotomia, forcipe;
- evitare che un eventuale PROM superi le 4 h, in quanto implicherebbe un raddoppio del rischio di trasmissione<sup>13</sup>;
- effettuare un parto mediante TC da programmare idealmente a 38 settimane; è noto infatti come il TC elettivo, ma non quello d'urgenza, sia capace di ridurre del 50% la TMI<sup>14</sup>.

#### CARICA VIRALE MATERNA E TMI

È stata documentata una correlazione positiva fra rischio di trasmissione dell'HIV dalla madre al bambino e carica virale materna, espressa in copie/ml

di plasma dell'HIV RNA. Bisogna tuttavia rilevare come non ci sia un valore soglia di carica virale al di sotto del quale non si verifichi la trasmissione. Una review di 7 studi prospettici europei e americani ha infatti identificato 44 casi di TMI dell'HIV-1 fra 1202 donne con carica virale attorno al parto < 1000 copie/ml. In questo gruppo con bassa carica virale il tasso di trasmissione era del 9,8% per le donne non trattate e dell'1% per le donne sottoposte a terapia antiretrovirale<sup>9</sup>. Per tale motivo è ancora aperto il dibattito scientifico se il TC sia eventualmente evitabile quando la carica dell'HIV-1 RNA materno sia bassa, ossia inferiore alle 1000 copie/ml.

#### TEST VIROLOGICI NEL BAMBINO

Esistono in pratica tre test utili per chiarirne lo stato infettivo<sup>15-18</sup>.

1. HIV-1 DNA PCR. Questo è il gold standard dei test. Identifica il DNA virale nelle cellule mononucleate del sangue periferico. È positivo negli infetti nel 38% nelle prime 48 ore di vita, nel 93% a 2 settimane e nel 96% a 1 mese di vita. La sua sensibilità è invece minore per il sottotipo non-B dell'HIV, che peraltro si riscontra in Africa Occidentale. All'ottima sensibilità accoppia una specificità a un mese di vita, pari al 99%. La positività del test va per prudenza e controllo di qualità riverificata prima di trarre conclusioni definitive.
2. HIV-1 RNA. Questo test identifica l'RNA virale del plasma mediante la tecnica della PCR oppure mediante amplificazione degli acidi nucleici (bDNA;NASBA). Serve per quantificare il virus ai fini di predire l'evoluzione della malattia e per valutare la risposta alla terapia antiretrovirale. La sensibilità varia fra il 90% e il 100% a 2-3 mesi di vita. Il test che dosa l'RNA ha rispetto al test che rileva il DNA il vantaggio di essere maggiormente sensibile per il sottotipo non-B dell'HIV.
3. Anticorpi anti-HIV. Il test solitamente impiegato è un ELISA. Se positivo, va confermato con la metodica Western Blot (WB) o con un test a immunofluorescenza indiretta (IIF). Al-

## Problemi non correnti

### INTERVENTI PREVENTIVI COMBINATI, APPROPRIATI PER RIDURRE LA TMI DELL'INFEZIONE DA HIV

#### 1. Interventi prenatali

- Terapia materna con 3 o più farmaci (HAART: highly active antiretroviral therapy)
- Bassa carica virale (idealmente < 1000 copie/ml di HIV RNA)

#### 2. Interventi al parto

- TC elettivo

#### 3. Interventi postparto

- Rapida pulizia del neonato dal sangue e dalle secrezioni materne
- ZDV al neonato
- Allattamento artificiale (il rischio connesso all'allattamento materno sarebbe maggiore nei primi 3 mesi di allattamento al seno)<sup>7</sup>

#### Tabella I

la nascita la ricerca degli anticorpi specifici è positiva in quanto dose quelli materni transplacentari; questi anticorpi persistono naturalmente anche sino a 15-18 mesi di vita e, pertanto, non sono utili per confermare la diagnosi di infezione da HIV nel bambino di età inferiore all'anno e mezzo. Gli anticorpi autonomamente prodotti dall'individuo infetto compaiono 6-12 settimane dopo l'infezione. Il test ha un'elevata sensibilità; risulta negativo negli infetti solo nei rari casi in cui vi sia ipogammaglobulinemia o nelle fasi terminali dell'AIDS.

Non si usano invece nella diagnostica laboratoristica dell'infezione da HIV pediatrica la ricerca dell'antigene p24, test di sensibilità bassa, né la coltura virale. Quest'ultima è costosa e disponibile solo in pochi laboratori, richiedendo peraltro ben 4 settimane prima di avere una risposta. È stata rimpiazzata dal test HIV-1 DNA PCR.

#### QUANDO UN FIGLIO DI DONNA HIV-1 POSITIVA PUÒ ESSERE DEFINITO INDENNE?

Possiamo ritenere che il figlio di una donna HIV positiva sia riuscito a sfuggire alla TMI quando, utilizzando i test sopra illustrati, il test HIV DNA PCR sia per 3 volte negativo alla nascita (prelievo sul neonato e non da sangue ombelicale a evitare falsi positivi), a 4-7 settimane e a 8-16 settimane.

Se allo scadere della 16<sup>a</sup> settimana di vita i test eseguiti risultano tutti negativi, vi è l'indicazione a verificare a 18 (-24) mesi lo stato di sierconversione (anticorpi anti-HIV-1) per escludere definitivamente l'infezione da HIV-1<sup>16</sup>. La maggior parte dei Centri italiani a questa età considera concluso il follow-up in relazione al rischio infettivo; peraltro, in considerazione della pregressa assunzione di farmaci antiretrovirali nelle prime sei settimane di vita del bambino, e durante la gravidanza da parte della madre, e della possibile tossicità a distanza, è consigliabile mantenere un follow-up clinico anche attraverso il pediatra di famiglia.

#### IL TRATTAMENTO ANTIRETROVIRALE

Questo è indicato in maniera differenziata nella madre e nel bambino e in quest'ultimo come profilassi o come terapia<sup>19</sup>.

##### 1. Per la madre

Nel 1994 uno studio randomizzato in doppio cieco, condotto dal *Pediatric AIDS Clinical Trials Group* (PACTG 076), documentava come un trattamento profilattico con zidovudina (ZDV) in tre fasi (in gravidanza a partire dalla 14<sup>o</sup>-34<sup>o</sup> settimana di gestazione alla dose di 100 mg x 5/die; al parto con 2 mg/kg ev seguiti da 1 mg/kg/h; al neonato per via orale per sei settimane) fosse in grado di ridurre la TMI di ben il 70% rispetto al placebo<sup>20</sup>. Tuttavia, attualmente, la monoterapia con ZDV,

pur essendo ancora paradossalmente costosa per molti Paesi a risorse limitate, non è già più lo standard di cura nelle nazioni ad alto reddito, soppiantata ormai anche in gravidanza da approcci terapeutici combinati con due, tre o più farmaci. In particolare è in auge attualmente la combinazione di 2 inibitori nucleotidici/sidici della trascrittasi inversa (NRTI) con un inibitore della proteasi (IP). Questa triplice farmacologica è una *highly active antiretroviral therapy* (HAART), molto efficace nel ridurre la TMI. La letteratura recente tuttavia mette in guardia sul fatto che la scelta clinica dell'HAART possa portare a un aumento delle resistenze ai farmaci antiretrovirali, con pregiudizio del trattamento successivo alla madre<sup>21</sup>. Inoltre uno studio recente segnala che l'utilizzo della HAART in gravidanza, particolarmente se avviata in fase precedente al concepimento, è associato a un aumentato rischio di prematurità grave e di mortalità neonatale<sup>22</sup>.

L'insorgenza di resistenze è già stata documentata anche per la nevirapina, attualmente impiegata solo nei Paesi a risorse limitate. La causa di questa sua caduta in disgrazia nei Paesi industrializzati è dipesa non solo dal fatto che la sua somministrazione alla donna al momento del parto e sul neonato non ha fornito alcuna protezione aggiuntiva rispetto alla ZDV<sup>23</sup>, ma anche perché le donne trattate con nevirapina, già nelle prime settimane dopo il parto, mostravano una percentuale rilevante (dal 15% al 32%) di resistenza agli inibitori non nucleotidici/sidici della trascrittasi inversa (NNRTI)<sup>24,25</sup>.

##### 2. Per il bambino

**Profilassi.** La profilassi con ZDV deve essere iniziata entro 8-12 h. Studi su animali fanno sospettare che, se si superano le 24-36 h, l'intervento risulta del tutto inefficace. Va continuata per 6 settimane alla dose orale di 2 mg/kg o a quella endovenosa (in caso di intolleranza alimentare) di 1,5 mg/kg in un numero di somministrazioni giornaliere variabili a seconda dell'età gestazionale e delle settimane di vita del neonato (*Tabella II*).

**Terapia.** In Europa (inclusa l'Italia) esiste attualmente il seguente orienta-

mento: 1) il trattamento poli-antiretrovirale è obbligatorio solo nei lattanti con stato di malattia C (AIDS conclamato) o B (sintomatologia moderata con manifestazioni ematologiche, candidiasi orale persistente, infezione batterica severa, diarrea cronica, infezione da CMV o da HSV o da toxoplasma) e/o in presenza di CD4 inferiori al 30-35% dei linfociti totali e/o con carica virale superiore al milione di copie/ml<sup>26</sup>; 2) l'avvio della terapia invece non è indicato nello stadio di malattia A, senza immunodepressione e con bassa carica virale.

Nel Nord America invece viene considerato utile e vantaggioso trattare con 3 farmaci antivirali anche quella percentuale oggi minoritaria (meno del 2% dei figli di donne sieropositive) di bambini d'età inferiore all'anno che si infettano (HIV-1 DNA PCR positivi), anche se sono asintomatici e indipendentemente dalla carica virale espressa in HIV-1 RNA.

Questo atteggiamento viene giustificato in relazione all'elevato rischio di progressione della malattia in questa fascia di età<sup>15</sup>.

#### EFFETTI COLLATERALI DEL TRATTAMENTO ANTIRETROVIRALE

In generale il trattamento antiretrovirale (sia mono-, che poli-)<sup>19</sup> delle donne HIV-1 positive non sembrava avere un outcome della gravidanza sfavorevole<sup>25</sup>, anche se il ricorso in gravidanza a uno schema terapeutico aggressivo come quello dell'HAART, particolarmente se avviato in fase preconcezionale, è associato a un aumentato rischio di grave prematurità<sup>22</sup>.

L'esposizione in utero alla ZDV e ai farmaci NRTI comunque è gravata da un certo grado di tossicità, che può manifestarsi nei primi 12-24 mesi di vita con:

- lattacidemia transitoria<sup>27,28</sup>;
- perdita del DNA mitocondriale sui leucociti del sangue periferico<sup>29</sup>;
- sindromi mitocondriali complesse (nello 0,5% circa), anche mortali, caratterizzate da encefalopatia, convulsioni non febbrili, ritardo dello sviluppo, cardiomiopatia, steatosi epatica, pancreatite<sup>30</sup>.
- anemia transitoria, motivo sufficiente per eseguire un controllo emocro-

mocitometrico alla nascita, a 1 e a 4 mesi.

Alla terapia antiretrovirale inoltre è stata imputata anche una possibile teratogenicità quantomeno nel caso di alcuni NRTI come l'efavirenz (segnalate nei primati esposti in utero possibili malformazioni del SNC come anencefalia e anoftalmia; riportato un caso di mielo-meningocele nell'uomo) o come la delavirdina (difetti cardiaci settali nei roditori).

Questi dati giustificano la prosecuzione del follow-up nel bambino esposto a infezione da HIV anche dopo la dimostrazione della non avvenuta trasmissione verticale.

#### PROFILASSI CONTRO LA PCP

La polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (precedentemente noto come *Pneumocystis carinii*) (PCP) è l'infezione opportunistica a maggior letalità (40-90%) del bambino ammalato di AIDS. La profilassi va tempestivamente iniziata a 4-6 settimane dal parto, in pratica al completamento della profilassi con ZDV e va continuata finché l'infezione da HIV sia stata ragionevolmente esclusa mediante test di laboratorio o per tutto il primo anno di vita nel caso il bambino risulti HIV positivo. Nel nostro Paese manca attualmente un accordo sull'opportunità che la profilassi sia estesa a tutti i bambini a rischio di infezione da HIV. Molti pediatri italiani infatti sono dell'avviso, diversamente dallo schema proposto dall'*American Academy of Pediatrics* (AAP), di riservare la PCP alla popolazione a rischio elevato, in pratica ai nati di madre non trattata o con carica virale elevata (spesso le due condizioni coincidono) o ai nati da parto vaginale (Tabella III).

#### LE VACCINAZIONI

Non vi è alcun motivo per controindicare l'immunoprofilassi attiva sia nei bambini esposti a infezione da HIV sia in quelli che hanno contratto l'infezione. Le uniche eccezioni sono rappresentate da:

#### PROFILASSI POST-NATALE CON ZDV\*

Età gestazionale	mg/kg/dose per os	mg/kg/dose ev	Età post-natale di somministrazione	Numero di dosi quotidiane
< 30 settimane	2	1.5	0-28 giorni	2
< 30 settimane	2	1.5	> 28 giorni di vita	3
30-34 settimane	2	1.5	0-14 giorni	2
30-34 settimane	2	1.5	> 14 giorni di vita	3
35-36 settimane e neonati a termine	2	1.5	Per tutte le 6 settimane	4

\*Il numero delle dosi quotidiane è minimo per i neonati maggiormente prematuri e viene aumentato con il ridursi del grado di maturità e con l'età cronologica post-natale, visto il ridursi dell'emivita del farmaco.

Tabella II

#### PROFILASSI PER PCP NEI FIGLI DI MADRE HIV+

Farmaco	Via	Posologia
Trimetoprim-sulfametossazolo	Orale	2x/die, 3x/settimana
Dapsone*	Orale	1x/die o 1x/settimana
Pentamidina	ev	Ogni 2-4 settimane
Atovoquone	Orale	1x/die

\*Se intolleranza al trimetoprim-sulfametossazolo

Tabella III

## Problemi non correnti

### Box 1 - STRATEGIE PREVENTIVE DELLA TRASMISSIONE VERTICALE DELL'INFEZIONE DA HIV NEI PAESI CON RISORSE LIMITATE

Sulle pagine elettroniche è disponibile la versione integrale dell'articolo ([www.medicoebambino.com](http://www.medicoebambino.com)).

Mentre l'infezione da HIV in età pediatrica diventa sempre meno frequente nei Paesi industrializzati grazie alle strategie di prevenzione della trasmissione verticale, il problema appare in costante crescita nei Paesi a risorse limitate. Nel 2003 si stima che 700.000 bambini hanno contratto l'HIV e di questi il 90% vivono in Africa. In contrasto, nello stesso anno sono meno di 1000 i bambini che si sono infettati per via verticale in Europa e Nord-America.

Le strategie preventive utilizzate nei Paesi del Nord del mondo non sono però sempre applicabili ai Paesi con risorse limitate. Infatti le realtà dei PVS dell'Africa sub-sahariana e dell'Asia sono spesso caratterizzate da inadeguato accesso alle cure prenatali, con nascite frequentemente non gestite da operatori sanitari, in cui il ricorso al taglio cesareo (TC) rappresenta una rarità e dove tutti i neonati sono allattati al seno almeno fino al sesto mese di vita e spesso oltre il primo anno di vita. Pertanto in queste realtà gli sforzi maggiori per prevenire la trasmissione verticale del virus si sono concentrati sull'utilizzo di farmaci antiretrovirali (ARV) somministrati in prossimità del parto e durante il travaglio.

**Utilizzo dei farmaci antiretrovirali.** L'ARV in profilassi in prossimità del parto può ridurre il rischio della trasmissione verticale di HIV di circa il 50% in una popolazione che allatta al seno dopo parto spontaneo con follow-up esteso a 18 mesi di vita; se la profilassi è estesa alle ultime 4 settimane di gravidanza, l'efficacia preventiva sale al 63%. Data l'estrema variabilità socio-economica e sanitaria dei Paesi a risorse limitate, gli aspetti pratici da prendere in considerazione nella scelta degli ARV per la prevenzione della trasmissione verticale sono numerosi: a) la disponibilità del test per HIV e di attività di counselling; b) la proporzione di donne che sono a conoscenza dello stato di sieropositività nelle varie fasi della gravidanza e il timing della diagnosi; c) la proporzione di donne che hanno accesso alle cure prenatali; d) la fase di gravidanza in cui avviene la prima visita prenatale, la frequenza e la qualità delle cure; e) la proporzione di nascite in presidi sanitari; f) l'accesso precoce a cure sanitarie dopo il parto se a domicilio; g) la disponibilità, l'accettabilità e la semplicità di somministrazione degli ARV; h) l'efficacia e la sicurezza dei diversi schemi terapeutici anche in relazione alla possibilità di compromettere opzioni terapeutiche future.

Le linee guida del WHO del 2004 prevedono diverse raccomandazioni terapeutiche di efficacia provata per diverse situazioni cliniche. Bisogna sottolineare come il regime di profilassi con un'unica somministrazione di nevirapina alla madre e al neonato sia la scelta più "cost-effective" nella realtà dei Paesi a risorse limitate. Tuttavia, tale regime è stato criticato per la possibile insorgenza di resistenze, critica che da una parte si basa su evidenze non ancora conclusive, e che dall'altra è sicuramente controbilanciata dalla semplicità e facilità di implementazione di tale regime nei Paesi a risorse limitate.

**Taglio cesareo.** Mentre il TC elettivo è una delle strategie preventive messe in atto in Paesi industrializzati, nei PVS è raramente attuabile su larga scala per i costi e i potenziali rischi (ad esempio mortalità intra-partum) correlati. Per tale motivo rimane sconsigliato in attesa di appropriati studi che ne valutino l'effetto benefico aggiuntivo ai regimi di terapia antiretrovirale "short-term" e che ne permettano una chiara valutazione costi/benefici.

**Disinfezione del canale del parto e profilassi della corioamnionite.** In condizioni di non allattamento al seno, la maggior parte dei nuovi nati si infetta durante il passaggio attraverso il canale vaginale durante il parto. È stata quindi proposta, come alternativa a basso costo del taglio cesareo, la disinfezione del canale vaginale con la clorexidina. Una recente revisione della *Cochrane* non mostra alcun suo beneficio nel ridurre la trasmissione di HIV. Altre evidenze recenti mostrano invece un suo possibile effetto nel ridurre la mortalità sia neonatale che materna ma non la trasmissione verticale di HIV. Da qui, la necessità di ulteriori RCT per la valutazione dell'efficacia della disinfezione del canale vaginale che per ora rimane pertanto non consigliabile.

Fra i fattori di rischio imputati nell'aumentare il rischio di trasmissione verticale di HIV è stata inoltre identificata la corioamnionite sub-clinica. È stato proposto un breve trattamento antibiotico empirico per prevenirla. A tale proposito era stato avviato un trial di fase III, interrotto perché l'analisi ad interim ha dimostrato la non efficacia dell'intervento.

**Allattamento al seno.** L'interruzione dell'allattamento al seno non è una strategia di prevenzione applicabile ai PVS dove il latte in formula non può costituire una valida e sicura alternativa. L'allattamento artificiale potrebbe infatti costituire una fonte diretta di infezioni, vista la scarsa disponibilità di acqua potabile. Al contrario i benefici del latte materno bilancerebbero notevolmente l'aumento del rischio di trasmissione verticale (ad esempio riduzione della mortalità infantile sia da infezioni respiratorie che gastrointestinali). Alcuni studi mostrano inoltre come l'introduzione precoce di acqua o succhi o altri alimenti (il cosiddetto "mixed feeding") sia responsabile di una trasmissione dell'infezione maggiore rispetto all'allattamento al seno esclusivo.

**Supplementazione di vitamina A.** Studi osservazionali in Africa sub-sahariana hanno mostrato come la deficienza di vitamina A sia associata a un aumentato rischio di trasmissione verticale di HIV. Da una recente metanalisi della *Cochrane* il potenziale ruolo benefico della supplementazione della vitamina A sembrerebbe essere smentito. Sebbene questi dati non siano favorevoli, ulteriori conferme sono necessarie, considerati il basso costo, la relativa facilità di implementazione in Paesi poveri e il possibile effetto benefico sulla mortalità materno-infantile della vitamina A.

- la vaccinazione antitubercolare (BCG) per il rischio di disseminazione;
- la vaccinazione antivaricella (ma può essere somministrata nei pazienti asintomatici e con CD4 > 25% dei linfociti totali);
- l'MMR, ma solo in caso di severa immunodepressione (rappresentata da una conta di CD4 < 15%).

In conclusione, viene prospettato nella *Figura 3* il piano di cure di un bambino esposto all'HIV-1, anche in base a quanto proposto dall'AAP<sup>16</sup>.

La nostra revisione ha riguardato le strategie di prevenzione della trasmissione verticale nei Paesi sviluppati. Il successo di queste strategie è molto lon-

tano dall'essere raggiunto nei Paesi in via di sviluppo (PVS) e tale divario rimane uno dei principali problemi di salute pubblica.

Nel *Box 1* viene riportata una sintesi delle problematiche relative alla prevenzione della trasmissione verticale dell'HIV nei Paesi con risorse economiche limitate. Una revisione più ap-

	Nascita	4 sett	6 sett	2 m	4 m	6 m
Anamnesi ed E.O.	X	X		X		X
Valutazione rischio di altre infezioni*	X					
ARV						
Emocromo e formula leucocitaria	X	X		X		
Test per HIV -1	1	2		3		
Avvio profilassi per PCP						

\*Sulla base della serologia e della clinica nella madre (HBV, HSV, HCV, CMV, Toxo, Sifilide, TBC)

**Figura 3.** Schema di assistenza dalla nascita ai 6 mesi di vita al bambino esposto all'HIV-1, secondo l'American Academy of Pediatrics e la Canadian Pediatric Society<sup>16</sup>.

profondita è riportata sulle pagine elettroniche della rivista ([www.medicoe-bambino.com](http://www.medicoe-bambino.com)).

#### Indirizzo per corrispondenza:

Riccardo Davanzo

e-mail: [davanzor@burlo.trieste.it](mailto:davanzor@burlo.trieste.it)

#### Bibliografia

- Alliegro MB, Dorrucchi M, Phillips AN, et al. Incidence and consequences of pregnancy in women with known duration of HIV infection. Italian Seroconversion Study Group. Arch Intern Med 1997;157(22):2585-90.
- Buskin SE, Diamond C, Hopkins SG. HIV-infected pregnant women and progression of HIV disease. Arch Intern Med 1998;158(11):1277-8.
- Weisser M, Rudin C, Bategay M, Pfluger D, Kully C, Egger M. Does pregnancy influence the course of HIV infection? Evidence from two large Swiss cohort studies. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovir 1998;17(5):404-10.
- Saada M, Le Chenadec J, Berrebi A, et al. Pregnancy and progression to AIDS: results of the FRENCH prospective cohorts. SEROGEST and SEROCO Study Groups. AIDS 2000;14(15):2355-60.
- European Collaborative Study. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of Highly Active Antiretroviral Therapy. Clin Infect Dis 2005;40:458-65.
- Brocklehurst P. Interventions for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.: CD000102. DOI: 10.1002/14651858.CD000102.
- Miotti PG, Taha TE, Kumwenda NI, et al. HIV transmission through breastfeeding. A Study from Malawi. JAMA 1999;282(8):744-79.
- Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, et al. Women and Infants' Transmission Study Group. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. J Acquir Immune Defic Syndr 2002;29(5):484-94.
- Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, et al. Perinatal transmission of HIV-1 by pregnant women with RNA virus load <1000 copies/ml. J Infect Dis 2001;183:539-45.
- Registro Italiano dell'HIV pediatrico. Atti della riunione annuale. Torino 2004.
- European Collaborative Study. Risk factor for

mother to child transmission of HIV. Lancet 1992; 339:1007-12.

12. Shey Wiysonge CU, Brocklehurst P, Sterne JAC. Vitamin A supplementation for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 2. Art. No.: CD003648. DOI:10.1002/14651858.CD003648.

13. Landesman SH, Kalish LA, Burns DN, et al. Obstetrical factors and the transmission of HIV-1 from mother to child. The Women and Infants Transmission Study. N Engl J Med 1996; 334(25):1617-23.

14. The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of HIV-1. A meta-analysis of 15 prospective cohort studies. N Engl J Med 1999; 340(13):977-87.

15. Committee on Infectious Diseases. HIV infection. Red Book, American Academy of Pediatrics 2003:360-82.

16. King SM and Committee on Pediatric AIDS American Academy of Pediatrics & Canadian Pediatric Society. Evaluation and treatment of the HIV-1-exposed infant. Pediatrics 2004;114:497-505.

17. Perinatal HIV: special considerations. International AIDS Society-USA, Topics in HIV Medicine 2003:200-213.

18. Rabkin M, et al. The Columbia Clinical Manual. The International Center for AIDS Programs, Columbia University 2004, NY.

19. Public Health Services Task Force. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmissions in the US. Perinatal HIV-1 Guidelines Working Group 2004, USA.

20. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of HIV-1 with zidovudine treatment. N Engl J Med 1994; 331:1173-80.

21. Coovadia H. Antiretroviral agents. How to best protect infants from HIV and save their mothers from AIDS. N Engl J Med 2004;351(3):289-92.

22. Thorne C, Patel D, Newell ML. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe. AIDS 2004;18(17):2337-9.

23. Dorembaum A, Cunningham CK, Gelber R, et al. Two-dose intrapartum/infant nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial. JAMA 2002;288:189-98.

24. Cunningham CK, Chaix ML, Rekecawicz C, et al. Development of resistance mutations in women receiving standard antiretroviral therapy

#### MESSAGGI CHIAVE

□ Negli ultimi anni si è assistito, in Italia, a un modesto aumento delle nascite da madri infette da HIV (solo in parte extra-comunitarie), peraltro con regolare interruzione della trasmissione verticale, quindi con la scomparsa, di fatto, dell'AIDS pediatrico.

□ Gli interventi protettivi per la prole sono costituiti dal trattamento antiretrovirale con tre farmaci o più, dal taglio cesareo elettivo, dalla pronta pulizia del neonato, dal suo trattamento con zidovudina nelle prime 8-12 ore, nel divieto della alimentazione al seno. Il trattamento antiretrovirale è gravato da qualche tossicità; di particolare interesse (e rarità) le sindromi retrovirali complesse.

□ Contemporaneamente, e inversamente, è straordinariamente aumentato, in Africa, in Asia e nei Paesi dell'Est europeo, il numero delle gravide infette, con l'epifenomeno della trasmissione verticale, in tutta la sua tragicità.

□ In questi Paesi, il problema è inevitabilmente più complesso, e la grande maggioranza degli interventi protettivi è inapplicabile. La somministrazione di farmaci antiretrovirali nelle ultime settimane di gravidanza è il più efficace; il più economico (anche se a rischio di un aumento delle resistenze) è rappresentato dalla singola somministrazione di nevirapina durante il parto alla madre e subito dopo al neonato.

who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal HIV-1 transmission: a substudy of pediatric AIDS clinical trials group protocol 316. J Infect Dis 2002;186:181-8.

25. Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. N Engl J Med 2002;346(24):1863-70.

26. Sharland M, Blanche S, Castelli G, Ramos J, Gibb DM. PENTA guidelines for the use of antiretroviral therapy 2004. HIV Medicine 2004; 6:1-86.

27. Alimenti A, Burdge DR, Ogilvie GS, Money DM, Forbes JC. Lactic acidemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants exposed to perinatal antiretroviral therapy. Pediatr Infect Dis J 2003;22(9):782-9.

28. Giaquinto C, De Romeo A, Giacomet V, et al. Lactic acid levels in children perinatally treated with antiretroviral agents to prevent HIV transmission. AIDS 2001;15(8):1074-5.

29. Poirier Mc, Divi RL, Al-Harthi L, et al. Long-term mitochondrial toxicity in HIV-uninfected infants born to HIV-infected mothers. J Acquir Immune Defic Syndr 2003;33(2):175-83.

30. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. Lancet 1999;354(9184):1084-9.