

Negli ultimi anni l'infezione da citomegalovirus (CMV) è stata oggetto di numerosi studi, essendo da un lato la più frequente tra le infezioni congenite neonatali e quella che determina la maggiore incidenza di sequele a distanza (si calcola che circa un terzo delle sordità infantili sia dovuto al CMV), e dall'altro una delle infezioni opportunistiche più frequenti e gravi nei soggetti immunodepressi (polmonite, epatite e corioretinite, fino all'infezione generalizzata).

Se si escludono queste categorie di soggetti, la malattia nella sua forma acquisita è di scarso interesse, decorrendo per lo più asintomatica o causando una sindrome simil-mononucleosica caratterizzata da febbre prolungata, affaticamento, malessere, mialgie, epatosplenomegalia e modesta alterazione degli indici di funzionalità epatica in assenza di anticorpi eterofili.

Per quanto riguarda la possibilità di trasmissione verticale della malattia dalla madre al feto, il dibattito è ancora aperto sulla utilità o meno di impostare uno screening durante la gravidanza con lo scopo di prevenire o limitare i danni derivati dall'infezione fetale.

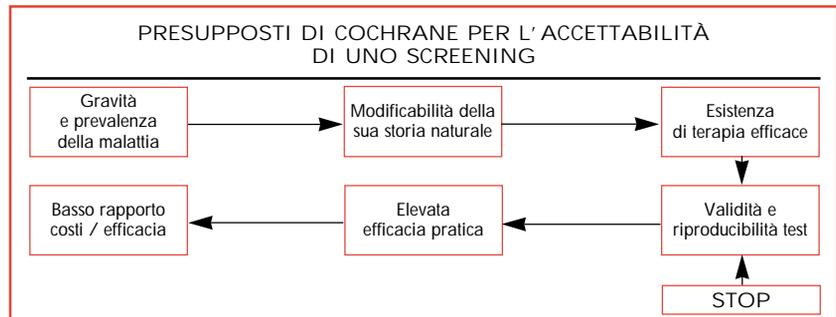
Un qualsiasi screening per essere definito efficace deve soddisfare alcuni requisiti ben definiti¹; analizziamo quindi se, nel caso in questione, alla luce delle conoscenze attuali, questi criteri vengono ad essere soddisfatti.

L'INFEZIONE DA CMV È UNA MALATTIA FREQUENTE?

La proporzione di donne in età fertile, sieropositive per il CMV, mostra ampie variazioni nei diversi Paesi, ed è influenzata da numerosi fattori quali l'età, la dislocazione geografica, la condizione sociale, culturale ed economica. Ad esempio, nei Paesi sviluppati la prevalenza degli anticorpi anti-CMV varia dal 40% al 60% nella popolazione adulta di condizione socio-economica medio-elevata, mentre è dell'80% nei gruppi di più basso livello socio-economico². Al contrario, già all'età di 3 anni l'80% dei bambini dei Paesi in via di sviluppo è sieropositivo, e in età adulta la percentuale sfiora il 100%^{3,4}.

In Europa il 45% delle donne sono sieropositive all'inizio della gravidanza⁵ e, delle donne sieronegative, soltanto l'1-4% andrà incontro a una sieroconversione durante la gravidanza.

In pratica possiamo stimare che, in un ospedale dove avvengono 1000 parti all'anno, circa 550 donne saranno esposte al rischio di una possibile infezione, che colpirà probabilmente circa 10 di queste.



L'infezione congenita da citomegalovirus

MARCO PENNESI, BRUNO CICHETTI, PIETRO PIANI¹

Unità Operativa di Pediatria e ¹Unità Operativa di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale di S. Daniele del Friuli

È UNA PATOLOGIA GRAVE?

La trasmissione verticale dalla madre al feto può avvenire in qualsiasi momento della gravidanza, ma più precoce è il passaggio transplacentare più grave sarà il quadro clinico presentato.

Come dicevamo, si calcola che circa l'1% di tutti i neonati abbia un'infezione congenita da CMV, quindi, tornando all'esempio precedente (Tabella I), su 1000 parti/anno 10 bambini saranno infetti; di questi il 10% sarà sintomatico alla nascita mentre del restante 90%, asintomatico alla nascita, il 10-15% presenterà sintomi a distanza come sordità, corioretinite, alterazioni dello smalto dentale e ritardo mentale^{6,7}.

Nei neonati sintomatici alla nascita la mortalità è del 20-30%⁸, e quasi tutti quelli che sopravvivono presentano i segni caratteristicamente associati al danno neurologico: ritardato sviluppo psicomotorio, corioretinite, microcefalia, calcificazioni cerebrali, oltre agli altri sintomi tipici della malattia citomegalica congenita (Tabella II); una malattia generalizzata è presente in circa la metà di questi bambini.

È POSSIBILE UNA DIAGNOSI PRECOCE CON SPECIFICITÀ E SENSIBILITÀ ELEVATE?

I test attualmente in uso per la diagnosi neonatale e prenatale d'infezione materna da CMV sono i seguenti.

Ricerca delle IgG e IgM specifiche

La sierologia classica, che si basa sulla determinazione in immunofluorescenza e in ELISA degli anticorpi specifici, assume un significato certo soltanto dopo il periodo neonatale. Il passaggio delle IgG attraverso la placenta rende poco utili i titoli anticorpali postnatali.

La presenza di IgM specifiche nel neonato, pur essendo indice d'infezione in atto o recente, è gravata da un numero elevato di falsi negativi soprattutto nei nati pretermine o negli SGA. In un recente studio si è rilevata la presenza di IgM nel sangue del cordone ombelicale soltanto nel 20% dei neonati che eliminavano il citomegalovirus con le urine⁹. In gravidanza la diagnosi di infezione primaria da CMV può essere fatta con la dimostrazione di una sieroconversione degli anticorpi specifici anti-CMV ma, anche in questo caso, occorre interpretare con cautela i risultati degli esami poiché, ad esempio, un innalzamento importante del titolo anticorpale in due campioni sierici a distanza di poche settimane è suggestivo di infezione primaria recente, ma può essere dovuto anche a una infezione ricorrente da CMV. Le stesse IgM, che pure suggeriscono una infezione primaria recente da CMV, possono essere presenti fino a 6-9 mesi dall'infezione primaria e possono ricomparire in caso di riattivazione di una infezione latente^{10,11}. Inoltre gli anticorpi verso l'herpes virus-6 e il virus di

Epstein-Barr possono cross-reagire con il CMV dando delle false positività¹².

Isolamento del virus

La dimostrazione del tipico effetto citopatico (su fibroblasti umani) è utile se positiva, ma non sempre il CMV produce effetti citopatici visibili; esiste una correlazione diretta con il titolo virale. Il test di riferimento rimane quindi quello della coltura virale che per definizione, nell'infezione congenita, deve risultare positivo nelle prime tre settimane di vita; dopo può essere segno anche di infezione perinatale. I campioni in esame (sangue, urine, saliva, liquido amniotico), incubati con fibroblasti umani, vengono cimentati con anticorpi monoclonali diretti verso antigeni precoci del CMV. Gli antigeni utilizzati sono la PP 72 (viremia P 72) indicatore del virus infettivo in circolo, i cui valori elevati sembrano correlare con la presenza di sintomi clinici, e la PP 65 (antigenemia P 65) che, se positiva, è indice di infezione attiva¹³. I risultati di queste indagini sono generalmente disponibili nell'arco di 24-72 ore. Attualmente è anche possibile l'individuazione del DNA virale tramite la reazione polimerasica a catena (PCR)¹⁴.

Per quanto riguarda la diagnosi prenatale di infezione da CMV l'esperienza è ancora limitata, ma attualmente i migliori test sembrano essere la coltura su liquido amniotico del CMV e la PCR, che hanno una sensibilità tra l'80% e il 100%. Possono anche essere cercate le IgM specifiche su sangue fetale, ma la sensibilità di questo esame non è elevata (20-70%). L'imaturità del sistema immunitario del feto o l'insufficiente sensibilità del test possono dare dei falsi negativi. Va ancora sottolineato che il risultato negativo della coltura e della PCR su liquido amniotico non esclude un'infezione fetale da CMV. Difatti in un recente studio Donner¹⁵ ha dimostrato che ben 5 su 8 campioni di liquido amniotico di feti con infezione congenita, studiati prima della ventesima settimana, erano negativi per CMV.

Peraltro, anche i segni ultrasonografici come la ventricolomegalia cerebrale e/o il ritardo di crescita intrauterina sono indicativi, se presenti, di infezione fetale, ma la loro assenza non esclude la possibilità di danni rilevanti.

È POSSIBILE UN EFFICACE INTERVENTO TERAPEUTICO?

In gravidanza

Al momento non è disponibile nessun trattamento per l'infezione da CMV durante la gravidanza. L'interferone può diminui-

INCIDENZA DELL' INFEZIONE DA CITOMEGALOVIRUS, DEI SINTOMI E DELLE SEQUELE SU 1000 NATI	
Categoria	Casi
NEONATI INFETTI	10
NEONATI SINTOMATICI ALLA NASCITA	1
Con malattia fatale	0,2
Con sequele gravi	0,8
NEONATI ASINTOMATICI ALLA NASCITA	9
Con sintomatologia tardiva	1,35
TOTALE DANNI (qualsiasi tipo)	2,35
TOTALE SEQUELE	2,15

Tabella I

PERCENTUALE DELLE MANIFESTAZIONI CLINICHE SUL TOTALE DEGLI INFETTI	
Manifestazioni neurologiche	% degli infetti
Microcefalia	35-70
Calcificazioni endocraniche	40-80
Convulsioni	7-10
Letargia/ipotonia	27-30
Corioretinite	10-20
Lesioni uditive	25-30
Manifestazioni non neurologiche	
Petecchie-porpora piastrinopenica	50-75
Basso peso per l'età gestazionale	50
Epatosplenomegalia	40-60
Ictero neonatale	40-60
Anemia emolitica	25-50
Polmonite	5-10

Tabella II

re la carica virale ma la sua efficacia durante la gravidanza non è nota. Il ganciclovir e il foscarnet, farmaci antivirali inibitori della DNA polimerasi, si sono dimostrati efficaci nei pazienti immunocompromessi con infezione da CMV¹⁶ e nella profilassi dell'infezione nei trapiantati renali¹⁷, ma il loro uso non è indicato in gravidanza. Unica eccezione è l'infezione sintomatica da CMV durante la gravidanza di donne immunodeficienti (AIDS).

Le immunoglobuline sono state utilizzate in gravidanza per la prevenzione della trasmissione della malattia al feto con risultati non chiari. Una gammaglobulina iperimmune anti-CMV è stata utilizzata per prevenire la malattia citomegalica in soggetti sottoposti a trapianto renale, ma il suo utilizzo nella prevenzione della trasmissione dell'infezione da CMV al feto non è stato valutato^{17,18}.

Nel neonato

Il trattamento con il ganciclovir e il foscarnet nei neonati con infezione citomegalica congenita è ancora oggetto di valutazione. Di recente, in uno studio multicentrico, il ganciclovir, somministrato endovena alla dose di 6 mg/kg due volte al giorno, è stato ben tollerato dai neonati, e ha portato a una diminuzione dell'escrezione virale durante la sua somministrazione¹⁹.

In un altro studio multicentrico di fase 2 (non caso/controllo), nel quale sono stati trattati con ganciclovir, per 6 settimane, 42 neonati con infezione congenita sintomatica da CMV, l'unico beneficio misurabile, riportato dagli autori, è stato quello di un miglioramento della funzione uditiva in 3 casi su 30 (10%) dopo almeno 6 mesi di follow-up e altri 2 sono rimasti stabili, ma nello stesso tempo 11/30 (37%) casi normali alla valutazione basale hanno presen-

tato una perdita di udito e altri 14/30 (47%) hanno mantenuto il danno già presente. L'escrezione urinaria del virus, che diminuiva o si negatizzava durante il trattamento, già dopo una settimana dalla sua sospensione aveva quasi raggiunto i valori di partenza. Uno studio di fase 3 è in corso (caso/controllo), e i dati preliminari non sembrano dimostrare un'efficacia del ganciclovir nel trattamento dell'infezione congenita sintomatica da CMV. In sostanza non si sa (ma non sembra) se la terapia precoce e intensa con ganciclovir accelererà la risoluzione della malattia acuta, migliorerà la crescita e lo sviluppo, diminuirà i deficit uditivi e visivi o migliorerà lo sviluppo intellettuale di questi neonati.

Da quanto sopra si evince che attualmente non c'è nessuna indicazione al trattamento di quei neonati con infezione congenita asintomatica, vista anche l'elevata tossicità di questi farmaci (piastrinopenia, neutropenia, atrofia testicolare, mutagenicità in animali), e anche in quelli considerati a rischio di perdita uditiva l'indicazione al trattamento è molto discussa.

CONCLUSIONI

La prevenzione della malattia citomegalica congenita è necessaria e auspicabile ma, da quanto detto, non sembra passare attraverso lo screening materno per alcuni motivi.

1. I test di laboratorio più specifici non sono a disposizione di tutti i laboratori e, quand'anche questi risultassero positivi, non discriminano tra un'infezione primaria e una ricorrente.
2. Lo screening richiede ripetuti controlli, prima e durante la gravidanza. La conoscenza della situazione immunitaria verso il CMV non modifica le cose, poiché non c'è attualmente un vaccino disponibile per le donne sieronegative e poiché l'immunità materna non previene l'infezione congenita da infezione ricorrente.
3. Anche quando la sierconversione è diagnosticata in gravidanza, le tecniche di diagnosi in utero hanno ancora una sensibilità limitata e comunque, anche se positive, identificano dei bambini che in gran parte (90%) saranno asintomatici.
4. Per i neonati sintomatici non è attualmente disponibile una terapia dimostrata efficace e priva di rilevanti effetti collaterali.

La prevenzione di questa malattia deve quindi passare attraverso l'immunizzazione delle donne suscettibili di infezione, prima della gravidanza.

L'utilizzo di un vaccino anti-CMV sarebbe efficace anche in termini economici; in

uno studio che considerava due possibili strategie di intervento (immunizzazione di tutte le donne tra i 15 e i 25 anni o l'immunizzazione delle sole donne non immuni) è stata dimostrata l'efficacia in termini economici di tutte e due queste strategie vaccinali rispetto alla non vaccinazione²⁰.

Attualmente non è disponibile un vaccino anti-CMV per uso generale; Un vaccino sperimentale con virus attenuato (Towne 125) è stato valutato in più di 500 volontari, compresi soggetti trapiantati renali, dimostrando una buona immunogenicità ma rimane un dubbio sulla sua potenziale oncogenicità²¹.

Un'alternativa, sulla quale si sta lavorando, consiste nell'utilizzare un vaccino subunitario o ricombinante, basato su una delle glicoproteine della superficie virale²².

In attesa del vaccino rimangono valide alcune semplici raccomandazioni come il lavarsi le mani quando si accudiscono i bambini (soprattutto al cambio dei pannolini) per ridurre la trasmissione del virus, evitare di esporre pazienti gravemente immunocompromessi a casi noti di infezione e diminuire i rischi delle infezioni da trasfusione utilizzando sangue di donatori negativi per anticorpi anti-CMV.

Bibliografia

1. Panizon F: *Manuale di puericultura pratica: Screening e bilanci di salute*. Ed. Nuova Italia Scientifica, pag 214
2. Yow MD, Williamson DW, Leeds LJ, et al: Epidemiologic characteristics of cytomegalovirus infection in mothers and their infants. *Am J Obstet Gynecol* 158, 1189-1195, 1988.
3. Alford CA, Stagno S, Pass RF, et al: Epidemiology of cytomegalovirus infections. In: Nahmias AJ, Dowdle WR, Schinazi RF (eds), *The Human Herpesviruses: An Interdisciplinary Perspective*. New York, Elsevier North Holland, pp 373-393, 1987.
4. Wang PS, Evans AS: Prevalence of antibodies to Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in sera from a group of children in the People's Republic of China. *J Infect Dis* 153, 150-152, 1986.
5. Griffiths PD, Baboonian C, Rutter D, et al: Congenital and maternal cytomegalovirus infections in a London population. *Br J Obstet Gynaecol* 98, 135-140, 1991.
6. Hagay ZJ, Biran G, Ornoy A, Reece EA: Congenital cytomegalovirus infection: a long-standing problem still seeking a solution. *Am J Obstet Gynecol* 174, 241-245, 1996.
7. Demmler GJ: Summary of a workshop on surveillance for congenital cytomegalovirus disease. *Rev Infect Dis* 13, 315-29, 1991.
8. Morris DJ: Prevention of congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 161, 149-50, 1990.
9. Torre A, Bavastrelli M, Cervoni M, et al: Diagnosi etiologica della infezione da citome-

galovirus nel neonato e nel piccolo lattante. *Riv Ital Pediatr* 23, 224-28, 1997.

10. Schaefer L, Cesario A, Demmler G, et al: Evaluation of Abbot CMV-M enzyme immunoassay for detection of cytomegalovirus immunoglobulin M antibody. *J Clin Microbiol* 26, 2041-43, 1988.

11. Gibbs RS, Sweet RL: Maternal and fetal infection-clinical disorders. In: Creasy RK, Resnik R (eds), *Maternal-fetal medicine*. Philadelphia, WB Saunders, 36, 683-6, 1989.

12. Chou S, Scott KM: Rises in antibody to human herpesvirus 6 detected by enzyme immunoassay in transplant recipients with primary cytomegalovirus infection. *J Clin Microbiol* 28, 851-54, 1990.

13. Daiminger A, Schalasta G, Betzl D, et al: Detection of human cytomegalovirus in urine samples by cell culture, early antigen assay and polymerase chain reaction. *Infection* 22, 24-28, 1994.

14. Sokol D, Demmler G, Troendle J, et al: Glass filter paper, polymerase chain reaction to screen newborns for congenital cytomegalovirus. *Pediatr Res* 31, 282A, 1992.

15. Donner C, Liesnard C, Content J, et al: Prenatal diagnosis of 52 pregnancies at risk for congenital cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 82, 481-86, 1993.

16. Zaknun D, Zangerle R, Kapelari K, et al: Concurrent ganciclovir and foscarnet treatment for cytomegalovirus encephalitis and retinitis in an infant with acquired immunodeficiency syndrome: case report and review. *Pediatr Infect Dis J* 16, 807-11, 1997.

17. Bock GH, Sullivan EK, Miller D, et al: Cytomegalovirus infections following renal transplantation-effects of antiviral prophylaxis: a report of the North American Pediatric renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 11, 665-71, 1997.

18. Demmler G: Cytomegalovirus infection. In: Kaplan S (ed), *Current Therapy in Pediatric Infectious Disease*. St Louis, Mosby, pp 191-97, 1993.

19. Trang J, Kidd L, Gruber W, et al: Linear single dose pharmacokinetics of ganciclovir in newborns with congenital cytomegalovirus infections. *Clin Pharmacol Ther* 53, 15-21, 1994.

20. Porath A, McNutt RA, Smiley RM, et al: Effectiveness and cost benefit of a proposed live cytomegalovirus vaccine in the prevention of congenital disease. *Rev Infect Dis* 12, 31-40, 1990.

21. Demmler G: Vaccines for cytomegalovirus. *Semin Pediatr Infect Dis* 2, 186-90, 1991.

22. Urban M, Winkler T, Landini M, et al: Epitope-specific distribution of IgG subclasses against antigenic domains on glycoproteins of human cytomegalovirus. *J Infect Dis* 169, 835-42, 1993.