

Infezione da citomegalovirus in gravidanza: diagnosi precoce e immunoterapia

L'infezione da citomegalovirus (CMV) è la più frequente e pericolosa infezione materno-fetale, osservata nell'1-2% di tutte le gestanti. Attualmente non esistono cure standardizzate per l'infezione fetale e neonatale da CMV. Quando sintomatica alla nascita, l'infezione congenita può essere trattata con farmaci antivirali discretamente specifici per il CMV, ma gravati da discreta tossicità. Una recente possibilità di prevenire i gravi danni causati dall'infezione primaria da CMV in gravidanza è rappresentata dalla somministrazione di immunoglobuline endovena alla gestante

Giustino Parruti

U.O.C. Malattie Infettive, AUSL Pescara

La più frequente e pericolosa infezione materno-fetale è causata dal citomegalovirus (CMV), che si riscontra nell'1-2% di tutte le gestanti alle nostre latitudini. A seguito dell'infezione primaria materna, circa la metà dei feti si infetta e il 10-12% dei feti infettati subirà danni evidenti nel periodo neonatale. Tra questi, una parte sviluppa la sindrome neurologica maggiore (caratterizzata da microcefalia, calcificazioni periventricolari, displasie cerebrali, meningoencefalite, idrocefalo, atrofia cerebrale, convulsioni, grave ipotonia o ipertonìa), altri la sordità neurosensoriale (cui può conseguire mutismo), altri il ritardo di crescita intrauterina (con conseguenti difetti di sviluppo psico-somatico e di funzioni organiche). Il CMV è anche responsabile di abortività precoce e sterilità (figura 1, tabella 1).

Attualmente non esistono cure standardizzate per l'infezione fetale e neonatale da CMV. Quando sintomatica alla nascita, l'infezione congenita può essere trattata con ganciclovir o valganciclovir, recenti farmaci antivirali discretamente specifici per il CMV, ma gravati da discreta tossicità. Le esperienze sono limitate e l'uso del farmaco "off-label"; inoltre, l'efficacia del trattamento sembra fortemente condizionata dalla precocità della somministrazione, con necessità di trattamenti protratti. Ne consegue che in pochis-

simi casi i neonati o i feti a rischio vengono trattati.

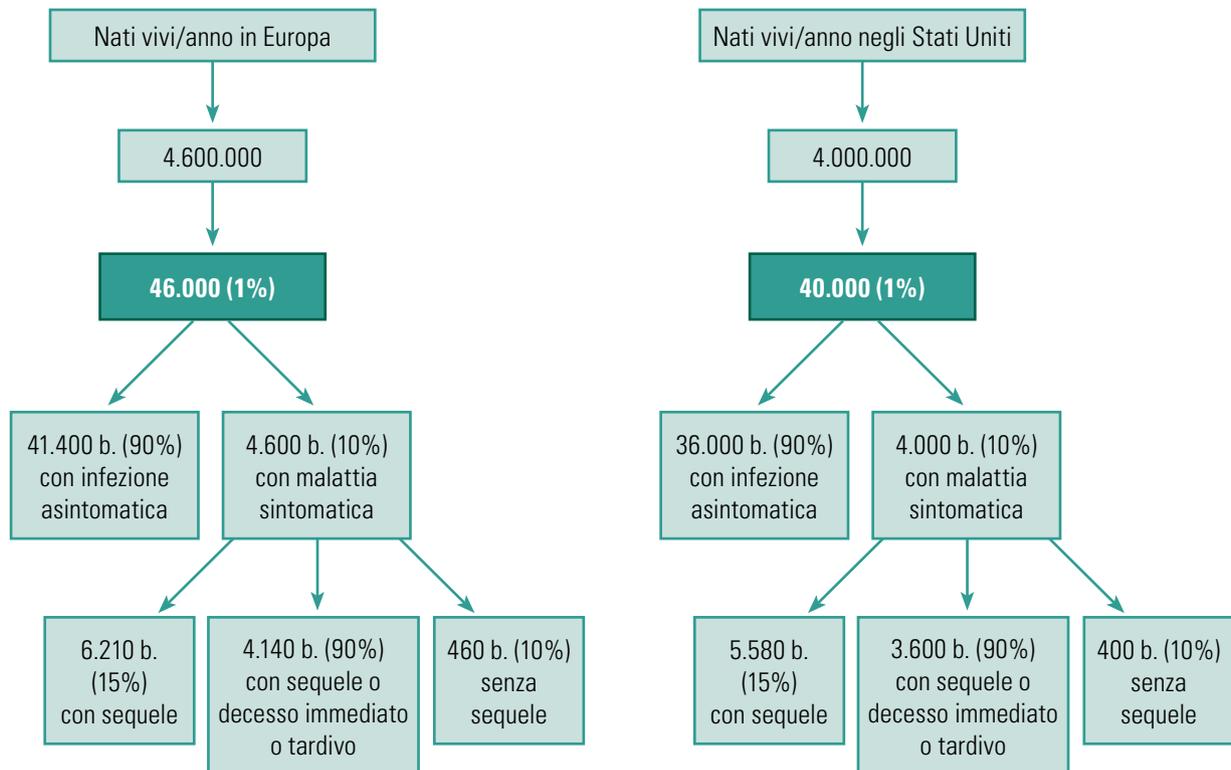
Una recente possibilità di prevenire i gravi danni causati dall'infezione primaria da CMV in gravidanza è rappresentata dalla somministrazione di immunoglobuline (Ig) endovena alla gestante. Sono due le esperienze consolidate (studi caso controllo con oltre 100 pazienti trattate) pubblicate in importanti riviste della letteratura medica internazionale, a suggerire la possibilità di ridurre, tramite un impiego tempestivo delle Ig, i rischi di danno fetale. Con tali infusioni, i rischi per il feto sembrano poter essere ridotti a quelli noti per le gravidanze con riattivazione o reinfezione in donne già esposte prima della gravidanza al CMV, ovvero un 1-2% di rischio complessivo tra danni maggiori, minori e prematurità. Oltre a tali studi esistono report di vari casi clinici che documentano in via preliminare il favorevole esito dell'impiego delle Ig in donne con danno fetale già evidente prima dell'infusione. A tale scopo sono state sinora valutate le Ig CMV-specifiche, ovvero ottenute solo da donatori CMV positivi con alto titolo di anticorpi.

► L'esperienza della Regione Abruzzo

Per la rilevanza clinica dell'infezione materno-fetale da CMV la Regione Abruzzo, su proposta

Figura 1

Diffusione della malattia perinatale da CMV e potenziale impatto dell'infezione congenita da CMV sulla salute pubblica



della AUSL di Pescara, e segnatamente della UOC di Malattie Infettive e di quella di Ginecologia, ha avviato dal 2009 un protocollo sperimentale diagnostico-terapeutico per lo screening e la diagnosi precoce dell'infezione congenita da CMV, parallelamente ad un percorso diagnostico-assistenziale per il nato con infezione congenita da CMV.

Il protocollo diagnostico-terapeutico prevede una fase diagnostica per l'infezione primaria da CMV in gravidanza; una fase di monitoraggio dei feti infetti tramite esami ecografici seriati ed

RMN fetale nei casi con lesioni ecograficamente documentate; una fase di sostegno psicologico alle gestanti, dal momento della comunicazione della diagnosi fino alla conclusione della gravidanza.

Il percorso diagnostico-assistenziale per i neonati con infezione congenita da CMV prevede infine una serie di indagini approfondite per la ricerca delle malformazioni (cerebrali, oculistiche, addominali), un percorso di terapia e riabilitazione per i neonati con infezione gravemente sintomatica (anomalie e sintomi neurologici)

ed un follow-up a lungo termine per tutti i neonati infetti, con scadenze a 3, 6, 12, 24 mesi ed eventualmente annuali fino all'età scolare.

Rilevanti possono essere le reazioni sul piano psicologico in seguito alla comunicazione, alla coppia genitoriale, dell'infezione da CMV e dei possibili danni fetali ad esso associati. Alla luce di ciò, il counselling psicologico e lo screening di vulnerabilità psicosociale delle gestanti eleggibili al trattamento con Ig, costituiscono un importante aspetto nell'ambito della gestione complessiva

Tabella 1

Stima dell'impatto per la salute pubblica nazionale dell'infezione congenita da citomegalovirus in Italia

Numero di nati vivi per anno	500.000
Tasso di infezione congenita	1%
Numero di neonati con infezione congenita	5.000
Numero di neonati con infezione sintomatica (manifesta)	500
Numero di nati con malattia letale o con sequele permanenti ($\pm 50\%$)	250
Numero di neonati con infezione asintomatica (silente) alla nascita (90%)	4.500
Numero di neonati con sequele ad esordio tardivo (10%)	450
Numero totale con sequele permanenti o morte	700

dell'infezione da CMV in corso di gravidanza.

Il protocollo di trattamento attualmente proposto alle gestanti consiste nella infusione di una o più dosi di Ig aspecifiche, cioè ottenute da donatori non selezionati per la pregressa esposizione a CMV, che comunque in larga misura (70-90%) risultano positivi per pregressa esposizione a CMV. Il protocollo, nato inizialmente come trial clinico randomizzato in aperto per il confronto del ruolo protettivo delle Ig aspecifiche con quello delle Ig specifiche per CMV, è stato poi tramutato in un protocollo prospettico, senza confronto tra i due trattamenti, poiché è stato nel frattempo dimostrato in alcuni studi (il principale a favore di pazienti trapiantati di cuore) che il trattamento con Ig endovena aspecifiche è ugualmente protettivo nei confronti del CMV e che, a livello biochimico, le Ig aspecifiche sono potenzialmente più efficaci, perché ricche di anticorpi neutralizzanti. Inoltre, il costo nettamente maggiore delle Ig specifiche avrebbe reso pos-

sibile il trattamento di un numero esiguo di gestanti.

Non sussistendo pertanto alcuna limitazione da parte della Regione Abruzzo, la modifica (Ig aspecifiche al posto delle specifiche) ha permesso di arruolare già, ad oggi, oltre 120 gestanti con infezione primaria da CMV, a partire dal dicembre 2010, provenienti da tutte le regioni italiane (tranne la Valle d'Aosta) e dall'estero (4 pazienti).

L'analisi preliminare dei risultati relativi, attualmente in corso di pubblicazione su una rivista di impatto internazionale, documenta che il valore di protezione anticorpale determinato dalle infusioni è elevato e riproducibile, e che gli esiti delle prime 70 gravidanze valutabili a termine confermano il trend di protezione delle infusioni di Ig già evidenziato nelle due precedenti serie pubblicate.

Attualmente restano però a disposizione della AUSL di Pescara dosi di immunoglobuline sufficienti a trattare circa 35-40 ulteriori gestanti. Tale limite comporterebbe una taglia comples-

siva del campione sperimentale inevitabilmente incongrua per la conferma definitiva della bontà del trattamento. Di qui l'impossibilità di una generalizzazione e di un riconoscimento del valore delle acquisizioni conoscitive da parte delle autorità regolatorie della rimborsabilità, sia Europee che nazionali. Il trattamento con Ig sarebbe pertanto destinato a rimanere appannaggio delle donne che possano permettersene l'acquisto. Per converso, il raggiungimento di una dimensione campionaria prossima alle 400 pazienti arruolate ha una probabilità altissima di conseguire un risultato di portata e rilevanza molto maggiori. Allo stato il progetto rischia di mancare di un requisito essenziale, ovvero l'adeguato dimensionamento.

A fronte di un rifinanziamento da parte della società civile, le aziende produttrici di Ig aspecifiche hanno mostrato interesse alla collaborazione con la Fondazione de Lellis e con la AUSL di Pescara, esprimendo la disponibilità a fornire scontati ulteriori lotti di Ig; chiediamo pertanto a quanti intendano riconoscere il valore di questa iniziativa di contribuire progetto Citomegalovirus "Una ricerca per crescere" della Fondazione onlus De Lellis e della AUSL di Pescara.

www.qr-link.it/video/1012



Puoi visualizzare il video di approfondimento anche con smartphone/iphone attraverso il presente QR-Code