

CMV: problematiche epidemiologiche e prospettive terapeutiche di Fabio Parazzini*

LE CIFRE DEL CMV

L'infezione da cytomegalovirus in gravidanza

Il problema clinico

Trasmissione L'infezione congenita da cytomegalovirus (CMV) avviene per trasmissione verticale dalla madre al feto. Il tasso di trasmissione materno-fetale è valutato attorno al 40-50% quando l'infezione materna è primaria (cioè quando in gravidanza avviene la seroconversione nella donna in precedenza sieronegativa), assai più ridotto, dello 0.5-2%, quando l'infezione materna è secondaria (si tratta cioè di una riattivazione del virus o di una infezione da ceppo diverso) (1).

Conseguenze Le conseguenze fetali dell'infezione possono essere morte o ritardo di crescita endouterina, mentre tra i neonati quelli che acquisiscono l'infezione potranno essere:

- asintomatici (85-90% dei casi), ma nel 10% circa dei neonati si riscontreranno sequele, in particolare un difetto uditivo neurosensoriale che si può rilevare sia alla nascita sia manifestarsi più tardivamente

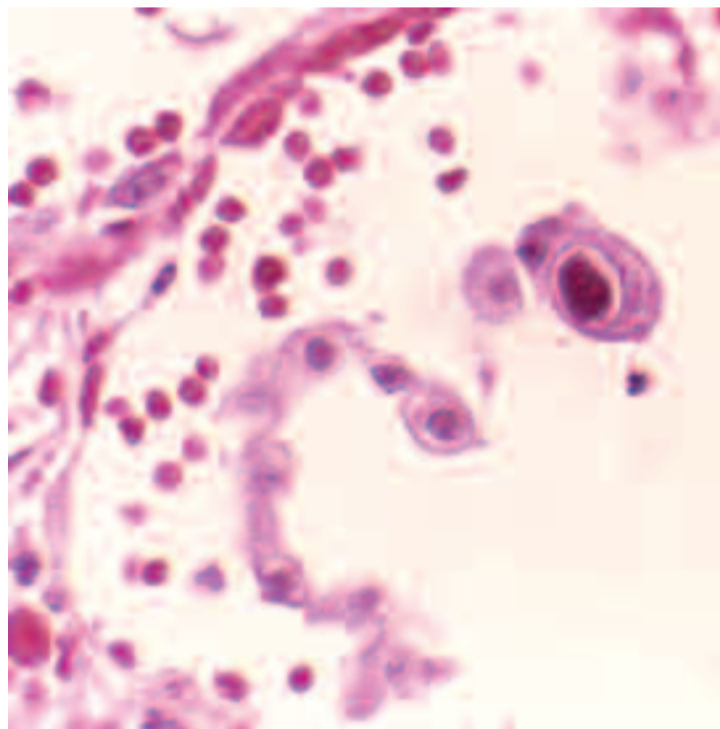
- sintomatici (10-15%): fetopatia da CMV (microcefalia, calcificazioni periventricolari, dilatazione ventricolare, ipotonia, segni oculari come la corioretinite) nel 50-70% dei casi, o CID (malattia da inclusione citomegalica) nel 30-50% dei casi (ittero, epatosplenomegalia, petecchie, pneumopatia interstiziale, citolisi con trombopenia) (2).

Prevalenza dell'infezione in gravidanza

La prevalenza di infezione nei paesi sviluppati, tra la popolazione femminile in età riproduttiva, è variabile a seconda delle zone, delle etnie e dei ceti sociali ed è stata stimata tra il 35 e il 95% (3). In Italia, uno studio condotto nella zona di Parma ha mostrato una prevalenza crescente con l'avanzare dell'età (28% a due anni, fino al 96% nella fascia d'età 45-54) (4).

Nello stesso studio, su oltre 1.000 donne sottoposte a screening, il 2.34% presentava infezione primaria in gravidanza, mentre l'infezione congenita si riscontrava nello 0.57% dei neonati.

■ Si aprono importanti prospettive per la prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'infezione da CMV e di trattamento in caso di infezione fetale. Sarà compito del ginecologo porre un'attenzione crescente a questa problematica cui l'Aogoi dedicherà un'importante iniziativa: un vasto studio epidemiologico finalizzato alla costruzione di un Registro



Tassi inferiori si sono rilevati anche in uno studio di quattro città italiane (0.18% complessivo, con notevoli differenze geografiche: da 0% a 0.33% di infezioni congenite) (5). Non sono d'altra parte disponibili dati riferiti a tutte le aree geografiche italiane.

Lo screening in gravidanza

Una informazione sulla frequenza dello screening per l'infezione da CMV in gravidanza in Italia ci è data da una indagine effettuata dall'Istat nei primi anni 2000, che ha mostrato, su un campione rappresentativo di donne, come circa il 50% sia stata sottoposta a screening per l'infezione da CMV in gravidanza (6). In tale indagine tuttavia non era disponibile l'informazione relativa alla frequenza dello screening. Ossia non sappiamo se le donne sono state sottoposte a screening una sola volta o più volte in caso di esito compatibile con suscettibilità alla prima infezione. Inoltre, non sono di-

UN "REGISTRO" AOGOI PER IL CMV IN GRAVIDANZA
L'Aogoi lancerà nei prossimi mesi un vasto studio epidemiologico per costruire un Registro dei casi di infezione primaria da CMV in gravidanza. Per il successo dell'iniziativa sarà necessaria la partecipazione di voi tutti. Il protocollo dello studio e le informazioni necessarie per aderire all'iniziativa verranno pubblicati sui prossimi numeri di *GynecoAogoi*

sponibili dati recenti e non sono stati indagati i motivi (economici, clinici) per cui viene o no richiesto da parte del ginecologo lo screening stesso. Va infatti ricordato come l'esame relativo alla presenza di anticorpi IGG ed IGM per il CMV non è incluso nel cosiddetto protocollo ministeriale per il monitoraggio della gravidanza fisiologica (decreto Bindi).

Le novità nella ricerca

Recentemente, uno studio clinico controllato non randomizzato pubblicato nel 2005 (Nigro G et al. *N Engl J Med* 2005; 353: 1350-62) ha mostrato come il trattamento di donne gravide con immunoglobuline specifiche sia sicuro e prevenga parte delle infezioni neonatali (da 40% a 16% il tasso di trasmissione materno-fetale). Inoltre, in caso di diagnosi di infezione nel bambino, i nati da madri trattate mostravano quadri clinici di minor gravità.

Tali risultati sono estremamente interessanti e aprono importanti prospettive di prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'infezione e di trattamento in caso di infezione fetale. Tuttavia i risultati sono basati su uno studio limitato in termini numerici e non randomizzato, quindi soggetto a potenziali bias. Vi è quindi la necessità, prima di considerare tale trattamento come efficace, di ulteriori dati da vaste serie cliniche, e in particolare da studi clinici controllati randomizzati che confrontino il trattamento con immunoglobuline rispetto a nessun trattamento.

Prospettive terapeutiche

La prospettiva terapeutica prospettata dallo studio di Nigro *et al.* pone in primo piano all'attenzione del ginecologo la problematica dell'infezione materna in gravidanza e, più in generale, dello screening, del counselling e della gestione della paziente gravida con infezione da CMV primaria in gravidanza. Sarà compito della ricerca clinica nei prossimi mesi ben definire il ruolo del trattamento con immunoglobuline anti CMV nella prevenzione e trattamento della trasmissione materno-fetale della infezione con CMV e di tutti i ginecologi porre sempre più attenzione a tale problematica nella propria routine clinica.

Vi è quindi la necessità di ottenere informazioni aggiornate e da monitorare nel tempo riguardo l'atteggiamento diagnostico

- È la principale causa di ipoacusia/sordità negli Usa
- Anticorpi anticytomegalovirus sono presenti in circa il 70% delle donne (Barbi et al, 2006)
- Rischio di prima infezione in gravidanza: 1-4%
- Rischio di infezione fetale in corso di infezione primaria pari al 50%
- La progressiva immunizzazione non protegge dalla infezione fetale: rischio pari a circa lo 0.1%
- Stime di rischio indicano la possibilità di infezione in circa l'1% dei nati (0.3-2.0%)
- Sintomi nel neonato infetto che si manifestano nel 20-25% dei casi: manifestazioni alla nascita: microcefalia, calcificazioni intracraniche, corioretinite, ittero, petecchie, porpora, epatosplenomegalia. manifestazioni tardive: ritardo mentale, sordità riduzione visus

e terapeutico dei ginecologi italiani rispetto all'infezione da CMV in gravidanza nonché gli esiti clinici della stessa.

Al fine quindi di costruire un "registro" dei casi di infezione primaria con CMV in gravidanza l'Aogoi lancerà nei prossimi mesi un vasto studio epidemiologico su tale problematica. La partecipazione di tutti sarà necessaria per un successo della iniziativa. Nei prossimi numeri di *GynecoAogoi* verrà pubblicato il protocollo dello studio e le informazioni necessarie per aderire all'iniziativa. **Y**

* Istituto Mario Negri, Milano

Per saperne di più

1. Collinet P et al. Routine CMV screening during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Repr Biol* 2004; 114: 3-11
2. Malm G, Engman ML. Congenital cytomegalovirus infections. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12: 154-9
3. Staras SA, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1143-51
4. Natali A, et al. Cytomegalovirus Infection in an Italian population: antibody prevalence, virus excretion and maternal transmission. *New Microbiol* 1997; 20: 123-33
5. Barbi C, et al. Multicity Italian study of congenital cytomegalovirus infection. *Ped Infect Dis J* 2006; 25: 156-59
6. Sabbadini L, Sebastiani G. Il percorso della maternità: gravidanza, parto e allattamento al seno. Roma, Italia: Istituto Nazionale di Statistica, 2002