

PABLO PICASSO
Due donne corrono
sulla spiaggia, 1921



Diagnosi prenatale e trattamento del Citomegalovirus in gravidanza

Esperienza della terapia con Valaciclovir



ANTONELLA
VIMERCATI
Dipartimento
Interdisciplinare di
Medicina Policlinico
Universitario Bari

IL CITOMEGALOVIRUS (CMV) rappresenta la più frequente infezione congenita, con una prevalenza alla nascita pari a 0,5-2 % ed è la causa acquisita più comune di sordità neurosensoriale, con importanti ripercussioni anche sullo sviluppo neurologico e sequele permanenti. La sieroprevalenza nelle donne in età fertile è del 60-80% e il rischio di una infezione primaria acquisita in corso di gravidanza è pari al 1-2%. In caso di accertata Infezione primaria materna rischio di infezione fetale transplacentare varia dal 20 % in epoca pre-periconcezionale al 50-60 % nel terzo trimestre; al contrario, il rischio di trasmissione verticale è molto basso (minore al 2%) in caso di infezione materna secondaria (riattivazione o reinfezione). Il rischio di sequele neurologiche neonatali correla invece al timing di trasmissione verticale: maggiore nel periodo periconcezionale-primo trimestre (pari rispettivamente al 30 % e 20% circa) mentre si riduce drasticamente nel II e III trimestre, fino a divenire trascurabile (<1%). Lo screening sierologico in gravidanza si basa sul test delle IgM e IgG per il CMV, seguito dal test di avidità delle IgG in caso di positività delle IgM; nei casi dubbi è possibile ricorrere a indagini molecolari su sangue, urine e gargarizzato. È possibile la diagnosi prenatale mediante amniocentesi e ricerca di CMV- DNA mediante Polymerase Chain Reaction (PCR); la procedura invasiva andrebbe eseguita dopo 6-9 settimane dalla presunta infezione materna e non prima della 21° settimana

di gestazione, al fine di ridurre i falsi negativi. (1-3) Fino a qualche anno fa non esistevano protocolli terapeutici con dimostrata efficacia nel ridurre il rischio di trasmissione transplacentare, sia con farmaci antivirali che con immunoglobuline iperimmuni (4-5) Recentemente, un trial israeliano randomizzato doppio cieco ha dimostrato che l'uso di valaciclovir con dosaggio di 8 gr al giorno in donne gravide con infezione primaria acquisita nel periodo periconcezionale o primo trimestre di gravidanza è associato alla riduzione del 70% nella trasmissione verticale diagnosticata con amniocentesi e anche alla riduzione di nati infetti sintomatici (6) Ulteriori studi osservazionali e meta-analisi hanno confermato questi risultati sia in termini di prevenzione che di trattamento; in Italia nel dicembre 2020 il valaciclovir è stato finalmente incluso tra i farmaci rimborsabili dal sistema sanitario nazionale e recentemente nel dicembre 2023, è stato pubblicato un aggiornamento delle linee guida Iss-Snlg "Gravidanza fisiologica" del 2010, raccomandando lo screening dell'infezione da citomegalovirus in gravidanza. Lo screening sierologico dell'infezione da CMV deve essere offerto a tutte le donne in gravidanza con stato sierologico non noto o negativo (anticorpi IgG e IgM negativi) alla prima visita e comunque entro il primo trimestre e ripetuto ogni 4-6 settimane, se il primo esame risulta negativo (anticorpi IgG e IgM

negativi) sino a 24 settimane di gravidanza. Lo screening sierologico dell'infezione da CMV deve essere, inoltre, offerto in presenza di segni suggestivi di infezione fetale all'ecografia ostetrica e/o di sintomi materni suggestivi di infezione sintomatica da CMV, come sindrome simil-mononucleosica o similinfluenzale. Informazioni, inoltre, sull'infezione da CMV e sulle misure igieniche e i comportamenti in grado di ridurre il rischio di acquisizione dell'infezione devono essere offerte a tutte le donne in gravidanza come prevenzione primaria. Il primo studio Italiano osservazionale multicentrico sul trattamento con valaciclovir per prevenire l'infezione congenita da citomegalovirus è stato condotto nel 2023 (Zammarchi, MEGAL ITALY working Group) e ha dimostrato su un totale di 205 donne gravide trattate con valaciclovir versus 242 non trattate, una riduzione significativa (del 61%) dell'infezione congenita da citomegalovirus, una riduzione significativa (64%) nelle richieste di interruzione di gravidanza e nella percentuale (riduzione significativa del 83%) di neonati infetti sintomatici; ha, inoltre, evidenziato

BIBLIOGRAFIA

1. Sorrenti S, Elbarbary N, D'Antonio F, Di Mascio D, Khalil A. Management of congenital Cytomegalovirus: Critical Appraisal of Clinical Practice Guidelines, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, Volume 306, 2025, Pages 172-180
2. Leruez-Ville M, Chatzakis C, Lillier D, et al. Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECCI). *The Lancet Regional Health - Europe*. 2024; 40:100892. doi: 10.1016/J.LANEPE.2024.
3. Chatzakis C, Ville Y, Makrydimas G, Dinas K, Zavlanos A, Sotiriadis A. of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223: 870-883.e11
4. Revello, T. Lazzarotto, B. Guerra, et al. Randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus, M.G. *N Engl J Med*, 370 (2014), pp. 1316-1326;
5. B.L. Hughes, R.G. Clifton, D.J. Rouse, et al. Trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus infection., *N Engl J Med*, 385 (2021), pp. 436-444;
6. Sharar Nissan K, Pardo J, Peled O, et al. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020;396:779-85.
7. Zammarchi L; Tomasoni L.R.; Liuzzi G.; Simonazzi G.; Dionisi C.; Mazzarelli L.L.; Seidenari A.; Maruotti G.M.; Ornaghi S.; Castelli F.; Abbate I.; Bordini L.; Mazzotta S.; Fusco P.; Torti C.; Calò Carducci F.I.; Baccini M.; Modi G.; Galli L.; Lillier D.; Furione M.; Zavattoni M.; Ricciardi A.; Arossa A.; Vimercati A.; Lovatti S.; Salomè S.; Raimondi F.; Sarno L.; Sforza A.; Fichera A.; Caforio L.; Trotta M.; Lazzarotto T. Treatment with valaciclovir during pregnancy for prevention of congenital cytomegalovirus infection: a real-life multicenter Italian observational study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM* 2023,5(10), doi 10.1016/j.ajogmf.2023.101101

SEGUE

SEGUE DA PAG 9

Diagnosi prenatale e trattamento del Citomegalovirus in gravidanza

ANTONELLA VIMERCATI

una buona sicurezza e tollerabilità al farmaco (7).

La diagnosi di infezione primaria materna da citomegalovirus prima di 24 settimane è definita in caso di sieroconversione o di IgG e IgM positive con IgG avidità bassa o di IgG e IgM positive e IgG avidity intermedie con indagini molecolari positive e la donna è così selezionata per la terapia antivirale per la prevenzione secondaria della trasmissione verticale. È, quindi, raccomandata la somministrazione di valaciclovir orale alla dose di 8 g/die (2gr ogni 6 ore), iniziando il prima possibile dopo la diagnosi di infezione e fino all'amniocentesi. La gestante va monitorata con esami biochimici e con valutazione della viremia su sangue inizialmente ogni settimana e poi ogni 2 settimane fino all'amniocentesi.

Nelle donne con amniocentesi negativa la terapia preventiva dovrebbe essere interrotta; nelle donne che non si sottopongono ad amniocentesi la terapia è interrotta a 26 settimane. Le donne con infezione fetale confermata dovrebbero continuare la terapia fino al parto solo in presenza di segni ecografici fetali di infezione lieve-moderata; va programmata una valutazione ecografica seriale e eventuale risonanza magnetica (RM) fetale nel terzo trimestre. Al contrario, in presenza di gravi anomalie ecografiche, specie se cerebrali, andrebbe consigliata l'interruzione di gravidanza. La diagnosi neonatale va eseguita mediante CMV DNA PCR nelle urine del neonato nelle prime 2 settimane di vita, cui segue valutazione clinica e descrizione dei sintomi in accordo alle definizioni dell'European Society for Paediatric Infectious Diseases -Espid 2017"

In conclusione, L'infezione congenita da Citomegalovirus rappresenta ancora oggi una patologia ad alto impatto sanitario e sociale, con un rischio di sequele permanenti in un paziente su cinque, per tale motivo è fondamentale uno screening universalmente valido, un percorso dedicato pluridisciplinare che consenta una diagnosi e terapia più precoce possibile, l'abbattimento dell'eterogeneità delle linee guida, al fine di impostare e perfezionare il corretto trattamento e follow up.

SEGUE DA PAG 14

Endometriosi e microbioma: cosa c'è di nuovo

SABINA DI BIASE

la modulazione dei percorsi del dolore attraverso l'asse intestino-cervello, per cui la disbiosi influenza ed è influenzata dalla salute mentale e dalla percezione del dolore.

Il microbioma del tratto genitale femminile (FGT), costituisce circa il 9% del microbiota totale

Il microbiota vaginale mostra una bassa diversità all'interno di ogni individuo, con una predominanza di specie *Lactobacillus* nelle donne sane dalla pubertà e per tutta l'età riproduttiva fino alla premenopausa, che svolgono un ruolo protettivo nell'ambiente cervicovaginale producendo acido lattico, perossido di idrogeno e batteriocine, mantenendo un ecosistema acido con un pH di 3,5 - 4,5.

Nella pubertà e durante tutta l'età riproduttiva, lo stimolo estrogenico porta alla dominanza di Lattobacilli (condizione fisiologica sana) che con la menopausa si riduce portando così ad una riduzione della popolazione di lattobacilli.

LA GRAVIDANZA è un'altra condizione che modifica significativamente il microbiota vaginale ed endometriale che svolge quindi un ruolo fondamentale nel mantenimento e miglioramento della salute riproduttiva femminile. La configurazione eubiotica e disbiotica dell'FGT è collegata a un rischio maggiore di eventi negativi infiammatori nella fisiologia dell'FGT ed è stato ampiamente dimostrato il ruolo infiammatorio attivo del microbiota nell'insorgenza e nello sviluppo tumorale del cancro dell'endometrio e del carcinoma ovarico epiteliale. Lo studio del ruolo del microbioma intestinale e cervicovaginale nell'endometriosi apre quindi importanti opportunità per lo sviluppo di strategie diagnostiche e terapeutiche innovative per la malattia.

GLI APPROCCI terapeutici focalizzati sulla modulazione del microbiota intestinale, come regimi dietetici low Fodmap, probiotici, prebiotici o trapianto di microbiota fecale, dimostrano un importante potenziale come terapie aggiuntive per alleviare i sintomi e migliorare i risultati nelle donne con endometriosi. Recenti studi su modelli murini, hanno ipotizzato anche il possibile ruolo dei batteri nella patogenesi dell'endometriosi, in particolare del *Fusobacterium*, che potrebbe avere un ruolo nello sviluppo o nel peggioramento della malattia e che un trattamento antibiotico mirato può essere efficace nel prevenire o ridurre la formazione di lesioni endometriosiche. Questi studi sono ancora preliminari e saranno necessari ulteriori studi randomizzati nella pratica clinica umana prima di poter utilizzare gli antibiotici come terapia standard per l'endometriosi.

SEGUE DA PAG 22

Tecniche di conizzazione avanzata

ELEONORA P. PRETI, NOEMI SPOLTI

BIBLIOGRAFIA

Prendiville W, Sankaranarayanan R. Colposcopy and Treatment of Cervical Precancer. International Agency for Research on Cancer; Lyon (FR): 2017.

Perkins, RB · Guido, RS · Castle, PE · et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors / *Low Genit Tract Dis.* 2020; 24:102-131

Cooper DB, Carugno J, Dunton CJ, Menefee GW. Cold Knife Conization of the Cervix. 2023 Oct 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 28722875

Jiang Y, Chen C, Li L. Comparison of Cold-Knife Conization versus Loop Electrosurgical Excision for Cervical Adenocarcinoma In Situ (ACIS): A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170587

Carcopino, X · Mancini, J · Charpin, C · et al. Direct colposcopic vision used with the LLETZ procedure for optimal treatment of CIN: results of joint cohort studies *Arch Gynecol Obstet.* 2013; 288:1087-1094

Cohen PA, Brand A, Sykes P, Wrede DCH, McNally O, Eva L, Rao A, Campion M, Stockler M, Powell A, Codde J, Bulsara MK, Anderson L, Leung Y, Farrell L, Stoyles P. Excisional treatment in women with cervical adenocarcinoma in situ (AIS): a prospective randomised controlled non-inferiority trial to compare AIS persistence/recurrence after loop electrosurgical excision procedure with cold knife cone biopsy: protocol for a pilot study. *BMJ Open.* 2017 Aug 28;7(8):e017576. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017576

Martin-Hirsch P, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: 1318. Review

Bornstein J, Bentley J, Bösze P. et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2012;120:166-172. - PubMed

Arbyn M, Kyrgiou M, Gondry J, et al. Long term outcomes for women treated for cervical precancer. *BMJ* 2014; 348:f7700

Kyrgiou M, Athanasiou A, Arbyn M, Lax SF, Raspollini MR, Nieminen P, Carcopino X, Bornstein J, Gultekin M, Paraskevaidis E. Terminology for cone dimensions after local conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia and early invasive cervical cancer: 2022 consensus recommendations from ESGO, EFC, IFCPC, and ESP. *Lancet Oncol.* 2022 Aug;23(8):e385-e392. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00191-7.

Kyrgiou, M · Mitra, A · Arbyn, M · et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis *BMJ.* 2014; 349, g619

Kyrgiou, M · Athanasiou, A · Kalliala, IEJ · et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 11, CD012847

Bogani G, Di Donato V, Sopracordevole F, et al. Recurrence rate after loop electrosurgical excision procedure (LEEP) and laser Conization: A 5-year follow-up study. *Gynecol Oncol* 2020; 159(3):636-641

Iacobone AD, Radice D, Sandri MT, Preti EP, Guerrieri ME, Vidal Urbinati AM, Pino I, Franchi D, Passerini R, Bottari F. Human Papillomavirus Same Genotype Persistence and Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2+ Recurrence. *Cancers (Basel).* 2021 Jul 21;13(15):3664. doi: 10.3390/cancers13153664

Penna C, Fambrini M, Fallani MG, et al. Laser CO2 conization in postmenopausal age: risk of cervical stenosis and unsatisfactory follow-up. *Gynecol Oncol* 2005; 96(3):771-775 (servicale)

Gül Aydın Ş, Baş S, Özmen F, Yaşar Ş, Taş ZA, Nessar AZ, Seyfettinoğlu S, Narin MA. Cervical Regeneration Following Monopolar Electrosurgical Conization: A Prospective Evaluation of Volume, Length, and Transformation Zone Reformation. *J Clin Med.* 2025 Aug 21;14(16):5918. doi: 10.3390/jcm14165918.

