

Citomegalovirus in gravidanza: inserimento di valaciclovir in legge 648/96 e possibile screening universale

di Michele Trotta, Lorenzo Zammarchi

con la collaborazione di: Beatrice Borchì, Irene Campolmi,
Giulio Capeccchi, Mariarosaria Di Tommaso, Viola Seravalli,
Lucia Pasquini, Luisa Galli, Alessandra Ipponi, Alessandro Bartoloni

Con una prevalenza stimata attorno allo 0,7% alla nascita, l'infezione congenita da citomegalovirus rappresenta un'importante causa di sordità neurosensoriale e altri deficit neurologici permanenti.

Recenti studi indicano che il trattamento con valaciclovir in gravidanza può essere utile nel ridurre il rischio di trasmissione materno-fetale e la percentuale di infezioni sintomatiche alla nascita tanto che AIFA ha deliberato l'inserimento del farmaco nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale (secondo legge 648/96). Questi dati impongono una seria riflessione da parte dei decisori sull'opportunità di introdurre uno screening sierologico universale in gravidanza.

Parole chiave:
citomegalovirus, valaciclovir, off-label,
gravidanza, screening

Come si trasmette l'infezione da CMV?

L'infezione da citomegalovirus (CMV) si trasmette principalmente per contatti interpersonali diretti o indiretti in cui si abbia scambio di saliva o altri liquidi biologici. Una frequente fonte di infezione

è rappresentata da bambini piccoli che, in assenza di sintomi, possono eliminare il virus con la saliva e le urine per periodi prolungati. Il virus può essere trasmesso anche per via verticale durante la gravidanza e tale evento è associato a un rischio variabile di sequele permanenti nel nascituro. In particolare, in caso di infezione primaria contratta in gravidanza il rischio di trasmissione materno-fetale è di circa il 30-40% mentre in caso di infezione non-primaria (ovvero riattivazione o reinfezione) la trasmissione si ha in meno del 2% dei casi.

Quali sono i quadri clinici dell'infezione post-natale e congenita?

Nell'individuo immunocompetente l'infezione primaria è caratterizzata da un quadro clinico completamente silente o meno frequentemente da una sindrome simil mononucleosica o una febbre aspecifica associata o meno a blandi sintomi respiratori. Gli esami ematici possono talora mostrare linfomonocitosi e ipertransaminasemia. Le caratteristiche del virus fanno sì che siano possibili riattivazioni (talvolta anche molto gravi negli immunodepressi) e reinfezioni che nella maggior parte decorrono in assenza di sintomi. In caso di trasmissione verticale l'infezione congenita può essere asintomatica o determinare dei sintomi transitori alla nascita o ancora determinare sequele permanenti nel bambino quali sordità neurosensoriale, deficit neurologici e visivi. Il rischio di sequele permanenti si aggira intorno al 20-25% in caso di infezione primaria contratta dalla madre durante la gravidanza (soprattutto nel primo tri-



MICHELE TROTTA

È specialista in Malattie Infettive, Allergologia e Immunologia Clinica e in Dermatologia e Venereologia. Attualmente è Dirigente Medico presso la SOD Malattie Infettive e Tropicali dell'AOU Careggi, Firenze. È fondatore, responsabile e referente del Centro di Riferimento per la Regione Toscana per le Malattie Infettive in Gravidanza

LORENZO ZAMMARCHI

Centro di Riferimento Regionale per la Regione Toscana per le Infezioni in Gravidanza, Firenze. SOD Malattie Infettive e Tropicali, AOUCareggi, Firenze. Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica Università degli Studi di Firenze

mestre) mentre il rischio è inferiore in caso di infezione non-primaria.

Qual è il ruolo dei test diagnostici per CMV in gravidanza?

A differenza di altre malattie del gruppo TORCH, al momento in Italia non è previsto uno screening sierologico per CMV in gravidanza in quanto, fino a poco tempo fa, non erano disponibili dati convincenti riguardanti interventi terapeutici efficaci. Ciò nonostante, non di rado la sierologia viene prescritta durante la gravidanza sia in donne asintomatiche (cosiddetto "screening spontaneo" su donne a rischio di contagio quali insegnanti di asilo nido, mamme con bambini di età inferiore ai 2 anni o su donne senza fattori di rischio) che in caso di sintomi o alterazioni bio-umoralie o ecografiche sospette. Le donne che nel primo trimestre presentano IgG positive e IgM negative (in Italia circa il 40% delle gestanti) non sono considerate ad aumentato rischio in quanto presentano un rischio personale molto basso di poter sviluppare una reinfezione o riattivazione nel corso della gestazione. In questo caso sono consigliati solo i controlli di routine. Le gestanti con sierologia negativa (IgG e IgM negative) non hanno mai contratto l'infezione da CMV e potrebbero acquisirla durante

la gestazione. In queste donne è stata suggerita la ripetizione della sierologia su base mensile fino alla 18-20^a settimana di gestazione e successivamente alla 35-37^a per identificare precocemente un'eventuale infezione primaria. Le donne che presentano IgG e IgM positive nel primo trimestre di gestazione sono meritevoli di un approfondimento diagnostico per cercare di datare l'infezione. A tale scopo l'esame più utile è rappresentato dall'IgG *avidity* che se risulta elevato indica un'infezione primaria avvenuta più di 16 settimane prima del prelievo. Risulta quindi fondamentale per una corretta interpretazione, poter eseguire il *test* prima possibile in gravidanza (infatti se eseguito oltre la 16^a settimana il *test* risulta difficilmente interpretabile). Il riscontro di IgG *avidity* bassa indica invece un'infezione primaria recente. Per un completo inquadramento e per tentare di discernere tra infezione primaria, non-primaria e movimenti anticorpali aspecifici, i centri di riferimento si avvalgono anche di *test* molecolari (*Polymerase Chain Reaction*) per ricercare il DNA del virus su sangue, urine e saliva.

Qual è il ruolo della diagnosi prenatale in caso di infezione da CMV in gravidanza?

Le ecografie ostetriche di secondo livello sono indicate nei casi in cui gli approfondimenti sierologici e virologici indicano che la donna ha acquisito l'infezione primaria in gravidanza e possono essere utili anche in caso di documentata infezione non-primaria. Le ecografie possono rilevare presenza di alcune alterazioni suggestive di infezione congenita da CMV quali polioidramnios, ventricolomegalia, microcefalia, iperogenicità peri-ventricolare. La ricerca del DNA del virus su liquido amniotico tramite PCR (da eseguire ad almeno 8 settimane dalla data di presunta infezione e ad almeno 20 settimane + 1 giorno di gestazione) è generalmente riservata ai casi di infezione primaria o quando vi siano alterazioni ecografiche sospette.

Vi sono terapie per l'infezione da CMV da effettuare in gravidanza?

Da diversi anni sono state impiegate immunoglobuline iperimmuni anti CMV per ridurre il rischio di trasmis-

sione verticale e trattare l'infezione fetale durante la gravidanza. Nonostante numerosi studi osservazionali abbiano indicato una possibile utilità di questo approccio, i risultati non sono stati confermati in uno studio randomizzato e controllato. Recentemente in uno studio non randomizzato sono stati utilizzati dosaggi più elevati rispetto a quelli impiegati nel *trial* randomizzato appena citato con risultati apparentemente promettenti.

Dati interessanti stanno emergendo a favore dell'utilizzo di valaciclovir. In particolare, in un *trial* randomizzato che ha coinvolto gestanti con infezione primaria da CMV, valaciclovir è stato somministrato al dosaggio di 8 g al giorno fino al momento dell'amniocentesi determinando una riduzione del 70% del tasso di trasmissione verticale. Alcuni neonati con amniocentesi negativa sono risultati infettati alla nascita suggerendo una possibile trasmissione tardiva post-amniocentesi. Uno studio clinico di fase 2, a braccio singolo, ha mostrato che valaciclovir al medesimo dosaggio somministrato fino al parto a gestanti con feti con infezione da CMV confermata (amniocentesi positiva) e alterazioni fetali ecografiche e/o biomorali lievi-moderate aumenta significativamente la percentuale di neonati asintomatici alla nascita dal 43% (dato ricavato da una coorte storica) all'82%.

Come viene gestito il neonato in caso di possibile infezione congenita da CMV?

Entro 2 settimane dalla nascita il neonato con possibile infezione da CMV deve essere sottoposto a ricerca del DNA del virus tramite PCR su urina e saliva (eventualmente anche su sangue). In caso di infezione confermata il neonato, solo se sintomatico, può essere trattato per 6 mesi per via orale con valganciclovir, che si è dimostrato utile nel migliorare parzialmente problemi uditivi e di neurosviluppo. Prima di intraprendere la terapia con valganciclovir deve comunque occorre effettuare un *counseling* ai genitori, spiegando i potenziali effetti collaterali e i benefici attesi del trattamento che, a tutt'oggi, resta *off-label* nel neonato con infezione da CMV. Appare opportuno, inoltre, che i neonati nati da madri che

abbiano ricevuto valaciclovir durante la gestazione siano opportunamente valutati e seguiti anche se gli esami virologici alla nascita risultano negativi.

Quali sono le strategie per prevenire l'infezione da CMV in gravidanza?

Mentre gli studi sui vaccini proseguono, alcune norme igienico-comportamentali (Tabella I) si sono dimostrate efficaci nel ridurre il rischio di acquisire l'infezione primaria da CMV durante la gravidanza e dovrebbero essere sempre raccomandate specialmente alle gestanti sieronegative che abbiano contatti con bambini.

Cosa viene fatto presso il Centro di Riferimento della Regione Toscana per le Malattie Infettive in Gravidanza?

Il Centro di Riferimento della Regione Toscana per le Malattie Infettive in Gravidanza, che ha sede presso la SOD Malattie Infettive e Tropicali dell'AOU Careggi (telefono per appuntamenti: 055-7949425, attivo in orario 10-14 da lunedì a venerdì), si occupa da più un ventennio della gestione delle infezioni del gruppo TORCH in gravidanza. Nei casi in cui è ritenuta opportuna e previo consenso informato della gestante, da circa un anno presso il Centro viene proposta la terapia *off-label* con valaciclovir in gravidanza per la prevenzione e il trattamento dell'infezione congenita da CMV.

Infine, del tutto recentemente, a seguito di richiesta elaborata con la collaborazione del Centro di Riferimento della Regione Toscana per le Malattie Infettive in Gravidanza e inviata formalmente all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) da Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT), Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI) e Società di Medicina Perinatale (SIMP) è stato decretato l'inserimento del medicinale valaciclovir (originatore o biosimilare) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale, per la prevenzione dell'infezione fetale e il trattamento della malattia fetale da citomegalovirus ai sensi della legge 648/96 (determina n. 142618/2020 - 20A07138 - GU Serie Generale n. 322 del 30-12-2020).

- Non condividere con il bimbo stoviglie (es. tazze, piatti, bicchieri, posate), cibo (es. non assaggiare la sua pappa con lo stesso cucchiaino), biancheria (es. asciugamani, tovaglioli), strumenti per l'igiene (es. spazzolino da denti)
- Non portare alla bocca succhiotti o ciò che il bimbo possa aver messo in bocca
- Non baciare il bambino sulla bocca o sulle guance
- Lavarsi accuratamente le mani con acqua e sapone dopo un contatto diretto con qualunque materiale organico (es. pulito il naso e la bocca del bambino, cambio del pannolino, maneggiato la biancheria sporca e i giocattoli ecc.)
- Lavare frequentemente giocattoli e superfici varie (es. seggiolone, box, passeggino) con acqua e sapone

Tabella I – Precauzioni per ridurre il rischio di infezione da citomegalovirus in gravidanza.

CITOMEGALOVIRUS IN GRAVIDANZA, TAKE-HOME MESSAGES

- L'infezione congenita da CMV ha una prevalenza alla nascita dello 0,7% e rappresenta un'importante causa congenita di sordità neurosensoriale e altri deficit neurologici
- In caso di infezione primaria in gravidanza la trasmissione verticale avviene nel 30-40% dei casi e il 20-25% dei neonati infetti svilupperà sequele permanenti
- In caso di infezione non-primaria (reinfezione o riattivazione) in gravidanza la trasmissione verticale avviene in < 2% dei casi e una percentuale inferiore di neonati infetti potrà sviluppare sequele permanenti
- La diagnosi dell'infezione in gravidanza si basa su metodiche sierologiche e molecolari per l'interpretazione delle quali può essere necessario il consulto con personale esperto
- Le ecografie ostetriche di secondo livello sono raccomandate in caso di infezione primaria contratta in gravidanza ma anche in caso di infezione non-primaria, mentre l'amniocentesi per la ricerca del DNA del virus (da eseguirsi con *timing* adeguato) è indicata generalmente in caso di infezione primaria o in presenza di alterazioni ecografiche
- Studi recenti mostrano che la terapia con valaciclovir durante la gravidanza può essere utile sia nel ridurre il rischio di trasmissione materno-fetale in seguito a infezione primaria che nei casi di infezione fetale confermata
- Recentemente AIFA ha deliberato l'inserimento di valaciclovir nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale, per la prevenzione dell'infezione fetale e il trattamento della malattia fetale da citomegalovirus (determina n. 142618/2020 - 20A07138 - GU Serie Generale n. 322 del 30-12-2020)
- I neonati con possibile infezione congenita da CMV devono essere sottoposti a ricerca del DNA del virus tramite PCR su urina e saliva (eventualmente anche su sangue). In caso di infezione confermata sintomatica vi è indicazione al trattamento per 6 mesi con valganciclovir, che si è dimostrato utile nel migliorare parzialmente problemi uditivi e di neurosviluppo
- Alcune norme igienico-comportamentali (Tabella I) sono utili nel ridurre la probabilità di contrarre l'infezione primaria in gravidanza e dovrebbero essere consigliate soprattutto alle gestanti sieronegative e in contatto con bambini piccoli
- Sebbene a oggi lo *screening* sierologico universale per CMV in gravidanza non sia previsto, i dati relativi a valaciclovir impongono una seria riflessione da parte dei decisori sull'opportunità di introdurlo

Quali sono le prospettive future?

I dati su valaciclovir, e il riconoscimento ricevuto da AIFA con l'inserimento del farmaco nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale secondo

legge 648/96 impongono una riflessione seria su un'eventuale introduzione dello *screening* sierologico universale per CMV in gravidanza in Italia. Infatti, il motivo principale per il quale lo *screening* non viene a oggi offerto,

ovvero l'assenza di interventi terapeutici di comprovata efficacia in caso di riscontro di infezione primaria in gravidanza, sembrerebbe non sussistere più.

trottam@aou-careggi.toscana.it

BEATRICE BORCHI, IRENE CAMPOLMI
Centro di Riferimento Regionale per la Regione Toscana per le Infezioni in Gravidanza, Firenze. SOD Malattie Infettive e Tropicali, AOU Careggi, Firenze

GIULIO CAPECCHI
Scuola di Scienze della Salute Umana, Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Firenze

MARIAROSARIA DI TOMMASO, VIOLA SERAVALLI
SOD Ostetricia e Ginecologia, AOU Careggi, Firenze. Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze

LUCIA PASQUINI
Medicina e Diagnosi Fetale, AOU Careggi, Firenze

LUISA GALLI
SODc Malattie Infettive, Dipartimento Attività Integrate di Pediatria Internistica, AOU Meyer, Firenze. Dipartimento di Neuroscienze, Area del Farmaco e Salute del Bambino, Università degli Studi di Firenze

ALESSANDRA IPPONI
Farmaceutica Ospedaliera e Politiche del Farmaco, AOU Careggi, Firenze

ALESSANDRO BARTOLONI
Centro di Riferimento Regionale per la Regione Toscana per le Infezioni in Gravidanza, Firenze. Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica Università degli Studi di Firenze