

## Opinione degli esperti n. 73 (sostituisce la n. 47)

### Commissione di garanzia della qualità

Presidente Prof. Dr. med. Daniel Surbek

## Citomegalovirus (CMV) e gravidanza

L. Schäffer, N. Ochsenbein, M. Boulvain, D. Baud, L. Raio, A. Duppenhaler<sup>a</sup>, B. Martinez de Tejada, S. Iff<sup>b</sup>, S. Tercanli, D. Surbek

Accademia di medicina materno-fetale, SSGO

<sup>a</sup>Infettivologia pediatrica, Inselspital Berna, <sup>b</sup>Segreteria di Stato dell'economia SECO

	Livello di evidenza
<p><b>Introduzione</b></p> <p>L'infezione congenita da CMV è la causa più comune di malformazioni congenite e disturbi dello sviluppo di origine infettiva (in particolare sordità e ritardo psicomotorio) e può comportare morte intrauterina/neonatale.</p> <p>In caso di infezione materna iniziale (infezione primaria), i tassi di trasmissione intrauterina dipendono dall'età gestazionale: circa il 5% preconcezionale (fino a 3 mesi), il 21% periconcezionale (4 settimane prima e 6 settimane dopo l'ultima mestruazione), il 37% nel primo trimestre e fino al 66% nel terzo trimestre di gravidanza. Anche la riattivazione e la reinfezione (infezione non primaria) da CMV possono causare infezioni intrauterine. I tassi esatti di trasmissione verticale delle infezioni non primarie non sono noti a causa della difficoltà di definire e diagnosticare tali infezioni. Tuttavia, il rischio sembra essere significativamente inferiore rispetto all'infezione primaria ed è stimato allo 0,2-3,4%. La gravità del danno congenito è maggiore per le infezioni nel primo trimestre, e nuovi studi suggeriscono che il rischio di danno neurologico è presente solo quando l'infezione si verifica nel primo trimestre. Anche la perdita dell'udito si riscontra in prevalenza in seguito a infezioni nel primo trimestre. Sebbene rari, sono stati descritti casi di danni successivi a infezioni più tardive. Sul fatto che questi casi possano essere stati classificati erroneamente esistono pareri discordanti. La trasmissione intrauterina non è sempre causa di danni congeniti, ma in circa un terzo dei bambini con infezione durante il primo trimestre è probabile riscontrare rilevanti anomalie neurologiche o danni all'udito. Alcuni di questi bambini sono ancora asintomatici alla nascita. Il 10-15% dei bambini asintomatici alla nascita mostrerà sintomi durante i primi anni di vita.</p> <p>Sebbene il rischio di danni fetali a lungo termine dovuti all'infezione dopo il primo trimestre sia basso, le infezioni nel secondo e terzo trimestre possono causare ritardo della crescita fetale, per cui in questi casi si raccomanda un monitoraggio appropriato.</p> <p>La sieroprevalenza materna in Europa occidentale è di circa il 50%. Il tasso annuale di sieroconversione nelle donne in gravidanza dipende dalla popolazione ed è pari all'1-7% nei paesi industrializzati, mentre per l'Europa occidentale (compresa la Svizzera) si ipotizzano tassi di sieroconversione inferiori (circa lo 0,5%). Se si considerano i nati vivi in Svizzera nel 2014, ciò significherebbe 426 bambini con infezione congenita da CMV, 43 dei quali con sospetto di infezione sintomatica alla nascita. Nella statistica ospedaliera svizzera sono state registrate 23 infezioni sintomatiche in questo periodo, ma non è stato incluso il numero di morti intrauterine, aborti spontanei e interruzioni di gravidanza. L'infezione materna si verifica di solito attraverso il contatto con secrezioni corporee infette (saliva, urina, liquido lacrimale, secrezioni genitali). La maggior parte delle infezioni materne primarie da CMV ha un decorso asintomatico, con sintomi simil-influenzali aspecifici osservati solo di rado, e le reinfezioni sono di solito asintomatiche.</p>	
<p><b>Popolazioni a rischio</b></p> <p>Lo stretto contatto con i bambini piccoli di età inferiore ai 4 anni è il fattore di rischio più importante per la sieroconversione, in quanto i bambini infetti sono spesso portatori di virus infettivi per lungo tempo. Le madri dei bambini che frequentano l'asilo nido hanno un rischio 10 volte più alto di sieroconversione. Il personale educatore degli asili nido ha un rischio di sieroconversione al CMV circa 4 volte più elevato rispetto al rischio basale delle gestanti. Dall'analisi dei dati disponibili, il personale medico non mostra alcun aumento del rischio di sieroconversione al CMV rispetto al rischio basale. Ciò è probabilmente dovuto alle consuete misure igieniche applicate in questo ambiente.</p>	IIa
<p><b>Valutazione dello stato sierologico per il CMV nella prima fase della gravidanza</b></p> <p>Tutte le donne dovrebbero essere informate il più presto possibile – idealmente prima della gestazione –</p>	III

sui rischi di un'infezione da CMV in gravidanza e sulla possibilità di determinare lo stato sierologico nei confronti del CMV. Ciò vale in particolare per le donne con maggior rischio di esposizione. La determinazione dello stato sierologico dovrebbe essere limitata al periodo preconcezionale e al primo trimestre di gravidanza, dato che nel periodo successivo il rischio di danno fetale è considerato molto basso (vedere sopra). La disponibilità di esami sierologici di base prima del concepimento è di aiuto nell'interpretazione di risultati dubbi nella fase iniziale della gravidanza e può guidare la tempistica di gravidanze mediante FIV nel caso si riscontrasse un'infezione primaria.

Se lo stato sierologico nei confronti del CMV viene valutato nel primo trimestre, dovrebbe essere effettuato il più presto possibile, includendo IgG e IgM. Se si riscontra positività per IgG e IgM, occorre determinare l'avidità delle IgG per stimare il probabile momento dell'infezione (un'avidità bassa è segno di un'infezione recente, mentre un'avidità elevata indica un'infezione più lontana nel tempo). In caso di IgG negative e IgM positive, si dovrebbe ripetere l'esame sierologico dopo 2 settimane, poiché le IgM potrebbero avere valori elevati ma senza specificità (reazione crociata). Se le IgG sono positive e le IgM negative, la paziente ha avuto una infezione da CMV in passato. Tuttavia, questa paziente non è protetta contro una reinfezione o una riattivazione. Se IgG e IgM sono entrambe negative, è possibile ripetere l'esame sierologico a 12-14 settimane di gestazione per escludere una sieroconversione avvenuta nel frattempo. **La determinazione dello stato sierologico dopo questo periodo ai fini dello screening non è raccomandata.** L'esame sierologico non è affidabile per diagnosticare una riattivazione o una reinfezione. Poiché la datazione esatta della sieroconversione può essere difficile, i risultati dubbi devono essere assolutamente discussi con uno specialista in medicina materno-fetale per orientare l'ulteriore gestione del caso ed evitare inutili interruzioni di gravidanza.

IIb

### **Prevenzione mediante misure igieniche**

Si raccomanda vivamente di applicare con continuità appropriate misure igieniche per interrompere le più importanti vie di trasmissione. Dal momento che esiste un potenziale rischio di infezioni primarie e reinfezioni, queste misure sono raccomandate per tutte le gestanti (comprese quelle con IgG positive al CMV), specialmente nella prima metà della gravidanza. È stato dimostrato che informare il più presto possibile le gestanti sui rischi specifici dell'infezione da CMV e fornire adeguati consigli sulle misure igieniche riduce significativamente il rischio di sieroconversione.

Nel fornire le necessarie informazioni sulle misure di prevenzione durante la gravidanza, il medico dovrebbe anche illustrare i rischi dell'infezione da CMV e il rischio individuale della gestante (popolazione a rischio), in quanto la consapevolezza in merito è bassa.

Si raccomandano le seguenti misure igieniche: lavarsi accuratamente le mani con acqua e sapone dopo il contatto con pannolini, urina e secrezioni corporee infantili come saliva, lacrime e secreto nasale. Evitare di condividere posate, stoviglie (cibo e bevande in comune), spazzolini da denti, manopole da bagno e asciugamani. Evitare il più possibile di baciare i bambini piccoli sulla bocca. Pulire le superfici che entrano in contatto con la saliva o l'urina di bambini. Nelle strutture ad alto rischio di trasmissione di CMV dovrebbero essere disponibili guanti monouso e disinfettanti per le mani. Le raccomandazioni igieniche si applicano anche al padre del bambino, che, in caso di infezione, può trasmetterla alla gestante tramite secrezioni.

### **Donne con aumentato rischio di esposizione al CMV sul posto di lavoro**

Tutte le gestanti e tutte le donne che possono iniziare una gravidanza dovrebbero essere informate e istruite dal datore di lavoro ai sensi dell'art. 63 cpv. 4 OLL 1 in merito a qualsiasi aumento del rischio di infezione da CMV sul posto di lavoro, alle sue possibili conseguenze per il nascituro e all'importanza delle misure igieniche sopra descritte. Ove possibile, oltre a osservare le misure di igiene, le donne in gravidanza dovrebbero evitare uno stretto contatto per motivi professionali con i bambini di età inferiore a 4 anni (cambio del posto di lavoro), soprattutto fino a 14 settimane di gestazione. Se ciò non fosse possibile, dovranno essere rigorosamente rispettate le misure igieniche sopra descritte, e tutte le attività con contatti potenziali con i fluidi corporei (cambio del pannolino, alimentazione, pulizia di naso/bocca) dovranno essere eseguite con i guanti. Qualora per motivi aziendali non si possano rispettare le misure di igiene e non sia possibile un cambio del posto di lavoro, il medico curante dovrebbe disporre un divieto di occupazione (per non idoneità secondo l'ordinanza sulla protezione della maternità, <https://www.seco.admin.ch/mutterschutz>) dopo valutazione del rischio individuale. Ciò vale in particolare per il primo trimestre. Un divieto di occupazione e un congedo di malattia generalizzati non sono raccomandati.

### **Procedura per sospetta infezione materna/fetale da CMV**

In caso di sospetto all'esame clinico o all'ecografia prenatale si dovrebbe sottoporre la madre a esami diagnostici per il CMV. Per prima cosa viene esaminato lo stato sierologico completo (IgG/IgM anti-CMV).

In caso di positività delle IgG e delle IgM, dovrebbe essere determinata l'avidità delle IgG anti-CMV per delimitare il momento dell'infezione (una bassa avidità testimonia un'infezione recente, mentre un'avidità elevata è segno di un'infezione più indietro nel tempo), poiché la sola positività delle IgM ha un basso valore predittivo per l'infezione primaria da CMV.

Tuttavia, il valore prognostico di un'elevata avidità diminuisce con l'avanzare della gravidanza. Se i risultati di laboratorio suggeriscono un'infezione materna primaria o una possibile reinfezione/riattivazione, o se non sono chiari, la paziente dovrebbe essere inviata a uno specialista in medicina materno-fetale per l'ulteriore gestione del caso. Un esame di tipo invasivo (PCR e carica virale sul liquido amniotico o, in alternativa, su un campione di sangue fetale) dovrebbe essere proposto ed eseguito al più presto 8 settimane dopo la sospetta infezione primaria e idealmente dopo 18-20 settimane di gravidanza. Mentre una positività al CMV nel liquido amniotico prima di 21 settimane di gestazione ha valore diagnostico, un'amniocentesi negativa prima di 21 settimane di gravidanza (ma almeno 8 settimane dopo l'infezione) ha una probabilità leggermente più elevata di risultati falsamente negativi. In questi casi i neonati sono tuttavia risultati asintomatici alla nascita. Un test invasivo dovrebbe essere sempre eseguito solo dopo aver valutato il rischio dell'intervento rispetto alle conseguenze del risultato (interruzione di gravidanza, trattamento, partecipazione a uno studio).

Se viene rilevata un'infezione fetale da CMV, si raccomanda la consulenza di uno specialista in medicina materno-fetale per discutere le possibili opzioni terapeutiche e la pianificazione di diagnostica ecografica approfondita, ulteriori esami diagnostici per immagini (RMI) e monitoraggio fetale.

### Possibili opzioni terapeutiche

In linea di principio, per la prevenzione di una trasmissione verticale in caso di infezione materna o per il trattamento in caso di comprovata infezione fetale da CMV sono disponibili medicinali antivirali e iperimmunoglobuline specifiche per il CMV. Gli studi attuali, incluso uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo in cui è stato somministrato il medicamento antivirale valaciclovir, mostrano una riduzione significativa dell'infezione fetale da CMV in seguito a infezione materna primaria contratta all'inizio della gravidanza. È inoltre dimostrato che il trattamento con valaciclovir in caso di infezione fetale da CMV confermata può ridurre il rischio di infezione sintomatica in determinate condizioni. Sebbene questi studi siano promettenti e non siano stati finora descritti effetti avversi, l'esperienza con il trattamento con valaciclovir a dosaggio elevato in gravidanza è ancora limitata e deve essere effettuata un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. In questi studi, il trattamento con valaciclovir in funzione profilattica è stato applicato somministrando in totale 8 g/die per via orale (2x4 g/die o 4x2 g/die) fino al momento dell'amniocentesi programmata. Nuovi dati dimostrano che dovrebbe essere utilizzato di preferenza un dosaggio di 2 g 4 volte al giorno, poiché il valaciclovir forma precipitati nel rene e, in casi rari, può causare una insufficienza renale acuta. L'indicazione per la terapia e il monitoraggio della gravidanza dovrebbe essere posta da uno specialista in medicina materno-fetale. Occorre tener conto delle controindicazioni e delle modalità di monitoraggio della terapia con valaciclovir. Il trattamento è off-label, per cui dovrebbe essere richiesta alla cassa malati una garanzia di assunzione dei costi.

Per quanto riguarda le iperimmunoglobuline, 2 studi randomizzati e controllati con placebo non hanno mostrato alcun effetto significativo sulla capacità di prevenire l'infezione fetale da CMV. Se il momento di inizio della terapia, l'intervallo di applicazione e il dosaggio possano aver svolto un ruolo importante è attualmente oggetto di valutazioni. In uno di questi studi è stato osservato un aumento del rischio di parto pretermine nel gruppo HIG, un dato che è importante prendere in considerazione. Uno studio non randomizzato sulla profilassi della trasmissione mediante trattamento molto precoce con iperimmunoglobulina a dosaggio intensificato per un intervallo di tempo ridotto fino a 20 settimane di gravidanza ha mostrato un tasso di trasmissione intrauterina significativamente più basso in 40 infezioni primarie nel primo trimestre rispetto a un gruppo di controllo storico. In questo studio è stata applicata una dose di HIG di 200 UI/kg di peso corporeo materno ogni due settimane fino al momento dell'amniocentesi programmata. Questa terapia potrebbe essere una buona opzione in caso di infezioni con diagnosi particolarmente precoce. Prima di poter formulare raccomandazioni è necessario condurre ulteriori RCT (studi randomizzati controllati). Inoltre, deve essere effettuata un'analisi del rapporto rischio/beneficio. Dato che il trattamento è off-label e molto costoso, dovrebbe essere richiesta alla cassa malati una garanzia di assunzione dei costi.

### Riassunto

**L'infezione congenita da CMV è la causa più comune di malformazioni congenite e disturbi dello sviluppo di origine infettiva.**

**Il fattore di rischio più importante per la sierconversione materna è lo stretto contatto con i bambini piccoli di età < 4 anni.**

Ib

IIb

III

**Il rischio di trasmissione verticale è relativamente elevato e dipende dall'età gestazionale. Secondo i dati attuali, la trasmissione fino a 12-14 sdg espone il feto a un alto rischio di sequele, che invece sembra essere piuttosto basso in caso di trasmissione più tardiva.**

**Tutte le gestanti e le donne che pianificano una gravidanza dovrebbero ricevere il più presto possibile informazioni sui rischi dell'infezione da CMV e raccomandazioni per la sua prevenzione mediante misure igieniche volte a ridurre il rischio di infezione. Inoltre, dovrebbero essere informate della possibilità di valutare lo stato sierologico nei confronti del CMV poco prima del concepimento o all'inizio della gravidanza. Per consentire una decisione informata, dovrebbero essere discussi vantaggi e svantaggi della conoscenza dello stato sierologico. Questa decisione dovrebbe includere anche il rischio specifico di infezione da CMV della donna (contatto con bambini di età < 4 anni a casa o sul lavoro, altra esposizione presunta).**

**In caso di (sospetta) infezione da CMV durante la gravidanza, dovrebbe essere prestata ulteriore assistenza da parte di uno specialista in medicina materno-fetale. Secondo studi recenti, sono disponibili opzioni terapeutiche efficaci per ridurre il rischio di trasmissione verticale all'inizio della gravidanza e migliorare gli esiti in caso di infezione fetale.**

**Un divieto di occupazione generalizzato per le gestanti a rischio non è raccomandato e risulta indicato solo qualora per motivi aziendali non fosse possibile rispettare le necessarie misure di igiene. Questa misura può essere limitata al primo trimestre di gravidanza.**

**Infine, la valutazione del neonato in caso di infezione da CMV sospetta o comprovata durante la gravidanza dovrebbe essere effettuata (conferma dell'infezione da CMV mediante PCR sulle urine nelle prime 3 settimane di vita) da un neonatologo/pediatra.**

Livello di evidenza	Grado di raccomandazione
<b>Ia</b> Evidenza ottenuta da meta-analisi di studi controllati e randomizzati.	<b>A</b> In letteratura, che deve essere globalmente di buona qualità e coerente, esiste almeno uno studio controllato e randomizzato che abbia condotto alla raccomandazione in questione (livello di evidenza Ia, Ib).
<b>Ib</b> Evidenza ottenuta da almeno uno studio controllato e randomizzato.	<b>B</b> Sull'argomento della raccomandazione sono disponibili studi clinici ben controllati, ma non randomizzati (livello di evidenza IIa, IIb, III)
<b>IIa</b> Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung	<b>C</b> Esistono evidenze basate su rapporti o pareri di gruppi di esperti e/o sull'esperienza clinica di specialisti rinomati. Non sono disponibili studi clinici di alta qualità direttamente applicabili (livello di evidenza IV)
<b>IIb</b> Evidenza ottenuta da almeno un altro tipo di studio quasi sperimentale ben disegnato.	<b>Buona pratica</b> <input checked="" type="checkbox"/> La buona pratica raccomandata sulla base dell'esperienza clinica del gruppo di esperti che ha redatto l'opinione degli esperti / la linea guida.
<b>III</b> Evidenza ottenuta da studi descrittivi non sperimentali ben disegnati, come studi comparativi, di correlazione o di casi.	
<b>IV</b> Evidenza ottenuta da rapporti o opinioni di esperti e/o da esperienza clinica di specialisti rinomati.	

Tradotto dall'inglese (fonte: RCOG Guidelines n. 44, 2006)

#### Dichiarazione di conflitti di interessi:

**Tutti gli autori dichiarano di non avere conflitti di interessi in relazione alla presente opinione degli esperti.**

#### Bibliografia disponibile presso gli autori

**Data: 22 febbraio 2021**

*La Commissione di garanzia della qualità di ginecologia svizzera SSGO elabora linee guida e opinioni degli esperti con la più grande cura; tuttavia, la Commissione di garanzia della qualità di ginecologia svizzera SSGO non può assumere la responsabilità dell'esattezza e dell'eshaustività del contenuto. Le informazioni dei produttori devono essere rispettate in tutti i casi, in particolare le indicazioni relative alla posologia. Dal punto di vista della Commissione, le linee guida e le opinioni degli esperti corrispondono allo stato attuale delle conoscenze scientifiche nel momento della loro stesura. Gli utilizzatori devono tenere conto delle modifiche sopravvenute nel frattempo.*