

L'infezione da citomegalovirus (Parte prima)

a cura di Giorgio Bartolozzi

(vai alla parte seconda)

Il nome di citomegalovirus (CMV) è stato coniato da Weller, in sostituzione delle vecchie denominazioni di "virus delle ghiandole salivari" o di "virus della malattia da inclusioni citomegaliche".

Il CMV dà più spesso infezioni inapparenti e di rado causa malattia, con ampia variabilità del quadro clinico. Sono riconosciute infezioni primitive (in soggetti suscettibili) e infezioni ricorrenti, legate alla riattivazione di un'infezione latente o a una reinfezione esogena. La sede della latenza virale è probabilmente rappresentata dai monociti, dai linfociti e dai neutrofili circolanti. Le infezioni primarie danno malattie più gravi, anche nell'embrione e nel feto.

Il citomegalovirus (CMV) è anche in Italia l'infezione congenita più comune: essa può essere causa di paralisi cerebrale, di ritardo mentale e di sordità. Da quando una ventina di anni fa è iniziata la diffusione dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il CMV si è dimostrato uno dei più frequenti agenti opportunisti nei pazienti immunocompromessi. Infatti sia nei pazienti con AIDS (sindrome dell'immunodeficienza acquisita) che nei soggetti trapiantati, le infezioni da CMV sono frequentissime e spesso sono causa di malattia, con compromissione di organi vitali, gravi sofferenze, diminuita qualità di vita e a volte pericolo stesso di vita. Va ricordato che l'infezione da CMV in corso di AIDS è così frequente che per un certo periodo, prima della scoperta dell'HIV, è stato ritenuto che il CMV fosse la causa prima della malattia e non un semplice agente opportunista.

EZIOLOGIA ED EPIDEMIOLOGIA

I virus citomegalici comprendono un gruppo di agenti della famiglia degli herpes virus, conosciuti per la loro distribuzione ubiquitaria, sia nell'uomo che in molti mammiferi. Tutti i ceppi di CMV sono geneticamente omologhi, ma nessuno è identico, a meno che non sia stato isolato da casi collegati fra loro epidemiologicamente.

Si tratta del gruppo più voluminoso dei virus erpetici (200 nm): è un virus a DNA a doppia elica con un "core" di 64 nm, un capsido icosaedrico di 162 capsomeri e un pericapside. Il CMV è un virus particolarmente grande: basti pensare che ha circa 20 volte più materiale genetico del virus dell'immunodeficienza umana, con sequenze di DNA che codificano per più di 100 proteine.

La malattia è strettamente specie-specifica: l'uomo è la sola riserva. Non si conoscono vettori nel ciclo naturale di trasmissione. I CMV, caratteristici di altre specie, sono ad esse limitati e non diffondono all'uomo.

L'escrezione del virus continua per anni dopo un'infezione congenita, perinatale o post-natale precoce, attraverso le urine (per 6 o più anni) e la saliva (per 2-4 anni). Anche bambini o adulti dopo un'infezione primaria eliminano virus a lungo. Un'escrezione intermittente di virus può avvenire d'altra parte in una buona proporzione di adulti sieropositivi, per cui esiste sempre nella popolazione una grande riserva di virus.

La trasmissione può avvenire verticalmente dalla madre al prodotto del concepimento o essere orizzontale, per contatto diretto o indiretto da persona a persona: il virus si ritrova nelle urine, nelle secrezioni oro-faringee, nelle secrezioni cervicali o vaginali, nello sperma, nel latte, nelle lacrime e nel sangue. La diffusione dell'infezione richiede contatti stretti e prolungati con pazienti infetti. Gli oggetti possono avere un loro ruolo nella trasmissione del CMV: il virus è stato ritrovato sulle superfici di plastica e il generale sui giocattoli, per ore dopo la sua emissione. La prevalenza dell'infezione da CMV è maggiore nei paesi in via di sviluppo e nelle classi socio-economiche più basse dei paesi sviluppati.

Esso è presente anche nel latte di donne sieropositive, tanto è vero che dove l'allattamento al seno sia molto diffuso e le donne siano sieropositive, la maggior parte dei bambini acquisisce l'infezione nel primo anno di vita. Un'altra via attraverso la quale i bambini in età prescolare acquisiscono la malattia è quella del passaggio interpersonale negli asili nido, nei quali i contatti fra i bambini sono intensi e quotidiani, essenzialmente attraverso la saliva e le lacrime. I contatti sessuali e i trapianti sono altre due vie di trasmissione.

La prevalenza di anticorpi per il CMV aumenta con l'età, a seconda della situazione geografica, etnica e socioeconomica delle popolazioni studiate. Il livello d'immunità nelle donne in età feconda varia anch'esso fortemente nelle diverse popolazioni: in Europa la variabilità va dal 50 all'85%. Nei latenti non infetti gli anticorpi IgG di origine materna hanno un tempo di dimezzamento di circa 1 mese e scompaiono entro 4-9 mesi. Al contrario, nei lattanti infetti i livelli di IgG rimangono elevati e spesso superano i livelli, presenti nella madre; nei neonati infetti sono anche presenti alti livelli di IgM specifiche.

Ai neonatologi e ai pediatri interessa soprattutto l'infezione congenita, che avviene nello 0,5-1,5% di tutti i nati.

Un'infezione da CMV viene anche in donne immuni: probabilmente, come avviene per l'herpes simplex e per il virus varicella-zoster, nei soggetti che siano stati infettati si verificano con una relativa frequenza riattivazioni del virus latente, più facilmente durante la gravidanza. E' stata dimostrata anche la possibilità che in gravidanza venga acquisito

un virus appartenente a un tipo diverso da quello incontrato precedentemente.

Quando nella donna in gravidanza avvenga un'infezione primaria il virus si trasmette al feto nel 35% dei casi.

Negli USA l'incidenza dell'infezione congenita da CMV è da 3 a 7 volte più alta nei figli nati da madri adolescenti.

La trasmissione dalla madre al prodotto del concepimento può avvenire quindi durante la gravidanza, durante il passaggio attraverso il canale del parto o attraverso l'allattamento al seno; queste due ultime vie sembrano le più frequenti.

PATOGENESI

Gli aspetti importanti dell'infezione da CMV negli umani, sono:

- la capacità del virus di distruggere le cellule dell'ospite
- di infettare cellule e tessuti diversi
- di evadere e interferire con i meccanismi di difesa dell'ospite
- di persistere indefinitivamente nelle cellule dell'ospite, come tutti gli altri herpes virus.

La capacità del virus di infettare le cellule bianche e le cellule degli endoteli vascolari probabilmente facilita la disseminazione del virus nell'ospite. Infatti una piccola parte dei monociti circolanti di soggetti sieropositivi contiene il CMV allo stato latente. Quando i monociti sono attivati e si differenziano in macrofagi tissutali, il CMV si riattiva fino a dare di nuovo infezione (reinfezione endogena).

Il CMV influenza negativamente in vario modo tutti sistemi immunologici:

- inibisce le risposte dei linfociti T citotossici dell'ospite, interferendo con l'elaborazione e la presentazione degli antigeni virali da parte delle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) classe I
- interferisce con le risposte delle cellule T helper, per degradazione delle molecole MHC della classe II
- inibisce l'attività "killing" delle cellule "natural killer"
- codifica inoltre proteine che hanno la capacità d'impedire le difese dell'ospite contro i virus, attraverso altri meccanismi come l'interferenza con l'apoptosi e la lisi mediata dal complemento o infine sequestrando le citochine
- codifica per chemochine che hanno la capacità di attirare neutrofili e monociti, in modo tale da facilitare la disseminazione del virus.

Da questa ricchezza di attività risulta che l'infezione da CMV è il frutto di un delicato bilancio, che in soggetti immunocompetenti porta alla persistenza del virus e alla mancanza di ma-

lattia. Quando questo bilancio sia disturbato da un'inadeguata risposta immune dell'ospite e da un ceppo virale di aumentata virulenza, la moltiplicazione virale sfugge al controllo e il virus si diffonde fino a dare malattia.

Le famose cellule citomegaliche, descritte in molti organi (parotide) sono cellule epiteliali infettate, grandi da 2 a 4 volte le cellule normali. Esse presentano un corpo incluso intranucleare che occupa la maggior parte del nucleo della cellula: esso è, in modo caratteristico, separato dalla membrana nucleare da un alone chiaro, da cui deriva il nome di cellule a occhio di civetta.

L'INFEZIONE CONGENITA DA CMV

Delle donne che acquisiscono il CMV in gravidanza o che manifestano una riattivazione, solo una minoranza trasmette il virus al prodotto del concepimento (trasmissione verticale). Questo evento si verifica, anche nel nostro Paese, intorno all'1 % di tutte le gravidanze. Infezioni clinicamente apparenti avvengono in circa il 10% dei neonati infettati e sono quasi sempre la conseguenza di un'infezione primaria della madre. Dei sintomatici solo la metà (1 caso quindi su circa 2.000 nati) ha una malattia generalizzata da CMV.

L'epoca gestazionale non influenza il rischio di trasmissione del CMV in utero, ma se l'infezione è acquisita dalla madre precocemente (prima della 27° settimana), essa si accompagna nel feto a un decorso peggiore. Lo studio d'infezioni congenite in gravidanze successive, dimostra che la prima infezione è di maggiore gravità: anche per il feto di recente è stato dimostrato che in donne già immuni prima della gravidanza è possibile un'infezione con un ceppo di CMV antigenicamente diverso, è possibile il manifestarsi di una trasmissione intrauterina, come se si trattasse di una prima infezione (manifestazioni sintomatiche nel feto/neonato).

Non esiste alcuna correlazione fra entità di escrezione del CMV durante la gravidanza e infezione transplacentare, mentre esiste una buona correlazione fra presenza del CMV nelle secrezioni cervicali (26-56 %) e nel latte (63%) e infezione perinatale.

Dal momento in cui avviene l'infezione intrauterina, l'incidenza degli effetti dannosi per il feto è più alta che in ogni altra età della vita, se si escludono i soggetti fortemente immuno-compromessi.

Le manifestazioni cliniche dei neonati sintomatici sono riportate nella tabella 1: circa il 40% dei neonati sono piccoli per l'età gestazionale, il 35% sono pretermine e il 25% dei maschi ha un'ernia inguinale. Gli esami di laboratorio dimostrano che ci sono segni di sofferenza epatobiliare, ematopoietica e del sistema nervoso centrale.

Sistema	Manifestazione	Frequenza %
Cute	Petecchie Porpora, ecchimosi Ittero	75 10 67
Sistema epatobiliare	Epatomegalia Bilirubina diretta > 2 mg/dL ALT elevata (>80 ui/mL)	60 80 80
Sistema ematopoietico	Trombocitopenia (<100.000/mm ³) Anemia Splenomegalia	77 50 60
Sistema nervoso centrale	Microcefalia Calcificazioni endocraniche (TC) Scarsa tendenza ad alimentarsi, letargia Convulsioni Iperproteiorachia (> 120 mg/dL)	53 54 30 7 47
Udito	Sordità sensoriale	50
Visione	Corioretinite	10

Su 1.000 nati vivi	Valutazione del numero di casi
Numero di neonati infetti (1%)	10
Numero di neonati infettati, sintomatici alla nascita (5-10%)	0,5-1
Numero di morti (20%)	0,2
Numero di soggetti con sequele tardive, sopravvissuti(90%)	0,8
N. di neonati infetti asintomatici alla nascita (90-95%)	9-19
N. di soggetti con sequele tardive (10%)	0,9
Totale dei soggetti deceduti o con sequele su 1.000 nati	1,8

SEQUELE DELL'INFEZIONE CONGENITA DA CMV

Di grande interesse anche gli esiti a distanza, che non sono solo appannaggio delle forme sintomatiche. La sordità neurosensoriale è probabilmente la conseguenza più frequente; i denti hanno una colorazione gialla e lo smalto è opaco e fragile. Alla microcrania si associa spesso deficit mentale (vedi tabella 3).

Anche in quel 90-95% di neonati con infezione congenita da CMV, senza manifestazioni cliniche evidenti, le sequele a di-

stanza possono essere presenti ugualmente, sia pure con minor frequenza (5-10% dei casi). Esse sono uguali a quelle già viste e tutte compaiono nei primi due anni di vita. Anche per quanto riguarda le sequele è importante la modalità d'infezione della madre: le forme primarie danno più spesso malattie acute neonatali e sequele a distanza, mentre le forme ricorrenti danno con minor frequenza manifestazioni cliniche alla nascita e abbastanza di rado sequele. Come è stato visto di recente, talvolta è possibile che si tratti di un'infezione materna in gravidanza, dovuta a un ceppo diverso da quello precedentemente incontrato e verso il quale la donna era già immune (Boppana SB et al., N Engl J Med 2001, 344:1366-71).

Tabella 4. Esiti in soggetti con infezione congenita da CMV (92 sintomatici vs 267 asintomatici, %)

Esito	92 neonati sintomatici %	267 neonati asintomatici %
Morte	38	0
Microcefalia	48	4
Ritardo psicomotorio	70	4
Sordità: -unilaterale -bilaterale -stabilizzata -progressiva	61 30 70 43 57	5 64 36 64 36
Corioretinite e atrofia ottica	14	2
Difetti dello smalto	27	4
Infezioni batteriche gravi	4	5
Totale con una o più complicazioni	92	6

Età in mesi	Soglia (dB) - Destra	Soglia (dB) - Sinistra
1,75	Ha superato lo screening	
2,5	Non rilevato	30
3,25	30	30
5,25	Nessuna risposta	35
5,75	Nessuna risposta	30
7	Nessuna risposta	80
7,25	Nessuna risposta	60
8	Nessuna risposta	60
12	Nessuna risposta	60

Nel caso riportato in tabella all'età di 5 mesi è stata rilevata un'a grave perdita dell'udito a destra, che si mantiene anche nelle età successive. A sinistra la perdita di udito si aggrava progressivamente fino a 60-80 dB.

INFEZIONE PERINATALE/NEONATALE DA CMV

Il periodo d'incubazione è di 4-12 settimane. La grande maggioranza dei neonati rimane asintomatica, anche perché, trattandosi essenzialmente di riattivazioni d'infezioni materne, i neonati sono dotati di anticorpi specifici di origine materna. Queste forme asintomatiche neonatali non hanno alcun effetto sfavorevole sull'accrescimento e sullo sviluppo psicomotorio, nè danno sequele. Nei bambini di basso peso o nei nati di peso normale, ma sofferenti per cause diverse, l'infezione da CMV, acquisita nei primi mesi di vita, presenta un rischio maggiore, per cui è possibile che essa si presenti con quadri simili a quelli già visti nei casi sintomatici d'infezione congenita e con gravi sequele a distanza.

Le infezioni perinatali da CMV dipendono dall'esposizione del nascituro alle secrezioni vaginali infette della madre (durante il parto) e al latte materno, durante i primi mesi di vita post-natale: l'esposizione al CMV nelle vie genitali della madre è responsabile del 30-50% delle infezioni perinatali, mentre la trasmissione attraverso il latte è responsabile delle rimanenti 50-70%. La trasmissione attraverso il latte materno avviene soprattutto nei nati di peso molto basso.

Dopo l'ingestione del virus, l'infezione probabilmente si localizza alla bocca, al faringe, alla mucosa esofagea e più spesso alle ghiandole salivari, per le quali il CMV ha un particolare tropismo.

L'infezione da CMV acquisita attraverso trasfusione in un neonato con peso superiore ai 1.250 g che abbia nel sangue anticorpi passivamente acquisiti dalla madre non si accompagna a sintomi clinici. Ma anche questa volta se si tratta di un neonato pretermine di peso molto basso, il CMV trasmesso con la trasfusione può dare malattia, con quadro simile a quello dei soggetti con infezione congenita.

L'INFEZIONE ACQUISITA IN ETÀ POST-NEONATALE: LA MONONUCLEOSI DA CMV

Nelle infezioni di bambini o adulti, immunologicamente normali, quasi tutte le infezioni da CMV sono asintomatiche.

Quando sono sintomatiche le infezioni da CMV si presentano con il quadro della mononucleosi. Tanto è vero che circa la metà nelle mononucleosi eterofilo-negative sono da CMV. Il quadro è uguale a quello della mononucleosi da virus di Epstein Barr, anche se la faringite essudativa è più di rado presente.

Le infezioni postnatali possono insorgere in soggetti immunocompetenti o immunodepressi:

In soggetti immuno-competenti nella maggior parte dei casi l'infezione avviene in modo asintomatico: in una minoranza può insorgere un quadro clinico sovrapponibile in parte a quello della mononucleosi infettiva. La mononucleosi da CMV va sospettata quando la ricerca degli anticorpi specifici anti-EBV e quella degli anticorpi eterofili sono negative.

In soggetti immuno-compromessi (trapiantati, portatori di tumori in trattamento e soprattutto infezioni da HIV). Anche se in questi soggetti è possibile avere una forma asintomatica o un quadro mononucleosi-simile, più spesso si osserva la comparsa delle complicazioni: polmonite interstiziale, epatite, ulcerazioni dell'apparato digerente, retinite, meningoencefalite, encefalopatia, miocardite, trombocitopenia, anemia emolitica e alterazioni a carico delle ghiandole endocrine.

a) **La trasmissione nei primi anni di vita.** Nelle comunità di soggetti in età prescolare (asilo nido e scuola materna) è molto facile la trasmissione dell'infezione da un bambino all'altro. I componenti della famiglia possono essere contagiati successivamente.

b) **La trasmissione sessuale.** Mentre nelle popolazioni in via di sviluppo, il 90-100% della popolazione s'infetta nei primi 5 anni di vita, nei paesi sviluppati l'infezione, che ha in generale una diffusione minore, viene spesso acquisita dopo la pubertà. La trasmissione per via sessuale (sperma e secrezioni vaginali) è stata più volte dimostrata, anche se non vanno sottovalutate le possibilità di diffusione del virus attraverso la saliva e il contatto orale.

c) **La trasmissione col sangue e con gli organi.** Queste vie rappresentano un reale pericolo, soprattutto nell'ospite compromesso, come i piccoli per la data e i prematuri, i soggetti riceventi un trapianto di midollo osseo o di rene. Il rischio di acquisire il CMV è stato calcolato intorno al 2.7% per ogni unità di sangue. Il virus esiste allo stato latente, probabilmente iscritto nel DNA dei leucociti. Il trapianto di un rene da un donatore sieropositivo a un ricevente sieronegativo determina un'infezione primaria da CMV nell'80% dei casi.

* Pass R.F.: Cytomegalovirus infection, *Pediatr Rev* 23:163-78, 2002