

Citomegaloviroosi congenita: terapia antivirale dalla gravidanza all'infanzia.

Valentini P¹, Turriziani Colonna A², Scarlato L², Iademaro M², Buonsenso D¹, Conti G³.

¹Pediatria, Dipartimento Scienze della Salute della Donna e del Bambino e di Sanità Pubblica, Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

³Otorinolaringoiatria, Dipartimento di Neuroscienze, Organi di senso e Torace, Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Abstract

Il Citomegalovirus è una delle principali cause di disabilità intellettiva ed ipoacusia in seguito ad infezione intrauterina. Negli anni si sono moltiplicati gli sforzi per contrastare l'infezione o i suoi effetti attraverso interventi di tipo farmacologico sia sulle donne gravide che sul prodotto del concepimento, in attesa che tale problema possa essere prevenuto attraverso l'utilizzo di un vaccino sicuro ed efficace. Si propone una breve rassegna dei principali approcci terapeutico-preventivi utilizzati e dei risultati ottenuti.

Parole chiave: Citomegalovirus congenito, prevenzione, terapia

Abstract

Cytomegalovirus is one of the main causes of intellectual disability and hearing loss following intrauterine infection. Over the years, efforts have multiplied to fight the infection or its effects through pharmacological interventions both on pregnant women and on their fetuses or babies, waiting for this problem can be prevented through the use of a safe and effective vaccine. A brief review of the main therapeutic-preventive approaches used and their results is proposed.

Keywords: Congenital Cytomegalovirus infection, prevention, therapy

Introduzione

L'infezione congenita da Citomegalovirus (CMV) è la più frequente infezione congenita riscontrabile in tutto il mondo, con una incidenza globale stimata che va dallo 0,6-0,7% in USA ed Unione Europea all'1-5% nei Paesi in via di sviluppo. Il quadro clinico riscontrabile nei neonati varia dalla totale asintomaticità (l'85-90% dei casi) a forme di Citomegaloviroosi che presentano danni di varia gravità (10-15%), a volte molto invalidanti e potenzialmente fatali. In questo secondo gruppo si possono riscontrare varie tipologie di alterazioni, sia sul piano clinico (ittero, petecchie, epato-splenomegalia, microcefalia, deficit neurologici) che sul piano laboratoristico strumentale (iperbilirubinemia, trombocitopenia, corioretinite, ipoacusia neurosensoriale). Tuttavia, non esiste ancora un pieno accordo nella distinzione fra casi sintomatici ed asintomatici e questo può riflettersi sulla

variabilità dei dati epidemiologici riportati in letteratura (Marsico e Kimberlin, 2017).

Fra i possibili danni dell'infezione congenita da CMV, grande attenzione viene rivolta all'ipoacusia neurosensoriale, sia per il particolare tropismo dimostrato dal CMV per il sistema uditivo e, in particolare, la coclea, sia per la possibilità, ampiamente descritta in letteratura, della comparsa di ipoacusia a distanza dalla nascita, sia nei soggetti sintomatici che in quelli asintomatici al momento della nascita, nei quali può anche essere l'unico danno osservato. In media una ipoacusia tardiva può essere evidenziata intorno al terzo anno di vita nei soggetti sintomatici ed al quarto nei soggetti asintomatici, con circa il 50% di questi bambini che possono andare incontro ad un ulteriore peggioramento della loro soglia uditiva; a questo bisogna aggiungere che la citomegaloviroosi congenita costituisce anche

una causa importante di ritardo del neurosviluppo, causando anomalie psicomotorie in una grossa percentuale di soggetti sintomatici (Dahle, 2000). Considerata l'importanza delle conseguenze derivate da un deficit della funzione uditiva congenito o insorto precocemente sullo sviluppo linguaggio e, di conseguenza, socio-emozionale, è comprensibile l'impegno della ricerca nell'identificare dei possibili interventi in grado di modificare favorevolmente la storia naturale di questa infezione.

Possiamo suddividere i possibili interventi in tre categorie:

Interventi di prevenzione vaccinale dell'infezione da CMV;

Interventi in utero per prevenire/trattare l'infezione materno-fetale del CMV;

Interventi neonatali sugli infetti sintomatici.

Interventi di prevenzione dell'infezione da CMV

Attualmente molti studi sono in corso per ottenere un vaccino che possa modificare il corso naturale dell'infezione da CMV, ma una parte di essi è indirizzata all'utilizzo in pazienti sottoposti o candidati al trapianto di cellule ematopoietiche ed organi solidi. Quelli che potrebbero essere utilizzati in una popolazione sieronegativa di bambini, adolescenti o anche di donne sieropositive nel periodo pre- e postpartum, sono sostanzialmente cinque:

Un vaccino in fase II/III di sperimentazione (Moderna), che utilizza la tecnica dell'mRNA e che ha come target la glicoproteina dell'envelope virale (gB) ed un complesso glicoproteico pentamerico (gH, gL, UI128, UI130, UI131a);

Un vaccino in fase I di sperimentazione (GSK), che utilizza una proteina ricombinante adiuvata e che ha come target il medesimo complesso glicoproteico pentamerico gB;

Un vaccino in fase I di sperimentazione ormai ultimata (VBI), che utilizza particelle simili a virus (VLP) adiuvate per stimolare la produzione di anticorpi contro la gB;

Un vaccino in fase II di sperimentazione (Merck) che utilizza un ceppo di CMV difettivo nella replicazione, capace di esprimere il complesso pentamerico;

Un vaccino in fase II di sperimentazione (Sanofi) costituito da gB ricombinante adiuvata da MF59, una emulsione olio/acqua.

I risultati, pur essendo promettenti, sono, comunque, da contestualizzare, considerata la fase ancora precoce di sperimentazione, la eterogeneità dei vari disegni di studio e le popolazioni reclutate (adulti). Inoltre, la maggior parte degli studi mirano allo sviluppo di una risposta umorale, che non appare sufficiente, da sola, a proteggere le donne gravide dalla infezione citomegalica (Boppana, 2023). Recentemente, sono stati pubblicati i risultati di uno studio preliminare in cui un vaccino costituito da polipeptide sintetico coniugato con la proteina carrier CRM197, si è dimostrato capace di sviluppare una buona risposta sia umorale che cellulare (Jiang, 2023).

Trattamento/prevenzione in utero con Ig iperimmuni

Le immunoglobuline iperimmuni (IperIg) sono state utilizzate sia allo scopo di prevenire la trasmissione materno-fetale che per trattare feti già infetti. I risultati preliminari, che deponevano per un importante impatto della somministrazione di IperIg sia sull'infezione materno-fetale che sulla clinica dei neonati infetti, non sono stati, però, confermati da successivi trial clinici randomizzati (RCT) ben disegnati e condotti dai quali non emergeva alcuna differenza fra trattati e non trattati. La netta differenza di risultati fra RCT e studi osservazionali è stata addebitata a problematiche metodologiche. Pertanto, allo stato attuale, l'utilizzo delle immunoglobuline specifiche anti-CMV non rappresenta un'arma di punta nella lotta all'infezione da CMV in gravidanza (Fitzpatrick, 2022 – Hughes, 2023).

Trattamento/prevenzione in utero con Valaciclovir

Differente prospettiva emerge dagli studi effettuati nella seconda decade degli anni 2000 nei quali vengono valutati i risultati dell'utilizzo del Valaciclovir (VLC) per trattare l'infezione citomegalica in gravidanza. Per ciò che riguarda la percentuale di trasmissione transplacentare del virus, l'utilizzo del VLC sembra offrire maggiori garanzie di buoni

risultati. Restano, purtroppo, in molti studi, problemi di metodologia che comportano una valutazione molto prudente dei risultati: piccole dimensioni dei gruppi trattati, uso di coorti storiche come gruppi di controllo, esclusione delle gravidanze interrotte volontariamente nelle valutazioni finali, mancanza di aggiustamenti per epoca gestazionale sono gli errori procedurali più frequentemente osservati, soprattutto negli studi che hanno valutato l'outcome del trattamento materno con VLC sulla clinica dei neonati infetti al momento della nascita, dove sembra probabile una maggiore percentuale di infezione asintomatica nei figli delle donne trattate rispetto ai controlli, senza apparente influenza sugli altri possibili eventi avversi causati dal CMV (5).

Un recentissimo lavoro di revisione sistematica e metanalisi ha tuttavia confermato come le conclusioni sull'efficacia del VLC nel prevenire l'infezione congenita abbiano delle basi robuste, mentre sono necessarie ulteriori esperienze per chiarire il ruolo del VLC nell'influenzare il decorso e le conseguenze dell'infezione intrauterina nei neonati (D'Antonio, 2023).

Per quanto riguarda il trattamento dei neonati infetti, sono ancora un punto di riferimento i risultati dei trial di Kimberlin che hanno evidenziato l'effetto positivo del Ganciclovir (GCV) e del Valganciclovir (VGC) sulla capacità uditiva e sullo sviluppo neurocognitivo dei bambini sintomatici trattati entro

un mese di vita. In particolare, le ipoacusie di grado medio-severo (41-90 dB) sarebbero maggiormente suscettibili di miglioramento dopo trattamento, mentre nessun miglioramento è stato osservato in soggetti con danno cocleare più grave (≥ 91 dB) (Kimberlin, 2015 - Ohyama, 2019).

Prospettive

Quelli riportati in precedenza sono i mezzi proposti, utilizzati ed utilizzabili allo stato attuale, per contrastare l'infezione da CMV, trascurando la prevenzione primaria basata su misure educative e di igiene, che pure hanno dimostrato una significativa efficacia (Revello, 2015).

Partendo dall'assunto che l'infezione placentare è il presupposto fondamentale dell'infezione intrauterina e che, quindi, qualunque farmaco capace di interferire sulla replicazione virale potrebbe ridurre il danno placentare e fetale, sono allo studio gli effetti di numerosi antivirali su tessuto placentare in modelli sperimentali in vitro (AAC 2021). Maribavir e Letermovir sembrano avere profili caratterizzati da minore tossicità e maggiore efficacia nei confronti del tessuto placentare; ulteriori dati sono attesi dalle prime esperienze in vivo su modello animale, ma, considerate le esperienze con il VLC, questa sembra, allo stato attuale, la strada più promettente (Hamilton, 2021).

Bibliografia

- Boppana SB, van Boven M, Britt WJ, et al (2023). "Vaccine value profile for cytomegalovirus". *Vaccine*. 41: S53-S75
- Dahle AJ, Fowler KB, Wright JD, et al. Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus.(2000) *J Am Acad Audiol*. 11:283-90
- D'Antonio F, Marinceu D, Prasad S, and Khalil A. (2023) "Effectiveness and safety of prenatal valacyclovir for congenital cytomegalovirus infection: systematic review and meta-analysis" *Ultrasound Obstet Gynecol*. 61: 436-444
- Fitzpatrick A, Cooper C, Vasilunas N, and Ritchie B. (2022). "Describing the Impact of Maternal Hyperimmune Globulin and Valacyclovir on the Outcomes of Cytomegalovirus Infection in Pregnancy: A Systematic Review". *Clin Infect Dis*. 75(8):1467-80
- Hamilton ST, Marschall M, Rawlinson WD. (2021). "Investigational antiviral therapy models for the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infection during pregnancy". *Antimicrob Agents Chemother*. 65: e01627-20
- Hughes BL, Clifton RG, Rouse DJ, et al. (2023). *N Engl J Med*. 389(19): 1822-1824.

- Jiang S, Nan F, Zhang S, et al. (2023). "CRM197-conjugated multi antigen dominant epitope for effective human cytomegalovirus vaccine development". *Int J Biol Macromol* 224 79–93)
- Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al. (2015). "Valganciclovir for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease". *N Engl J Med.* 372(10): 933–943
- Marsico C and Kimberlin DW. (2017). "Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment". *Ital J Pediatr.* 43(1):38
- Ohyama S, Morioka I, Fukushima S, et al. "Efficacy of Valganciclovir Treatment Depends on the Severity of Hearing Dysfunction in Symptomatic Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection" (2019). *Int J Mol Sci.* 20, 1388.
- Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, et al. (2015). "Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy". *EBioMedicine.* 2(9):1205-10..