



[ CASO CLINICO ]

## Un pasto pericoloso

Report con revisione della letteratura di un'infezione da citomegalovirus la cui trasmissione tramite allattamento materno costituisce una via frequente di infezione post-natale.

**L** TASSO DI INFEZIONE DA CITOMEGALOVIRUS (CMV) acquisita in epoca post-natale è pari all'11% e si stima che la trasmissione avvenga nel 40% dei casi tramite allattamento, con variabilità nei diversi studi dal 5,7 al 60%.<sup>1</sup> Il rischio di infezione è maggiore in Paesi ad alta sieroprevalenza di CMV. L'incidenza aumenta nei figli prematuri di madri sieropositive.<sup>2</sup> Mentre nella maggior parte dei casi l'infezione decorre in modo asintomatico, i bam-

bini nati di basso peso (<1500 g) e/o al di sotto delle 32 settimane di età gestazionale (EG) hanno un rischio maggiore di sviluppare sintomatolo-

**Nicole Colantoni<sup>1</sup>, Jacopo Caravetta<sup>2</sup>,  
Simonetta Picone<sup>2</sup>, Francesca Ippolita  
Calò Carducci<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Università degli Studi di Roma Tor Vergata,  
Scuola di Pediatria, Roma,

<sup>2</sup> UO Neonatologia, TIN e Patologia Neonatale,  
Policlinico Casilino, Roma

<sup>3</sup> UO Malattie Infettive, Ospedale Pediatrico  
Bambino Gesù, IRCCS, Roma

[nicole.colantoni@opbg.net](mailto:nicole.colantoni@opbg.net)

gia.<sup>3</sup> Fino al 96% di madri sieropositive riattivano il CMV a livello della ghiandola mammaria.<sup>4</sup> Anche se la trasmissione di CMV nel latte avviene prevalentemente con modalità cell-free, è possibile rilevare il DNA virale o l'mRNA pp67 all'interno di granulociti e monociti/macrofagi che, essendo le principali popolazioni leucocitarie durante le fasi precoci dell'allattamento (40-50%), costituiscono il maggiore target dell'infezione.<sup>5</sup> Si ritiene vi siano altre potenziali →

**Caso clinico** | Un pasto pericoloso

→ cellule target per la replicazione virale (ad esempio le cellule epiteliali), tuttavia i ridotti volumi di latte materno, su cui è stata effettuata la maggior parte degli studi immunologici, ad oggi non hanno permesso una piena caratterizzazione del meccanismo di trasmissione del virus. Il picco della carica virale si raggiunge a circa 4-8 settimane di vita, per poi ridursi nel tempo.<sup>4</sup>

Gli esiti neonatali a breve e lungo termine di infezione post-natale sono controversi.<sup>6</sup> Mentre alcuni studi non descrivono danni maggiori sullo sviluppo neuro-cognitivo e sulla funzione uditiva,<sup>3</sup> alcuni autori riportano anomalie del neuro-sviluppo a lungo termine,<sup>7,8</sup> in particolare ridotte funzioni cognitive e disturbi del comportamento.

Il latte materno è il nutrimento ideale specialmente nel neonato prematuro,<sup>3</sup> ma non è sempre sicuro. Pertanto, nei bambini pretermine e Very Low Birth Weight (VLBW) l'utilizzo di latte materno sottoposto a tecniche di inattivazione dovrebbe essere considerato per ridurre il rischio di trasmissione della infezione. Tuttavia, non esiste ancora un consenso sulla tecnica di scelta e sulla popolazione target a cui destinare tale prevenzione.



**REPORT CLINICO.** F. è una lattante nata a 27 settimane di EG, da TC urgente eseguito per distacco di placenta. APGAR valutato a 1' 4, a 5' 6, a 10' 8, per cui veniva eseguita intubazione orotracheale e veniva ricoverata in terapia intensiva neonatale con diagnosi di insufficienza respiratoria del neonato pretermine. I parametri auxologici alla nascita mostravano peso di 810 g, lunghezza di 35cm, circonferenza cranica di 23,5 cm (AGA). Per storia di sepsi late-onset esordita a circa due settimane di vita, venivano eseguiti accertamenti laboratoristici e infettivologici, inclusa la ricerca molecolare tramite

PCR per CMV su urine, risultata negativa. Lo screening materno per TORCH risultava negativo eccetto che per la presenza di IgG positive per CMV con IgM negative, non eseguito il test di avidità per le IgG. I tamponi vaginali e rettali materni risultavano sconosciuti, le ecografie prenatali portate in visione nei limiti. Veniva avviata l'alimentazione enterale dal quinto giorno di vita con latte materno integrato con latte di donna donato e latte artificiale per prematuri.

A due mesi di età gestazionale corretta, veniva eseguito un prelievo ematico in benessere con riscontro di piastrinopenia e neutropenia (GB 6970/uL, N 870/uL, PLT 54 000/uL), indici di flogosi negativi (PCR e PCT) e restanti esami ematochimici in ordine. Al fine di escludere il sospetto di trombosi vascolare, veniva eseguita un'ecografia cerebrale e addominale che risultavano negative. Nel sospetto di infezione virale veniva eseguita ricerca di CMV tramite PCR su urine e su sangue, che appariva positiva ad alta carica (rispettivamente pari a 9.175.459 UI/ml e 80.562 UI/ml), negativa su liquor. La sierologia risultava positiva con IgG a bassa avidità, quadro compatibile con infezione recente. Al fine di identificare la fonte di infezione, veniva eseguita PCR per CMV su latte materno fresco e congelato, che risultava positiva (rispettivamente con carica virale pari a 4 492 UI/ml e 1 100 UI/ml).

Per escludere un interessamento d'organo dell'infezione, veniva eseguito screening neurologico con evidenza di EEG nella norma, ecografie cerebrali con evidenza di modica iperrecogenicità periventricolare bilaterale (quadro compatibile con prematurità severa), potenziali evocati uditivi e visivi ed esame del fondo oculare normali. Agli esami ematici di controllo seriatati si osservava una normalizzazione spontanea dell'emocromo e graduale riduzione della carica virale. In considerazione delle buone condizioni generali e dell'età gestazionale a cui era stata effettuata la diagnosi di infezione da CMV, si decideva di non avviare il trattamento antivirale ma veniva proposto inserimento della bambina nel follow-up per infezione congenita da CMV, che la famiglia rifiutava. All'ultimo controllo eseguito a 4 mesi di età corretta, F. si presentava clinicamente stabile, con carica virale su sangue ancora positiva (2 926/ml).



## Discussione

L'INFEZIONE DA CMV ACQUISITA in epoca post-natale può manifestarsi clinicamente con sintomi sepsis-like, distress respiratorio, epatosplenomegalia, e da un punto di vista laboratoristico si può associare a trombocitopenia (piastrine  $<100 \times 10^9/\mu\text{L}$ ), neutropenia (neutrofili  $<0,5/\text{mm}^3$ ), incremento degli indici di citolisi epatica (AST  $>150$  U/L, ALT  $>90$  U/L, gamma GT  $>200$  U/L) o iperbilirubinemia coniugata. I bambini nati pretermine ( $<32$  settimane di EG), in cui sia stata confermata infezione da CMV associata a severa malattia d'organo (epatite, soppressione midollare prolungata, manifestazioni gastroenterali severe e sintomi sepsis-like), andrebbero trattati con terapia specifica. Le linee guida raccomandano l'utilizzo di valganciclovir per via orale (16 mg/kg per 2 volte al giorno) nei bambini alimentati per via enterale o ganciclovir per via endovenosa (6 mg/kg per 2 volte al giorno), fino al compimento della 32° settimana di EG corretta o fino al raggiungimento di un peso superiore a 1800 g.<sup>9</sup> Durante il trattamento si raccomanda inoltre un monitoraggio laboratoristico stretto di eventuali effetti avversi.

La trasmissione tramite allattamento materno costituisce una via frequente di infezione post-natale da CMV. Tuttavia, in Italia non viene valutata di routine la riattivazione mammaria tramite ricerca del CMV sul latte delle madri sieropositive ed il neonato raramente viene monitorato per il rischio di infezione.

Ad oggi sono disponibili diverse tecniche di inattivazione termica o fisica del virus (pastorizzazione, congelamento, raggi ultravioletti e microonde), ma non esiste un consenso sulla metodica di scelta.<sup>10</sup> Le tecniche in grado di inattivare completa- →

## Il commento dell'esperto

Marcello Lanari

Pediatria generale e specialistica, Università di Bologna

**I**l rischio di contrarre l'infezione da CMV attraverso l'ingestione di latte materno (LM) infetto è noto da decenni, ma è particolarmente all'attenzione di neonatologi e pediatri da quando, grazie al progredire delle competenze peri-neonatologiche, anche neonati con età gestazionali (EG) particolarmente basse sopravvivono e con sequele a distanza sempre meno evidenti. È anche noto che CMV, come gli altri herpesvirus, non si elimina ma va in latenza in varie linee cellulari, pronto a riattivarsi ed essere eliminato, ad esempio attraverso la ghiandola mammaria dopo un breve lasso di tempo nella fase della lattazione fino ad oltre l'80% dei casi, con cariche virali estremamente variabili. Riguardo a ciò, evidenze più o meno recenti dimostrano che solo cariche maggiormente elevate (pur senza identificazione univoca di un preciso cut-off) determinano un maggior rischio di infezione post-natale e che si infetti una quota estremamente variabile di nati con EG<32 settimane, compresa fra il 6 e il 60% a seconda degli studi (Kurath S *et al.*, Clin Microbiol Infect 2010).

Sono moltissimi gli studi che hanno tentato di misurare l'impatto clinico precoce con caratteristiche "sepsis-like" e/o con alterazioni di laboratorio quali trombocitopenia, neutropenia, incremento degli indici di citolisi epatica o iperbilirubinemia coniugata, dell'infezione da CMV attraverso il LM in soggetti con bassa EG, così come le possibili sequele neurocognitive in età prescolare ed oltre, ma con risultati assolutamente non conclusivi. Uno studio recente ha documentato che circa la metà dei nati con EG<32 settimane alimentati con latte positivo al CMV contraggono l'infezione, ma che circa la metà di questi resta asintomatico o lievemente sintomatico, mentre solo 1/5 sviluppa sintomi gravi, con un prolungamento della durata della degenza (Bimboese P *et al.*, Pediatr Infect Dis J 2022). I dati sugli outcome a lungo termine sono pochi e anche in questo caso condizionati dall'eterogeneità delle popolazioni esaminate e da casistiche numericamente inadeguate per trarre conclusioni. Se da un lato alcuni studi non hanno documentato un'associazione con sequele neurosensoriali a distanza, altri suggeriscono un impatto sullo sviluppo cognitivo (Bevot A *et al.*, Acta Paediatr 2012; Gunkel J *et al.*, Pediatrics 2018). Da segnalare tuttavia che parte di questi non ha incluso neonati con infezione decorsa in modo asintomatico o lievemente sintomatico.

A fronte di queste sostanziali incertezze, nel tempo le evidenze scientifiche riguardo agli effetti straordinariamente benefici del LM sono cresciute: oltre ai già noti vantaggi in termini nutrizionali, l'avvio precoce dell'alimentazione con LM è in grado di modulare la colonizzazione batterica intestinale, di prevenire l'atrofia gastrointestinale stimolando direttamente la maturazione intestinale e delle barriere mucose, di favorire lo sviluppo dell'immunità innata e acquisita. L'utilizzo di LM nel neonato pretermine è associato ad una riduzione nell'incidenza di enterocolite necrotizzante, sepsi tardiva e ad un miglior outcome neuroevolutivo (Miller J, Nutrients 2008). I componenti bioattivi del LM con un ruolo in questi processi

sono diversi: basti pensare agli oligosaccaridi, alla lattoferrina, alle IgA ed al microbiota del latte. È, pertanto, oramai un assioma che non esista miglior nutrimento per un neonato, in particolare se vulnerabile proprio per la sua prematurità, del LM. Appare perciò imprescindibile bilanciare il pur reale rischio di infezione post-natale da CMV con il rischio in questi nati pretermine, ad esempio di NEC o di sepsi, se viene meno l'effetto protettivo del LM o di banca (non ovunque disponibile). O non porre sul piano della bilancia ciò che è oramai acquisito riguardo ai vantaggi nello sviluppo neurologico e dei positivi outcome a distanza del neonato alimentato con LM, rispetto ai rischi, ancora mal definiti, delle sequele a distanza dell'infezione da CMV contratta per questa via.

Il tema è, dunque, in considerazione della difformità di evidenze, di come eliminare il rischio residuale di un'infezione per la quale in epoca neonatale le manifestazioni severe sono rare, spesso autolimitanti e per la quale vengono riportati in maniera pressoché aneddotica esiti minori a distanza, probabilmente di difficile attribuzione a CMV, piuttosto che alla stessa bassa EG.

Da anni si è identificata come miglior tecnica di pastorizzazione del LM, in grado di non alterarne brutalmente le proprietà organolettiche (ma di eliminare CMV ed altri patogeni), quella ad alte temperature e rapido raffreddamento (high-temperature short-time – HTST) o, più recentemente, tecniche non termiche come il trattamento ad alta pressione e l'irradiazione ultravioletta. L'impatto di queste sulle componenti bioattive del latte è ancora oggetto di studio, con dati preliminari incoraggianti (Donalisio M *et al.*, Front Pediatr 2018; Wesolowska A *et al.*, Front Pediatr 2018; Aceti A *et al.*, JPGN 2020), ma attualmente non sono disponibili nella stragrande maggioranza dei punti nascita del nostro Paese e dove, ahimè, ancora un numero considerevole di neonati prematuri nasce in centri di primo livello. La pastorizzazione di Holder è il metodo più utilizzato per il quale esistono dati solidi circa l'efficacia e la sicurezza, pur essendo noto che questa tecnica altera diverse proprietà del LM, modificandone il profilo proteico e riducendo il contenuto di componenti bioattive.

Allo stato attuale necessitano, dunque, studi conclusivi nel determinare i reali rischi di infezione post-natale grave da CMV nella popolazione dei nati di bassa EG, per i quali queste tecniche potrebbero essere indispensabili per coniugare i benefici del LM alla protezione dal CMV. ■



→ mente il virus hanno lo svantaggio di alterare la composizione del latte e le sue proprietà antinfiammatorie, antinfettive ed immunomodulanti. La perdita di tali proprietà può avere un impatto sull'immunocompetenza neonatale.

Non esistono ad oggi specifiche raccomandazioni per l'uso di latte materno nei bambini nati pretermine. Tuttavia, in specifiche condizioni i vantaggi andrebbero comparati ai rischi di infezione. Nel 2012 l'American Academy of Paediatrics (AAP) ha dichiarato che il beneficio del latte materno fresco di donne sieropositive supera i rischi legati all'infezione da CMV. In linea con le indicazioni della WHO, ne viene pertanto raccomandato l'utilizzo esclusivo almeno fino al sesto mese di vita. Negli ultimi anni diverse nazioni europee hanno introdotto l'uso di tecniche di inattivazione del latte materno come prevenzione di trasmissione del CMV nelle popolazioni a rischio. La French Neonatal Society consiglia la pastorizzazione del latte di donne sieropositive per bambini nati al di sotto delle 28 settimane di EG o di basso peso (<1 000 g) fino ad un'età corretta di 31+6 settimane.

L'Austrian Society of Pediatrics and Adolescent Medicine raccomanda il congelamento-scongelo del colostro e del latte maturo delle madri sieropositive per tutti i bambini nati al di sotto delle 32 settimane di EG. La National German Breastfeeding Committee per l'allattamento al seno sconsiglia invece la pastorizzazione a causa della scarsità di dati. Tuttavia, un'intervista a madri sieropositive, condotta tramite questionario anonimo in Germania ed Austria, ha evidenziato che circa 1/3 delle Neonatal Intensive Care Units (NICUs) somministra latte pastorizzato ai bambini nati al di sotto delle 32 settimane di EG o di basso peso (<1500 g). In Spagna, viene consigliato di eseguire la pastorizzazione solo sul latte donato nelle banche del latte umano. In Svezia, i neonati con meno di 32 settimane di EG sono inizialmente alimentati con latte fresco e, se dopo i primi giorni di vita la madre risulta sieropositiva per CMV, il latte viene sottoposto a congelamento-scongelo. In Italia, la decisione nelle NICU si basa su una valutazione caso-specifica da parte del neonatologo, sulla base dei tempi di alimentazione con il latte mater-

no e dello stato clinico del neonato prematuro. In alcuni centri italiani, nei bambini nati al di sotto delle 30 settimane di EG e/o con basso peso alla nascita (<1 000 g), si utilizza la procedura di congelamento-scongelo indipendentemente dalla madre condizione sierologica della madre, poiché lo screening per CMV non viene offerto di routine alle donne in gravidanza.<sup>2</sup>

Ad oggi, in considerazione dei dati contrastanti riguardo l'impatto sullo sviluppo neuro-evolutivo dell'infezione post-natale da CMV, non è possibile raccomandare specifiche tecniche di prevenzione,<sup>1</sup> ma, anche alla luce delle recenti evidenze di sequele a lungo termine nei bambini nati prematuri e con basso peso, sono necessari nuovi studi prospettici per fornire maggiori evidenze sull'entità del rischio. ■

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

## Bibliografia

1. Hu X, Hu W, Sun X, Chen L, Luo X. Transmission of cytomegalovirus via breast milk in low birth weight and premature infants: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr* 2021; 21: 520.
2. Garofoli F, Civardi E, Zanette S, et al. Literature review and an Italian hospital experience about post-natal CMV infection acquired by breast-feeding in very low and/or extremely low birth weight infants. *Nutrients* 2021; 13: 660.
3. Jim W-T, Chiu N-C, Ho C-S, et al. Outcome of preterm infants with postnatal cytomegalovirus infection via breast milk: a two-year prospective follow-up study. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94: e1835.
4. Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, et al. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet* 2001; 357: 513-8.
5. Maschmann J, Goelz R, Witzel S, et al. Characterization of human breast milk leukocytes and their potential role in cytomegalovirus transmission to newborns. *Neonatology* 2015; 107: 213-9.
6. Lanzieri TM, Dollard SC, Josephson CD, et al. Breast milk-acquired cytomegalovirus infection and disease in VLBW and premature infants. *Pediatrics* 2013; 131: e1937-45.
7. Gunkel J, de Vries LS, Jongmans M, et al. Outcome of preterm infants with postnatal cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 2018; 141: e20170635.
8. Brecht KF, Goelz R, Bevot A, et al. Postnatal human cytomegalovirus infection in preterm infants has long-term neuropsychological sequelae. *J Pediatr* 2015; 166: 834-9.e1.
9. Kadambari S, Whittaker E, Lyall H. Postnatally acquired cytomegalovirus infection in extremely premature infants: how best to manage? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020; 105: 334-9.
10. Bardanzellu F, Fanos V, Reali A. Human Breast Milk-acquired Cytomegalovirus Infection: Certainties, Doubts and Perspectives. *Curr Pediatr Rev* 2019; 15: 30-41.