

## **M2.1 - APPLICAZIONE DI TEST MOLECOLARI NELLO SCREENING DELL'INFEZIONE CONGENITA DA CITOMEGALOVIRUS [A. GAETA]**

**Borsista FILAS:** Ilaria Sciandra

**Data di attivazione della borsa di studio (6 mesi):** novembre 2016

### **Obiettivi ed innovatività rispetto allo stato dell'arte.**

Il Citomegalovirus (CMV) appartenente alla famiglia degli Herpesviridae, rappresenta un agente infettivo molto diffuso; nei paesi occidentali il 60-80% della popolazione adulta presenta anticorpi specifici.

L'infezione che evolve generalmente in maniera benigna nell'infanzia o in età adulta, rappresenta un pericolo se contratta dal feto per trasmissione verticale comportando alterazioni di varia entità soprattutto a carico del SNC.

L'infezione congenita da CMV presenta una incidenza nei paesi industrializzati, che va dallo 0.2 al 2.2 % dei nati vivi. In Italia l'incidenza è variabile tra lo 0.57 e l'1% e si stima che nascano oltre 5.000 bambini l'anno con infezione congenita da CMV . Il 10-15% dei neonati infettati congenitamente presenta alla nascita una sintomatologia evidente mentre l'85-90% dei neonati infetti non presenta segni clinici di malattia in epoca neonatale, tuttavia il 5-15% di questi neonati presenta nei primi 2 anni di vita, il rischio di manifestare complicanze neurologiche ad insorgenza tardiva (sordità, deficit di sviluppo motorio, ritardo mentale, corioretinite) che possono provocare loro disabilità severa (circa 800/anno).

L'infezione congenita da CMV rappresenta la principale causa di sordità neurosensoriale non genetica, infatti più della metà dei sintomatici alla nascita e circa il 10 % degli asintomatici manifestano sordità, progressiva nel 50% dei casi.

L'intervento ideale nella prevenzione dell'infezione congenita da CMV sarebbe la vaccinazione, tuttavia un vaccino efficace e sicuro non è attualmente disponibile.

La diagnosi precoce dell'infezione congenita permette l'identificazione dei bambini a rischio di sviluppare sequele indirizzando verso protocolli di follow-up ed eventuali interventi terapeutici mirati.

Considerando che non tutti i bambini affetti da CMV presentano però alla nascita sintomi così gravi da essere immediatamente riconosciuti e che le sintomatologie lievi possano essere trascurate, vari studi sostengono la necessità di uno screening neonatale per il citomegalovirus (A. Mackenzie Dreher, J Pediatr. 2014; M. J. Cannon, Rev. Med. Virol. 2014; S. C. Dollard, J Inherit Metab Dis 2010). Attualmente in Italia non esistono programmi di screening ben coordinati e l'iniziativa è limitata ad iniziative di singoli centri.

L'applicazione di metodiche molecolari in tale ambito si è dimostrata altamente sensibile e specifica in particolar modo su campioni di urine e di saliva.(S. A. Ross, J. Infect. Dis., 2014; SB Boppana, N Engl J Med 2011; SB Boppana JAMA 2010) .

Il presente studio ha lo scopo di fornire un metodo molecolare rapido e automatizzato che possa essere impiegato su larga scala nello screening neonatale, per evidenziare l'infezione da CMV e permettere quindi di intervenire tempestivamente con ulteriori accertamenti diagnostici, indirizzare al follow up i bambini positivi, ed eventualmente sottoporli ad interventi farmacologici e non, allo scopo di limitare i deficit legati alle complicanze tardive.

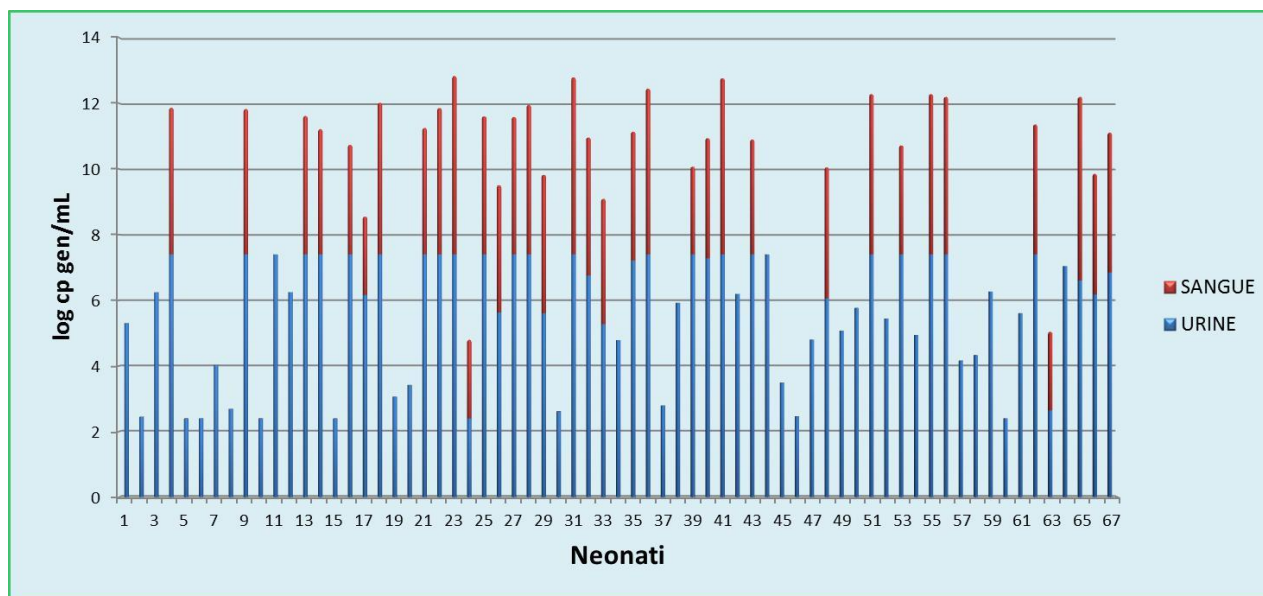
### **Risultati del I anno di ricerca nell'ambito del progetto**

Nel primo anno sono stati studiati campioni di urine e sangue, prelevati entro la prima settimana dalla nascita, relativi a 361 bambini (m 55%, f 45 % ,Media età gest. 37.5 ± 1.2 sett) nati presso il Policlinico Umberto I di Roma.

I campioni sono stati analizzati per un approfondimento diagnostico nel caso di sospetta infezione da CMV relativo alle seguenti evidenze:

- Assenza di informazioni sulla sierologia materna
- Documentata riattivazione in gravidanza
- Documentata sieroconversione in gravidanza
- Parto pretermine
- Rischio di infezione connatale (allattamento)
- Evidenze cliniche ed ecografiche

Per la rilevazione del genoma di CMV è stato utilizzato un sistema standardizzato di PCR real Time di tipo quantitativo. Sessantasette (18.5%) dei 361 bambini inclusi nello studio sono risultati positivi a CMV in base alla presenza del DNA virale nei campioni di urine, in 32 di essi il DNA virale è stato anche evidenziato nel campione ematico. In nessun caso si è osservata la presenza del virus nel sangue in assenza di eliminazione urinaria.



Carica virale osservata nei campioni di urine e sangue.

Range (gen/ml): Urine 250 - >25000000/Sangue 250 - 402760

### Attività previste per il II anno del progetto

Lo studio proseguirà con la raccolta dei dati clinici relativi ai neonati positivi per CMV DNA e l'analisi della correlazione tra tipologia di infezione (asintomatica o sintomatica) e la presenza del virus nei campioni di sangue e urine e relativa carica. Inoltre verrà effettuata la genotipizzazione dei campioni positivi, per il gene UL73 codificante per la glicoproteina N, allo scopo di rilevare eventuali differenze di patogenicità e outcome clinico per i vari genotipi.

Verrà inoltre ottimizzata l'applicazione del test molecolare a campioni di saliva raccolti con metodiche differenti (tampone, Guthrie card) e i dati saranno correlati ai risultati ottenuti su campioni di sangue e urine.