

# Malattia da Citomegalovirus nell'ospite immunocompetente. Considerazioni clinico-immunologiche

## *Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. Clinical and immunological considerations*

Claudia Colomba<sup>1</sup>, Francesco Lalicata<sup>1</sup>, Lucia Siracusa<sup>1</sup>, Laura Saporito<sup>1</sup>, Danilo Di Bona<sup>2</sup>, Giovanni Giammanco<sup>3</sup>, Simona De Grazia<sup>3</sup>, Lucina Titone<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute, Sezione di Malattie Infettive, Università di Palermo, Italy;

<sup>2</sup>Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone", Università di Palermo, Palermo, Italy;

<sup>3</sup>Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute, Sezione di Microbiologia, Università di Palermo, Palermo, Italy

### INTRODUZIONE

L'infezione da CMV è molto frequente nella popolazione generale: il tasso di sieroprevalenza tra gli adolescenti è del 47%, tra i soggetti di 40-49 anni del 65%, negli anziani del 91%. I dati di letteratura suggeriscono che i periodi di maggiore incidenza della prima infezione sono due: la prima infanzia e l'età giovane adulta; quest'ultima forse perché correlata all'inizio dell'attività sessuale dal momento che il virus viene isolato, oltre che dalla saliva, anche dal liquido seminale e dalle secrezioni cervicali [1, 2].

Come avviene per tutti i virus erpetici, dopo l'infezione primaria anche il CMV resta in uno stato di latenza nell'organismo venendo poi eliminato in piccole quantità per tutta la vita attraverso saliva e urine.

L'infezione acuta da CMV è grave nell'ospite immunocompromesso (soggetti con infezione da HIV, trapiantati), in quello immunocompetente in condizioni critiche (degente in ICU, con sepsi ecc) e nel neonato che si infetta per trasmissione dalla madre che contrae la prima infezione durante la gravidanza [3-8]. L'ospite sano immunocompetente, grazie ad un'efficiente risposta immune cellulo-mediata, contrae in genere l'infezione in modo asintomatico o meno frequentemente paucisintomatico riportando

tutt'al più la comparsa di un quadro clinico simil-influenzale o simil-mononucleosico. Solo una minoranza di pazienti richiede misure di ricovero o addirittura di cura [9].

La sindrome simil-mononucleosica è caratterizzata da un quadro clinico simile appunto a quello della mononucleosi infettiva caratterizzato da febbre elevata e protratta, accompagnata da brividi, astenia, malessere e talvolta linfadenomegalia diffusa; frequenti sono le mialgie e la cefalea. All'esame obiettivo la splenomegalia è di frequente riscontro, più rara è la faringite essudativa e la linfadenomegalia laterocervicale.

Rare patologie d'organo secondarie all'infezione da CMV nell'ospite immunocompetente possono essere l'epatite, la polmonite interstiziale, la miocardite, la pericardite, la pleurite e l'encefalite.

Tra le manifestazioni neurologiche, complicanza rara dell'infezione da CMV è la sindrome di Guillain Barré [10-12]. Per quanto riguarda gli esami di laboratorio, l'alterazione più frequente è la leucocitosi con linfocitosi. Frequente è il riscontro di ipertransaminasemia e di livelli aumentati di fosfatasi alcalina e gamma-GT. La prognosi è in genere favorevole e la maggior parte dei pazienti guarisce senza sequele, sebbene possa lamentare astenia anche per parecchi mesi.

L'eliminazione del virus da parte del soggetto infetto attraverso le urine, le secrezioni genitali o la saliva continua per mesi dopo la guarigione clinica.

Abbiamo condotto questo studio con lo scopo di analizzare i sintomi d'esordio e il quadro clinico dell'infezione acuta da CMV nell'ospite immunocompetente.

## PAZIENTI E METODI

Nel periodo compreso tra novembre 2009 e maggio 2011 abbiamo raccolto e studiato tutti i casi di infezione acuta da CMV giunti alla nostra osservazione in regime di ricovero ordinario o day hospital.

In tutti i casi abbiamo raccolto e schedato in apposito database le informazioni demografiche, cliniche e relative agli esami di laboratorio. In tutti i casi la diagnosi di infezione acuta è stata fatta mediante la ricerca di anticorpi specifici IgM e IgG anti-CMV con metodica immunoenzimatica. Solo in alcuni casi, come ausilio nella diagnosi differenziale con altre infezioni virali a presentazione clinica simile, è stato eseguito il test per la determinazione dell'avidità delle IgG.

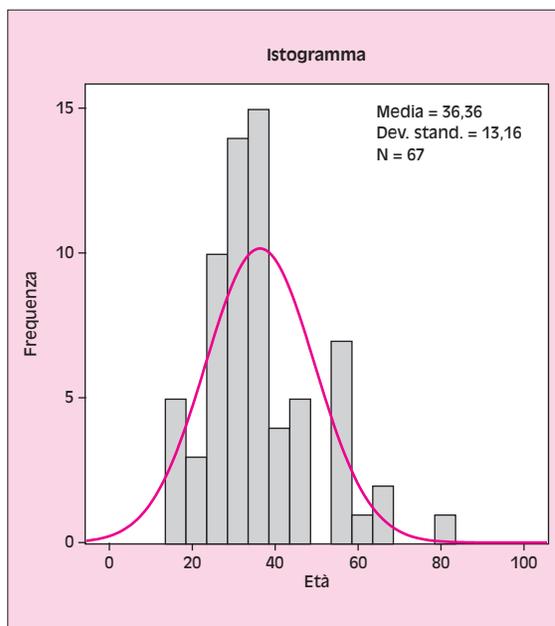
## RISULTATI

Durante il periodo di studio abbiamo osservato 73 casi di infezione acuta da CMV: 60 casi in regime di ricovero ordinario e 13 casi in regime ambulatoriale.

Il rapporto maschi/femmine era di 1,5:1. La distribuzione per età dei pazienti è indicata in Figura 1. La fascia d'età più colpita è risultata quella tra 25 e 35 anni. L'età media dei soggetti era di 36,4% anni.

Tutti i pazienti erano febbrili al momento dell'arruolamento nello studio e riferivano febbre da 12 giorni in media. Per quanto riguarda il quadro clinico della malattia e i reperti obiettivi più rilevanti, questi sono descritti in Tabella 1. All'esame obiettivo, in 42 casi (57,5%) era presente epatosplenomegalia e in 4 casi (5,5%) un esantema maculo papuloso diffuso.

Per quanto riguarda i casi con localizzazione d'organo dell'infezione, due pazienti presentavano un coinvolgimento del SNC: un quadro di encefalite acuta confermata microbiologicamente con il riscontro di CMV-DNA mediante PCR su liquor in un caso, encefalomielopatia



**Figura 1** - Distribuzione per età dei pazienti con infezione acuta da CMV.

**Tabella 1** - Caratteristiche cliniche dei 73 pazienti con infezione acuta da CMV.

Sintomi/segni	N. pazienti (%)
Febbre	73 (100%)
Astenia	17 (23%)
Cefalea	16 (22%)
Faringite	16 (22%)
Linfoadenomegalia	9 (12,3%)
Tosse/Polmonite	1 (1,4%)
Encefalite	2 (2,7%)
Pericardite	1 (1,4%)
Epatite	48 (66%)
Colite	0

**Tabella 2** - Dati di laboratorio di 53 pazienti con infezione acuta da CMV

Dati di laboratorio	N. pazienti (%)
Leucocitosi (>9x10 <sup>3</sup> /L)	26 (49%)
Linfo-monocitosi	46 (86%)
Incremento AST (>40 UI)	39 (76,6%)
Incremento ALT (>40 UI)	48 (90,5%)
Incremento PCR	43 (81,4%)

acuta disseminata (ADEM) nell'altro caso. Il coinvolgimento del parenchima polmonare è stato documentato radiologicamente in 1 caso (1,4%) che presentava una polmonite interstiziale. Il coinvolgimento dell'apparato cardiovascolare è stato osservato in un paziente in cui l'unico segno di infezione (oltre la febbre) era un quadro di pericardite. I dati di laboratorio di 53 pazienti sono presentati in Tabella 2.

Per quanto riguarda la diagnosi sierologica, il 100% dei pazienti aveva una sierologia per CMV positiva in IgM e il 74% dei casi (54) anche in IgG.

## ■ DISCUSSIONE

La nostra casistica conferma quanto già osservato e descritto in letteratura: oltre ad essere tra le cause infettive più frequenti di febbre di origine non specificata, l'infezione acuta da CMV può causare, anche nell'ospite immunocompetente, gravi patologie d'organo a localizzazione epatica, polmonare, encefalica e pericardica [9-12]. La prevalenza dell'infezione in soggetti giovani di sesso maschile è stata da noi confermata in modo significativo, insinuando il sospetto che qualche fattore legato al sesso possa influenzare l'espressività dell'infezione.

Elemento clinico importante nella diagnosi differenziale tra mononucleosi infettiva da virus di Epstein-Barr e sindrome mononucleosica da CMV è la scarsa incidenza della faringite essudativa e della linfadenopatia latero-cervicale nell'infezione da CMV (22% e 12,3% rispettivamente).

Il coinvolgimento del tratto gastrointestinale in corso di infezione acuta da CMV, descritto in letteratura tra i quadri clinici più frequenti di malattia d'organo grave nell'ospite immunocompetente, non è stato osservato da noi in nessun caso [10].

Nessuno dei nostri pazienti è stato trattato con terapia antivirale specifica.

Riteniamo necessario fare una riflessione circa i meccanismi immuno-patogenetici che sostengono le infezioni erpetiche, e in particolare quella da CMV: alcuni individui immunocompetenti presentano una malattia grave con la comparsa di quadri clinici di infezione disseminata e/o di patologia d'organo; la maggior parte dei soggetti, invece, contrae l'infezione in modo asintomatico.

I fattori genetici che possono influenzare il decorso dell'infezione primaria sono attualmente ignoti.

La replicazione virale è controllata dai linfociti T e dalle cellule "natural killer" (NKs), che presentano sulla loro superficie recettori *immunoglobulin-like* (KIR) a funzione sia attivatoria che inibitoria sull'attività citolitica, il cui ruolo nel controllo della riattivazione dell'infezione da CMV in soggetti sottoposti a trapianto di rene o di midollo è stato suggerito da recenti evidenze sperimentali [13, 14].

Obiettivo di futuri nostri studi sarà quello di valutare il ruolo dei KIR attivatori nell'influenzare il tasso di comparsa di infezione primaria sintomatica in soggetti immunocompetenti.

*Key words:* CMV, immunocompetent host, herpesvirus.

## RIASSUNTO

L'infezione primaria da CMV è considerata pericolosa in alcune categorie di soggetti: immunodepressi (soggetti con infezione da HIV, trapiantati), neonati che contraggono l'infezione per via transplacentare o perinatale dalla madre, pazienti immunocompetenti in condizioni critiche. L'ospite immunocompetente contrae l'infezione generalmente in modo asintomatico o paucisintomatico. Nel periodo compreso tra novembre 2009 e maggio 2011 abbiamo raccolto e studiato tutti i casi di infezione acuta da CMV giunti alla nostra osservazione in regime di ricovero ordinario o day hospital con lo scopo di analizzarne il quadro clinico. In tutti i casi la diagnosi è stata fatta mediante la ri-

cerca di anticorpi specifici IgM e IgG anti-CMV con metodica immunoenzimatica. Abbiamo osservato 73 casi di infezione acuta da CMV. Il rapporto maschi/femmine era di 1,5: 1. L'età media dei soggetti era di 36,4% anni. La febbre era presente in tutti i pazienti, la faringite in 16 casi (22%) e la linfadenomegalia solo in 9 (12,3%). Le complicanze d'organo più frequenti sono state l'epatite, l'encefalite, la pericardite e la polmonite. Anche se i fattori genetici che possono influenzare il decorso dell'infezione primaria sono attualmente ignoti, è forte il sospetto che essi possano condizionare in modo determinante la diversa espressività clinica dell'infezione.

## SUMMARY

Cytomegalovirus primary infection is considered dangerous for some kinds of patients: immunocompromised (HIV-infected and transplanted patients), newborns with congenital infection, and immunocompetent patients in critical condition. CMV infection is usually asymptomatic or only mildly symptomatic in immunocompetent hosts. We collected all cases of acute CMV infection that came to our attention during the period November 2009- May 2011 to analyze their clinical fea-

tures. Immunoenzymatic methods (ELISA) were used for the detection of specific IgM and IgG antibodies in every case. We observed 73 cases of acute CMV infection. The male-female ratio was 1.5:1. The average age was 36.4. All the patients had fever, 16 (22%) pharyngitis, only 9 (12.3%) lymphadenopathy. The most common complications were hepatitis, encephalitis, pericarditis and pneumonia. Unknown genetic factors may greatly influence the clinical expression of the illness.

## ■ BIBLIOGRAFIA

- [1] Stadler L.P., Bernstein D.I., Todd Callahan S., et al. Seroprevalence of cytomegalovirus (CMV) and risk factors for infection in adolescent males. *Clin. Infect. Dis.* 51, 10, e76-e81, 2010.
- [2] Staras S.A., Dollard S.C., Radford K.W., Flanders W.D., Pass R.F., Cannon M.J. Seroprevalence of cytomegalovirus infection. *Clin. Infect. Dis.* 43, 9, 1143-1151, 2006.
- [3] Sutherland S., Bracken P., Wreghitt T.G., O'Grady J., Calne R.Y., Williams, R. Donated organs as a source of cytomegalovirus in orthotopic liver transplantation. *J. Med. Virol.* 37, 170-173, 1992.
- [4] Merigan T.C. Immunosuppression and herpesviruses. In *The human herpesviruses: an interdisciplinary perspective* (Nahmias A.J., Dowdle W.R., Schinazi R.F., Eds). 1981, pp 309-322. New York, Elsevier, New York.
- [5] Spector S.A., Hirata K.K., Neuman T.R. Identification of multiple cytomegalovirus strains in homosexual men with acquired immunodeficiency syndrome. *J. Infect. Dis.* 150, 953-956, 1984.
- [6] Griffiths P.D. Studies of viral co-factors for human immunodeficiency in vitro and in vivo. *J. Gen. Virol.* 79, 213-220, 1998.
- [7] Collier A.C., Meyers J.D., Corey L., et al. Cytomegalovirus infection in homosexual men: relationship to sexual practices, antibody to human immunodeficiency virus, and cell-mediated immunity. *Am. J. Med.* 82, 493-501, 1987.
- [8] Osawa R., Singh N. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review. *Crit. Care* 13, 3, R68, 2009.
- [9] Wreghitt T.G., Teare E.L., Sule O., Devi R., Rice P. Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin. Infect. Dis.* 37, 1603-1606, 2003.
- [10] Rafailidis P.I., Mourzoukou E.G., Varbobitis I.C., Falagas M.E. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virol. J.* 5, 47-53, 2008.
- [11] Faucher J.F., Abraham B., Segondy M., Jonquet O., Reynes J., Janbon F. Acquired cytomegalovirus infections in immunocompetent adults: 116 cases. *Presse Med.* 27, 1774-1779, 1998.
- [12] Eddleston M., Peacock S., Juniper M., Warrell D.A. Severe cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin. Infect. Dis.* 24, 52-56, 1997.
- [13] Guma M., Angulo A., Vilches C., Gomez-Lozano N., Malats N., Lopez-Botet M. Imprint of human cytomegalovirus infection on the NK cell receptor repertoire. *Blood* 104, 3664-3671, 2004.
- [14] Mancusi A., Ruggeri L., McQueen K., et al. Donor activating KIR genes and control of infections after haploidentical haematopoietic transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 37 (Suppl. 1), S3, 2006.