

Viremia siero-placentare e trasmissione materno-fetale del virus dell'epatite C

P. PENNESI, U. CATALDI, F. VIZZACCARO

RIASSUNTO: Viremia siero-placentare e trasmissione materno-fetale del virus dell'epatite C.

P. PENNESI, U. CATALDI, F. VIZZACCARO

La trasmissione verticale dell'HCV è legata ai livelli di viremia materna.

In particolare, il contagio si verifica prevalentemente per i neonati di madri i cui livelli di HCV-RNA sono superiori a 10⁶ copie/ml.

Nel nostro studio abbiamo seguito 59 gravidanze in donne Ab anti-HCV+.

Sono state utilizzate le seguenti indagini di laboratorio:

- test RIBA II e test ELISA di III generazione (18 pazienti) per la ricerca degli Ab anti-HCV;
- metodica PCR e AMPLICOR HCV MONITOR (19 pazienti) per la ricerca dell'HCV-RNA.

Tali indagini sono state eseguite anche sul siero dei neonati a 3, 6, 12 e 18 mesi di vita.

La trasmissione verticale dell'HCV si è verificata con maggiore frequenza (80%) nei nati da parto spontaneo dalle donne HCV-RNA+.

Dei nati da madri HCV-RNA+, che erano state sottoposte a taglio cesareo, solo il 15% è risultato positivo alla ricerca dell'HCV-RNA. Altresì, l'11,11% dei nati dalle donne HCV-RNA- è risultato HCV-RNA+.

Da ciò si evidenzia che la trasmissione materno-fetale dell'HCV è strettamente correlata alla positività dell'HCV-RNA siero-placentare e che il rischio di trasmissione dell'infezione al feto è associato ad un alto livello di viremia nella madre (superiore a 10⁶ copie/ml).

Tale rischio diminuisce se viene eseguito, a scopo preventivo, il taglio cesareo d'elezione a tutte le donne HCV-RNA+ con metodica di emostasi pre-estrazione fetale.

SUMMARY: Sero-placentar viremia and mother-to-infant transmission of the hepatitis C virus.

P. PENNESI, U. CATALDI, F. VIZZACCARO

The vertical transmission of HCV is linked to the levels of maternal viremia. In particular, the infection is mainly present in newborns whose mothers' levels of HCV-RNA are superior to 10⁶ copies/ml.

In our survey we have followed 59 pregnancies in Ab anti-HCV+ women.

We have performed in the study the following serologic tests:

- RIBA II and ELISA III (18 patients) to search for Ab anti-HCV;
- PCR and AMPLICOR HCV MONITOR (19 patients) to search HCV-RNA.

These tests were performed also on the blood of 3, 6, 12, 18 months old babies.

The vertical transmission of HCV took place more frequently (80%) in babies delivered spontaneously by HCV-RNA+ women.

Only 15% of the infants born from HCV-RNA+ mothers who had undergone a caesarian section was positive to the HCV-RNA search.

Furthermore, the 11,11% of babies born HCV-RNA- women resulted to be HCV-RNA+.

Therefore we have evidence that the mother-to-infant transmission of HCV is closely related to the positivity of the sero-placentar HCV-RNA and the risk of transmitting the infection to the foetus is linked to the mother's high viremia level (more than 10⁶ copies/ml).

This risk decreases if all HCV-RNA+ women undergo a preventive caesarian section with a foetal pre-extraction hemostasis methodology.

KEY WORDS: Virus dell'epatite C - Trasmissione materno-fetale - HCV-RNA.
Hepatitis C virus - Vertical transmission - HCV-RNA.

Introduzione

Fin dal 1989 sono stati pubblicati molti studi sulle caratteristiche virologiche, epidemiologiche e cliniche del virus dell'epatite C (HCV).

Università degli Studi di Roma "La Sapienza"
Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Perinatologia e Puericultura
Servizio di Ginecologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza
* Dipartimento di Scienze Microbiologiche e Scienze Ginecologiche
(Dirigente: P. Pennesi)

Pervenuto in Redazione: dicembre 2004

© Copyright 2005, CIC Edizioni Internazionali, Roma

Non ci sono dubbi che il principale meccanismo di trasmissione dell'HCV sia quello parenterale. L'uso di aghi contaminati di sangue e di emoderivati, le pratiche chirurgiche ed i tatuaggi, l'uso di droghe per via endovenosa, rappresentano una efficiente via di trasmissione (1).

La trasmissione verticale dell'HCV è legata ai livelli di viremia materna, come ampiamente documentato in letteratura.

La Torre et al. (2) hanno trovato che la trasmissione materno-fetale dell'infezione si verifica solo nei

neonati di madri HCV-RNA+, con un tasso di trasmissione del 3,6%.

Anche Otho et al. (3) hanno osservato che, mentre la trasmissione materno-fetale dell'HCV si verificava nel 6% dei neonati di madri positive agli Ab anti-HCV, tale tasso saliva al 10% se si consideravano le madri positive alla ricerca dell'HCV-RNA.

Lin H-H et al. (4) hanno notato che, di 15 neonati di madri HCV-RNA+, l'unico caso (6,6%) di trasmissione verticale si è verificato in un soggetto figlio di una madre con viremia > 10⁶ copie/ml; nessuno degli altri neonati di madri HCV-RNA+, tutte con livelli di viremia compresi tra 10⁵ e 10⁶ copie/ml, risultò infetto.

Il contagio, dunque, non si verifica per i neonati di madri i cui livelli di HCV-RNA sono inferiori a 10⁶ copie/ml; al contrario, il tasso di trasmissione verticale tra i neonati di madri con viremia > 10⁶ copie/ml è particolarmente elevato (3, 4).

Altresì, in contrasto a tali dati, Moriya et al. (5) riscontrarono che la trasmissione perinatale dell'HCV era più frequente nelle pazienti che avevano titoli di HCV-RNA non solo superiori a 10⁶ copie/ml, ma addirittura maggiori di 5 milioni copie/ml.

In un altro studio di Matsubara et al. (6), sono stati individuati 3 neonati HCV-RNA+ dei 31 (9,7%) nati da 29 madri positive agli Ab anti-HCV e delle quali 19 (66%) avevano nel siero la positività dell'HCV-RNA.

Da questo studio è stato, inoltre, rilevato che la percentuale di neonati positivi agli Ab anti-HCV è sempre molto elevata: 83,8% (26 dei 31 neonati).

Tuttavia, il livello di tali anticorpi si riduce gradualmente durante i primi 10 mesi di vita extrauterina; la media è di 10 +/- 3,2 mesi (range 2-15).

Ciò sta ad indicare che gli Ab anti-HCV individuati alla nascita rappresentano un trasferimento passivo di Ab materni al feto.

Catalano et al. (7) hanno reclutato 14 donne positive alla ricerca degli Ab anti-HCV e tutti i neonati (100%), alla nascita, risultarono Ab anti-HCV positivi.

A 1 anno dalla nascita, però, nessuno dei neonati risultò positivo ai suddetti anticorpi.

In 9 delle 14 donne (64%) fu trovata la positività dell'HCV-RNA ed il livello di viremia era inferiore ad 1 x 10⁶ copie/ml.

Tutti i neonati risultarono HCV-RNA negativi alla nascita e poi alle determinazioni semestrali nel corso del I anno di vita.

Materiali e metodi

Nel nostro studio, effettuato tra il 1994 ed il 2001, sono state inserite 59 donne in stato di gravidanza, estrapolate da un numero totale di 993 osservazioni,

con positività degli Ab anti-HCV, titolati con metodica RIBA II e confermati con metodica ELISA di III generazione in 18 di tali pazienti.

L'epoca cronologica delle gravidanze a termine nelle pazienti in esame era compresa tra la 38^a e la 42^a settimana.

Tali donne, risultate Ab anti-HCV+ in gravidanza, sono state poi sottoposte, al momento del parto, alla ricerca siero-placentare dell'HCV-RNA con la metodica PCR (*Polymerase Chain Reaction*) e confermata con la metodica AMPLICOR HCV MONITOR in 19 di tali pazienti.

Tali metodiche sono caratterizzate da una estrema sensibilità e consentono anche di quantificare il livello di viremia nel soggetto esaminato (7, 8).

Infatti, dopo l'infezione da HCV, la positività dell'HCV-RNA si determina precocemente, già 2 settimane dopo l'esposizione virale (9).

Risultati

Delle 59 donne gravide reclutate nel nostro studio, 34 (57,62%) hanno portato a termine la gravidanza; le rimanenti 25 (42,37%) hanno presentato un aborto spontaneo precoce (entro la 12^a settimana cronologica) (10).

Nell'ambito del gruppo di 34 donne con gravidanza a termine, 25 (73,52%) hanno presentato positività dell'HCV-RNA siero-placentare, mentre le rimanenti 9 (26,47%) sono risultate negative.

Altresì, 20 (80%) delle 25 donne HCV-RNA+ a livello siero-placentare, erano state sottoposte a taglio cesareo d'elezione con metodica di emostasi pre-estrazione fetale, mentre le rimanenti 5 (20%) hanno espletato parto spontaneo, per decisione personale.

L'indicazione al taglio cesareo era rappresentata, in tutti i casi in cui è stato eseguito, dalla positività dell'HCV-RNA siero-placentare, indipendentemente dai livelli di viremia plasmatica, i quali sono risultati in 24 casi (96%) inferiori a 10⁶ copie/ml ed in 1 solo caso (4%) superiori al predetto valore (Tab. 1).

TABELLA 1 - LIVELLI DI VIREMIA PLASMATICA NELLE DONNE HCV-RNA+.

N. donne HCV-RNA+	Viremia plasmatica
24 (96%)	< 10 ⁶ copie/ml
1 (4%)	> 10 ⁶ copie/ml

Nel gruppo composto dalle 9 donne HCV-RNA- il taglio cesareo è stato eseguito in un solo caso (11,11%) per altre indicazioni ostetriche; mentre, le rimanenti 8 donne (88,88%) hanno partorito spontaneamente (Tab. 2).

TABELLA 2 - CONDOTTA OSTETRICA NELL'ESPLETAMENTO DEL PARTO NELLE PAZIENTI HCV-RNA+ E HCV-RNA-

	N. Madri HCV-RNA+	N. Madri HCV-RNA-
N. Tagli cesarei	20 (80%)	1 (11,11%)
N. Parti spontanei	5 (20%)	8 (88,89%)
Totale	25	9

È stata, poi, effettuata in tutti i neonati la ricerca dell'HCV-RNA a livello plasmatico a 3, 6, 12 e 18 mesi di vita.

Dei 20 nati da madri HCV-RNA+, che erano state sottoposte a taglio cesareo, solo 3 (15%) sono risultati positivi alla ricerca dell'HCV-RNA plasmatica: in un neonato la positività dell'HCV-RNA si è resa evidente a 3 mesi, negli altri due neonati si è evidenziata a 6 mesi, non essendo disponibile tale dato al 3° mese.

I rimanenti 17 neonati (85%) si sono mostrati HCV-RNA- ad ogni controllo periodico.

Ben 4 (80%), invece, dei 5 nati da parto spontaneo dalle pazienti HCV-RNA+, hanno presentato positività dell'HCV-RNA: un neonato era positivo già a 3 mesi, due a 12 mesi e l'ultimo a 18 mesi.

Solo 1 (20%) dei 5 neonati suddetti è rimasto negativo alla determinazione dell'HCV-RNA a 3, 6, 12 e 18 mesi.

Dei 9 nati dalle donne HCV-RNA-, soltanto 1 (11,11%) è risultato HCV-RNA+. I restanti 8 (88,88%) sono, invece, risultati negativi.

Le epoche cronologiche delle gravidanze a termi-

ne, relative alle pazienti HCV-RNA+ e HCV-RNA-, sono riportate nella Tabella 3.

Discussione e conclusioni

Il nostro studio evidenzia, a differenza di quanto affermato in letteratura in materia, che la trasmissione verticale dell'HCV è un evento tutt'altro che raro se, alla positività materna degli Ab-anti-HCV, si associa la positività dell'HCV-RNA siero-placentare, indipendentemente dai livelli di viremia.

Sulla base di tali dati, nel caso di pazienti anti-HCV+, sussiste l'indicazione alla valutazione dell'HCV-RNA.

Infatti, anche in base a quanto descritto nella letteratura internazionale, un alto livello di viremia nella madre è associato ad un maggior rischio di trasmissione dell'infezione al feto.

In particolare: rischio molto basso per le pazienti con viremia assente od inferiore a 1×10^6 copie/ml, rischio più elevato per le pazienti con livelli di HCV-RNA maggiori di 1×10^6 copie/ml (3, 4, 7), rischio comunque elevato, come risulta dal nostro studio, indipendentemente dai livelli di viremia, nel caso della positività dell'HCV-RNA siero-placentare.

Tuttavia, il rischio di trasmissione materno-fetale diminuisce notevolmente quando si attua una condotta ostetrica in senso preventivo eseguendo il taglio cesareo di elezione nelle donne HCV-RNA+ a livello siero-placentare, associando all'atto dell'intervento medesimo l'emostasi pre-estrazione fetale.

TABELLA 3 - EPOCHE CRONOLOGICHE DELLE GRAVIDANZE A TERMINE RELATIVE ALLE PAZIENTI HCV - RNA+ E HCV-RNA-

Epoca cronologica di gravidanza	N. donne HCV-RNA+	N. donne HCV-RNA-
Corso 38 settimane	2 (66,6%)	1 (33,33%)
Corso 39 settimane	4 (80%)	1 (20%)
Corso 40 settimane	4 (57,15%)	3 (42,85%)
Corso 41 settimane	9 (90%)	1 (10%)
Corso 42 settimane	5 (55,56%)	4 (44,44%)

Bibliografia

- SHU KANG XIONG, YUKO OKAJIMA, KAZUAKI ISHIKAWA, HIROSHI WATANABE AND NORIYUKI INABA: *Vertical transmission of hepatitis C virus: risk factors and infantile prognosis*. J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol. 24, No.1: 57-61, 1998.
- LA TORRE A., BIADAIOLI R., CAPOBIANCO T., COLAO M.G., MONTI M., PULLI F., VISIOLI C.B., ZIGNEGO A.L., RUBALTELLI F.: *Vertical transmission of HCV*. Acta Obstet. Gynaecol. Scand. Oct; 77(9): 889-92, 1998.
- OTHO H., TERAZAWA S., SASAKI N.: *Vertical transmission of hepatitis C virus Collaborative Study Group (1994): transmission of hepatitis C virus from mothers to infants*. New England Journal of Medicine, 330, 744-750, 1994.
- LIN H.H., KAO J.H., HSU H.Y.: *Possible role of high-titer maternal viremia in perinatal transmission of hepatitis C virus*. J. Infect. Dis., 169, 638-641, 194.
- MORIYA T., SASAKI F., MIZUI M.: *Transmission of hepatitis C virus from mothers to infant: its frequency and risk factors revisited*. Biomed Pharmacother, 49: 59-64; 1995.

6. MATSUBARA T., SUMAZAKI R., TAKITA H.: *Mother to infant transmission of hepatitis C virus: a prospective study*. Eur J Pediatr, 154: 973-978, 1995.
 7. CATALANO D., POLLIO F., ERCOLANO S., ASCIONE L., DESANTIS B., RUSSO C.: *La trasmissione verticale dell'epatite C*. Giorn. It. Ost. Gin., vol. XX, n.10: 451-453; 1998.
 8. ZAAIJER H.L., CUYPERS H.T.M., REESNICK H.W.: *Realibility of polymerase chain reaction for detection of hepatitis C virus*. Lancet, 341, 722-724, 1993.
 9. HUNT C., CARSON K., SHARARA A.: *Hepatitis C in pregnancy*. Obstet. Gynecol., 89: 883-890, 1997.
 10. PENNESI P., VIZZACCARO F.: *Eziopatogenesi virale (HCV) nel determinismo dell'aborto ricorrente (ripetuto ed abituale)*. 2004, in corso di stampa.
-