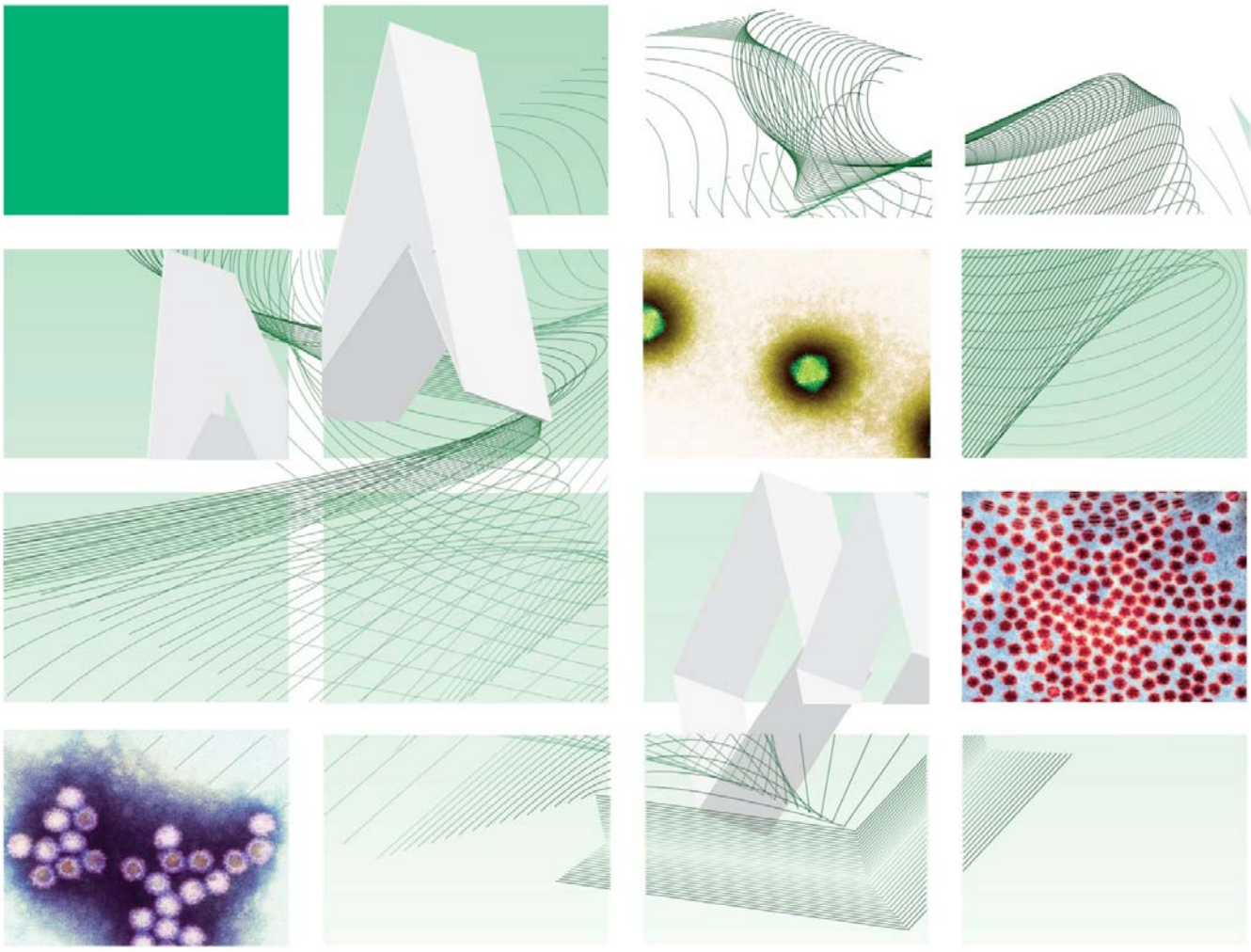
Public Health England

NHS

Protezione e miglioramento della salute pubblica nazionale

Ricerche Microbiologiche: Procedure Standard del Regno Unito

Sierologia del Citomegalovirus



NICE accredited
www.nice.org.uk/accreditation

Emesso da Standard Unit, Microbiology Services, PHE

Virologia | V 28 | Emissione no: 3 | Data di emissione: 27.04.15 | Pagina: 1 di 21

© Crown copyright 2015

Ringraziamenti

Le Procedure Standard del Regno Unito per le Ricerche Microbiologiche (SMI - Standards for Microbiology Investigations) sono sviluppate sotto Pubblica del Galles e con le organizzazioni professionali i cui loghi sono di seguito elencati sul sito web https://www.gov.uk/uk-standards-for-microbiology-investigations-smi-quality-and-consistency-in-clinical-laboratories. _ Le SMI sono sviluppate, revisionate e controllate da diversi gruppi di lavoro che sono supervisionati da un comitato direttivo (consultare https://www.gov.uk/government/groups/standards-for-microbiology-investigations-steering-committee).
Si ringraziano per contributi forniti i numerosi operatori dei laboratori clinici, gli specialisti e i laboratori di riferimento che hanno fornito informazioni e commenti durante lo sviluppo di questo documento. Si ringraziano i Revisori Medici per le modifiche apportate ai contenuti clinici.

Per ulteriori informazioni contattare:

Standards Unit
Microbiology Services Division
Public Health England
61 Colindale Avenue
London NW9 5EQ

E-mail:standards@phe.gov.uk

Website:https://www.gov.uk/uk-standards-for-microbiology-investigations-smi-quality-and-consistency-in-clinical-laboratories

Numero di accesso alle pubblicazioni della PHE: 2015010

Le Procedure Standard del Regno Unito per le Ricerche Microbiologiche sono sviluppate con la collaborazione di:

I loghi sono aggiornati al momento della pubblicazione

Contenuti

RINGRAZIAMENTI 2

TABELLA MODIFICHE 4

RICERCHE MICROBIOLOGICHE STANDARD DEL REGNO UNITO: SCOPO E OBIETTIVO 5

SCOPO DEL DOCUMENTO 8

DIAGRAMMA DI FLUSSO PER SCREENING 9

DIAGRAMMA DI FLUSSO PER SOGGETTO IMMUNOCOMPETENTE 10

DIAGRAMMA DI FLUSSO PER DONNE IN GRAVIDANZA 12

DIAGRAMMA DI FLUSSO PER INFEZIONE CONGENITA 15

NOTIFICA ALLA PHE O EQUIVALENTE 18

BIBLIOGRAFIA 19

NICE accredited
www.nice.org.uk/accreditation

NICE ha accreditato la procedura usata dalla Public Health England per elaborare gli Standards for Microbiology Investigations. L'accreditamento è valido per 5 anni dal Luglio 2011. Informazioni più dettagliate sull'accreditamento possono essere consultate: www.nice.org.uk/accreditation.

Per ulteriori informazioni sul nostro accreditamento consultare: : www.nice.org.uk/accreditation

Tabella delle Modifiche

Ciascun metodo SMI possiede una registrazione separata delle correzioni. Quelle attuali sono specificate in questa pagina. Le precedenti modifiche sono disponibili presso la standards@phe.gov.uk.

I documenti nuovi o revisionati devono essere controllati in ciascun laboratorio in accordo con il sistema locale di gestione della qualità.

Modifica No/Data.	4/27.04.15
Emissione eliminata. no	2.6
Emissione inserita no.	3
Sezione(i) interessate	**Modifica.**
Intero documento	Collegamenti ipertestuali collegati al gov.uk
Pagina 2	Loghi aggiornati aggiunti
Intero documento	Intero documento riscritto e riorganizzato
Scopo	Scopo aggiunto al documento
Diagramma di flusso	Diagrammi di flusso separati in 4 parti per sierologia di screening, soggetto immunocompetente, donna in gravidanza e infezione congenita
Note a piè pagina	Incluse ampie note per ciascuno dei diagrammi di flusso di cui sopra.
Bibliografia .	Bibliografia aggiornata.

Ricerche Microbiologiche Standard del Regno Unito[#]: Scopo e Obiettivo

Utilizzatori delle SMI

- Nel Regno Unito le SMI sono principalmente destinate come risorsa generale ai professionisti che operano nel campo della medicina di laboratorio e delle malattie infettive.
- Le SMI forniscono ai clinici informazioni in merito allo standard dei servizi di laboratorio riferibili alle ricerche per la diagnosi delle infezioni nei loro pazienti e le documentazioni forniscono indicazioni che facilitano la prenotazione elettronica di tests appropriati.
- Le SMI forniscono gli standard per le ricerche microbiologiche anche ai responsabili della sanità pubblica che devono considerarle come parte delle procedure da adottare per la salute (sia clinica che pubblica) per la propria popolazione.

Informazioni di Base per le SMI

Le SMI comprendono algoritmi e procedure raccomandate che riguardano tutte le componenti del processo diagnostico dalla fase pre-analitica (sindrome clinica) alle diverse fasi analitiche (prove di laboratorio) e post-analitiche (interpretazione e comunicazione dei risultati).

Gli algoritmi delle sindromi sono corredati da informazioni più dettagliate contenenti consigli sulle indagini per specifiche malattie e infezioni. Note orientative riguardano il contesto clinico, la diagnosi differenziale e indagini appropriate per particolari condizioni cliniche. Le note orientative descrivono metodologie di laboratorio essenziali che sono alla base della qualità, ad esempio la validazione della prova.

La Standardizzazione del processo diagnostico conseguente all'adozione delle SMI consente di garantire in tutto il Regno Unito strategie d'indagine equivalenti nei diversi laboratori ed è una condizione essenziale per interventi nel campo della sanità pubblica, della sorveglianza, e per le attività di ricerca e di sviluppo.

Collaborazione Paritaria

La preparazione e stesura delle SMI è effettuata mediante collaborazione paritaria fra PHE, NHS, Royal College of Pathologists e le organizzazioni professionali.

L'elenco delle organizzazioni partecipanti può essere trovato su sito https://www.gov.uk/uk-standards-for-microbiology-investigations-smi-quality-and-consistency-in-clinical-laboratories. L'inclusione del logo di una organizzazione in una SMI implica il sostegno degli obiettivi e del processo di preparazione del documento. I rappresentanti delle organizza zio ni professionali fanno parte del comitato direttivo e dei Gruppi di Lavoro che sviluppano le SMI. Le opinioni dei rappresentanti possono non essere rigorosamente conformi a quelle dei membri delle organizzazioni a cui appartengono né a quelle delle loro organizzazioni. I rappresentanti prescelti rappresentano uno strumento bidirezionale per la consultazione e dialogo. Le opinioni espresse sono ricercate con un processo di consultazione.

Le SMI sono sviluppate, revisionate ed aggiornate con un ampio processo di consultazione

[#] Microbiologia è usato come termine generico per includere le due specialità di Microbiologia Medica riconosciute dal GMC (General Medical Council), (che comprende Batteriologia, Micologia e Parassitologia) e la Virologia Medica.

Assicurazione di Qualità

Il NICE (National Institute for Health and Care Excellence) ha accreditato la procedura utilizzata dai Gruppi di Lavoro per produrre le SMI L'accreditamento è applicabile a tutte le linee guida prodotte dall'Ottobre del 2009. La procedura per lo sviluppo delle SMI è certificata dalla ISO 9001:2008.

Le SMI rappresentano una procedura standard di buona qualità pratica alla quale si devono attenere per la propria attività tutti i laboratori di microbiologia clinica e di sanità pubblica del Regno Unito. Le SMI sono accreditate dal NICE e non rappresentano gli standard minimi di attività, e neppure il più alto livello di complesse indagini di laboratorio disponibili nel Regno Unito. Utilizzando le SMI, i laboratori dovranno tenere conto delle esigenze locali e intraprendere ricerche addizionali qualora opportune. Le SMI aiutano i laboratori a soddisfare i requisiti dell'accreditamento con la promozione di procedure d'elevata qualità che possono essere verificate. Le SMI forniscono inoltre un punto di riferimento per lo sviluppo del metodo.

Le prestazioni della SMI dipendono dal personale ben addestrato e dalla qualità dei reagenti e delle attrezzature utilizzate. I laboratori dovrebbero assicurare che tutti i reagenti di tipo commerciale e quelli messi a punto in laboratorio siano stati validati e risultati idonei allo scopo. I laboratori devono partecipare a programmi di valutazione di qualità esterni ed eseguire le relative procedure del controllo di qualità interno.

Coinvolgimento del Paziente e della Comunità

Nello sviluppo delle SMI i rispettivi Gruppi di Lavoro sono impegnati per favorire il coinvolgimento dei pazienti e dell'opinione pubblica. Grazie al coinvolgendo pubblico, di operatori sanitari, ricercatori e organizzazioni di volontariato la SMI risultante sarà strutturalmente valida e atta a soddisfare le esigenze dell'utente. L'opportunità di partecipazione per contribuire alla consultazione è estesa al pubblico con l'accesso libero al nostro sito web

Informazione della Gestione e dei Dati Sensibili

La PHE è un'organizzazione che condivide le direttive Caldicott. Ciò significa prendere ogni possibile precauzione per prevenire la diffusione non autorizzata di informazioni sui pazienti e di garantire che le informazioni relative agli stessi siano mantenute in condizioni di sicurezza.

Lo sviluppo di metodi SMI è assoggetto agli obiettivi PHE di Uguaglianza https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england/about/equality-and-diversity I Gruppi di Lavoro SMI sono impegnati a raggiungere gli obiettivi di parità di consultazione efficace con gli appartenenti al pubblico, i partner, le parti interessate ed i gruppi specialistici coinvolti.

Dichiarazione Legale

Mentre ogni cura è stata intrapresa per la preparazione delle SMI, PHE e ogni altra organizzazione di sostegno, deve, per quanto possibile in base a qualunque legge vigente, escludere la responsabilità per tutte le perdite, costi, reclami, danni o spese derivanti da o connessi all'uso di una SMI o con qualsiasi informazione ivi contenuta. Se si apportano modifiche a una SMI, si deve porre in evidenza dove e da chi sono state effettuate tali modifiche.

Le conoscenze di base e la tassonomia microbica per la SMI sono le più complete possibili, al momento della pubblicazione. Eventuali omissioni e nuove informazioni saranno considerate nel corso della prossima revisione. Queste procedure standard (SMI) possono essere sostituite solo da revisioni dello standard, azione legislativa, o in seguito ad indicazioni da parte dell'ente accreditato NICE.

I diritti d'autore delle SMI sono della "Crown" e questi dovrebbero essere riconosciuti quando appropriato.

Citazione Suggerita per questo Documento

Public Health England. (2015). Cytomegalovirus Serology. UK Standards for Microbiology Investigations. V 28 Emissione 3. https://www.gov.uk/uk-standards-for-microbiology-investigations-smi-quality-and-consistency-in-clinical-laboratories

Scopo del Documento

Tipo di campione

Sangue, siero, plasma, urine, saliva, liquido amniotico

Scopo

Il Citomegalovirus (CMV) è un'infezione frequente e di solito innocua. Può causare malattie gravi nei soggetti immunocompromessi e nei neonati che sono stati infettati in utero. Questa SMI descrive quattro algoritmi che comprendono la ricerca della condizione infettiva del CMV nelle seguenti situazioni:

- screening dei donatori di sangue/organi, e di soggetti a rischio di malattia da CMV[1,2]
- diagnosi di infezione da CMV in soggetti immunocompetenti sintomatici (non in gravidanza)
- diagnosi di infezione da CMV nelle donne in gravidanza
- diagnosi di infezione congenita

Questa SMI per la 'sierologia del CMV ' non comprende la diagnosi di infezione da CMV negli immunocompromessi (inclusi pazienti HIV positivi, riceventi di trapianto e pazienti in terapia immunosoppressiva). Per la diagnosi e il monitoraggio dell'infezione da CMV e malattie correlate in questa tipologia di pazienti sono preferiti i saggi CMV molecolari (o l'antigenemia pp65).

Il CMV appartiene alla famiglia delle *Herpesviridae* e, come infezione latente, persiste nell'ospite per tutta la vita. Dopo l'infezione primaria, il virus endogeno può replicarsi di nuovo causando una riattivazione. Può verificarsi una nuova infezione da CMV esogeno, denominata reinfezione[3,4]. In tutte le condizioni dell'ospite immunocompetente l'infezione è di solito asintomatica; tuttavia, alcune infezioni primarie determinano una sindrome mononucleosica o sviluppano moderati sintomi simil-influenzali.

Il CMV è la causa più frequente di infezione congenita, con circa lo 0,5% di neonati infetti[5]. La maggior parte delle infezioni congenite sono asintomatiche, e solo il 10 - 15% dei neonati presenta manifestazioni cliniche, quali ritardo di crescita intrauterina, microcefalia, epatosplenomegalia, petecchie e ittero. Il novanta per cento dei bambini con infezione sintomatica, e il 10 - 15% di quelli con infezione asintomatica, sviluppa una o più sequele neurologiche a lungo termine, quali ritardo mentale, ritardo psicomotorio, sordità neurosensoriale, e anomalie oculari.

Definizioni

Per le ricerche di antigeni, anticorpi e per NAAT si applicano le seguenti definizioni:

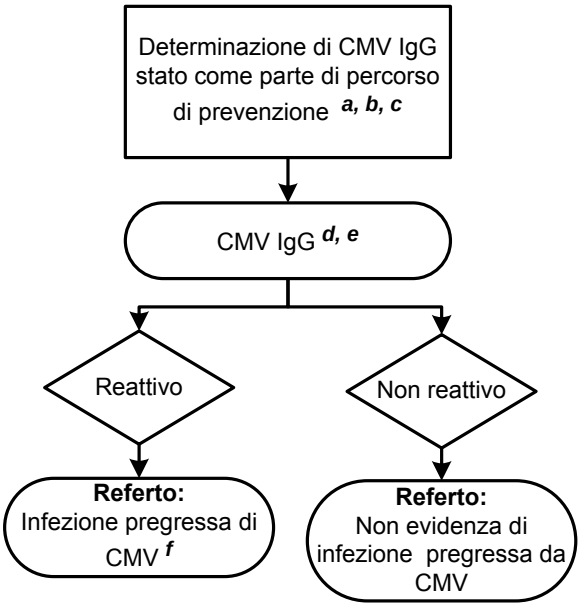
Reattivo - risultato interno preliminare positivo in attesa di conferma.

Non reattivo - risultato interno preliminare negativo.

Rilevato – Refertazione di risultato reattivo confermato.

Non rilevato - Refertazione di risultato non reattivo.

Diagramma di Flusso per Screening



Nota: I risultati di dubbia interpretazione non sono inclusi nel algoritmo di cui sopra.

Note a piè Pagina

a) Questo include donatori di sangue/organi e soggetti a rischio di malattia da CMV[1]. Lo screening dei donatori di gameti /embrioni non è un requisito obbligatorio[6].

b) Le persone a rischio di malattia da CMV comprendono i futuri riceventi di trapianto e i soggetti ai quali è somministrato (o che dovranno ricevere) un trattamento immunosoppressivo. Per attuare adeguate misure di controllo e di prevenzione o di trattamento preventivo, gli anticorpi IgG anti CMV sono uno degli accertamenti necessari per valutare il rischio di infezione o di riattivazione da CMV.

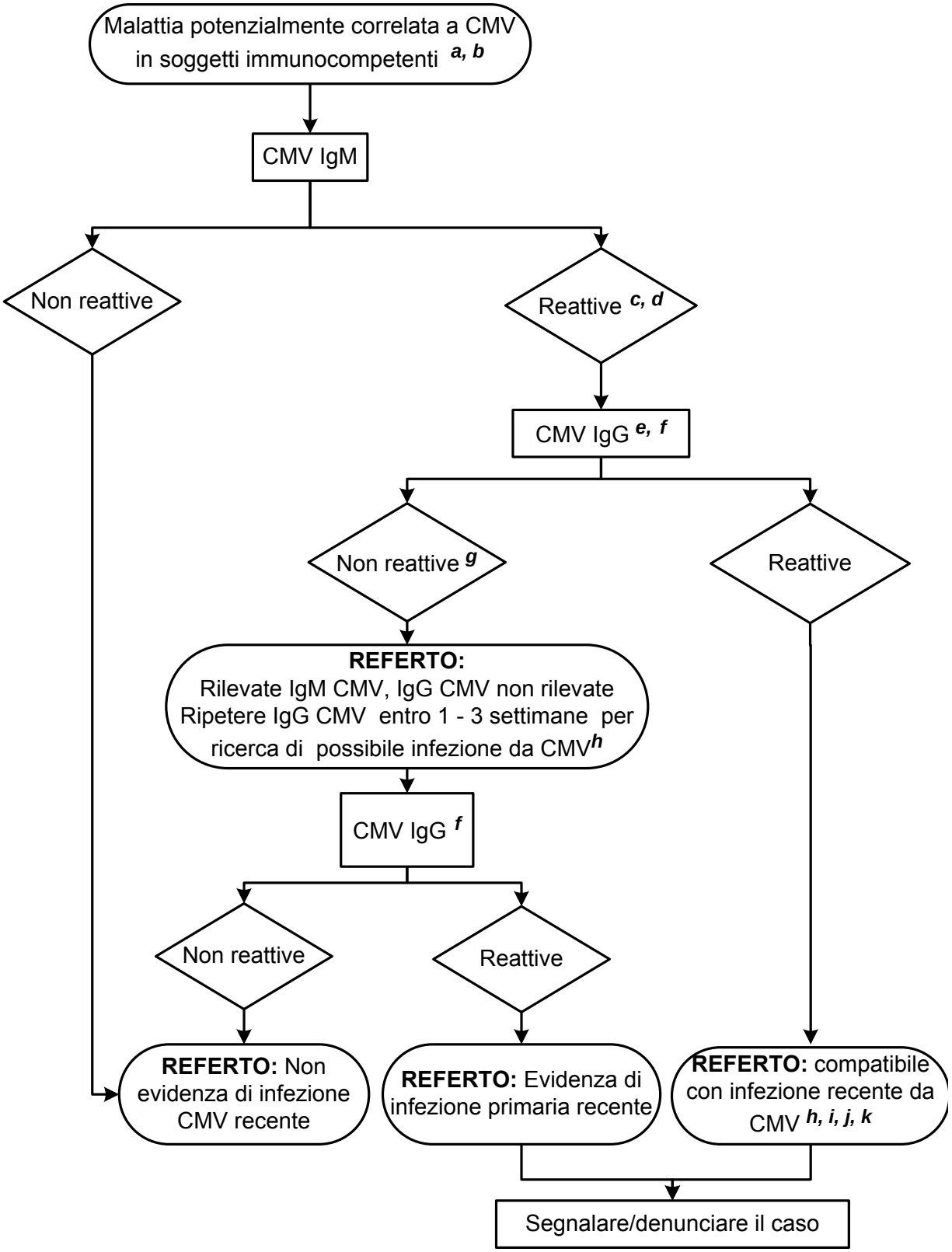
c) Le donatrici di latte materno non sono più controllate con lo screening in quanto è stato dimostrato che la pastorizzazione e le altre tecniche di lavorazione, tra le quali il congelamento, distruggono la contaminazione[7].

d) Porre attenzione alla possibile acquisizione passiva di anticorpi. Non è consigliabile lo screening per IgG anti CMV nei pazienti che hanno recentemente ricevuto sangue o emoderivati, comprese le immunoglobuline anti-D. Le IgG anti CMV acquisite passivamente possono indurre interpretazioni errate sullo stato di infezione da CMV e a falsi risultati sieropositivi o di sieroconversione. Le immunoglobuline acquisite passivamente diminuiscono nel tempo, con un'emivita di circa 3 settimane. Se questi dati non sono disponibili al momento del trapianto deve essere considerata la peggiore delle ipotesi in termini di prevenzione delle infezioni da CMV.

e) Prendere in considerazione l'uso di due test per i pazienti da trapiantare[1].

f) La rilevazione delle IgG anti CMV nel sangue e nei donatori di organi indica una potenziale infettività delle donazioni.

Diagramma di Flusso per Soggetto Immunocompetente



Nota: *I risultati di dubbia interpretazione non sono inclusi nell'algoritmo di cui sopra.*

Note a pie' Pagina per Diagramma di Flusso di Soggetto Immunocompetente

a) Mononucleosi con manifestazione clinica, febbre, epatite oppure mialgia di origine ignota in soggetti immunocompetenti.

b) Donne immunocompetenti: quando possibile richiedere se in gravidanza. Se in stato di gravidanza, consultare l'algoritmo per le donne gravide.

c) La presenza di IgM anti CMV può indicare una delle seguenti possibilità:

- infezione primaria
- re-infezione
- riattivazione
- risultato falso positivo

Pertanto la presenza di IgM anti CMV non può essere utilizzata in modo isolato per diagnosticare l'infezione primaria da CMV.

d) Considerare l'esclusione di IgM false positive anti CMV dovute a un'infezione acuta da EBV, ricercando gli anticorpi eterofili o le IgM anti EBV VCA. Fare riferimento a V 26 - Epstein-Barr Virus Serology.

e) Per facilitare l'interpretazione, prendere in considerazione la ricerca delle IgG e IgM anti CMV su un campione precedente, se disponibile.

f) Neonati (<12 mesi): possono essere presenti IgG materne acquisite passivamente. Determinare la condizione delle IgG materne e, se positive, prendere in considerazione i test per CMV nel sangue e/o nelle urine del neonato. Se appropriato, fare riferimento all'algoritmo per l'infezione congenita [8,9].

g) Considerare il test CMV NAAT sul campione di siero o plasma disponibile. Una CMV NAAT positiva indica infezione primaria da CMV. Se CMV NAAT è negativa, l'infezione primaria da CMV è improbabile, ma non può essere esclusa, e il test IgG anti CMV deve essere ripetuto entro 1 a 3 settimane.

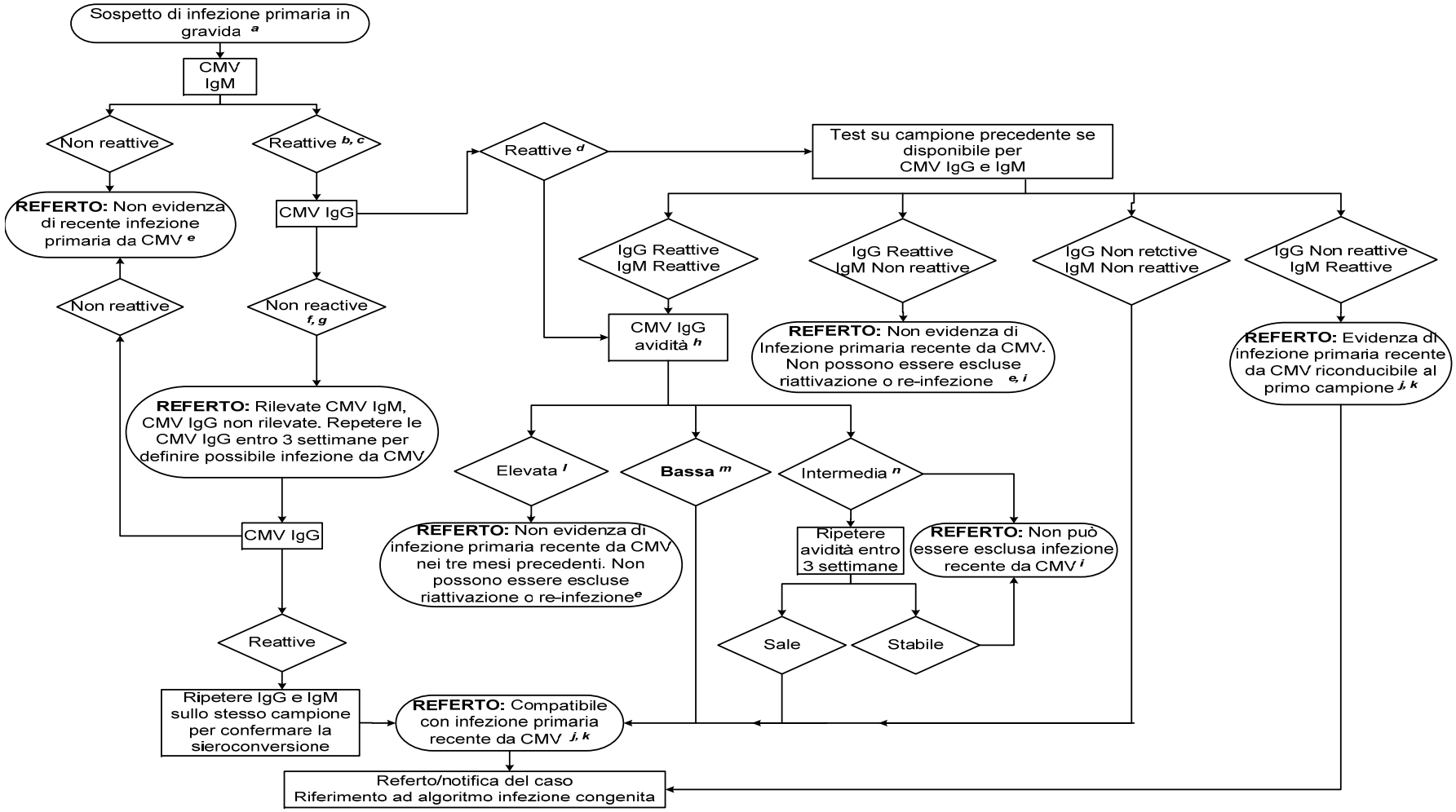
h) Rivedere i titoli di reattività delle IgM e interpretare i risultati in base alle esperienze con il saggio locale.

i) L'infezione recente comprende l'infezione primaria, la reinfezione e la riattivazione.

j) Prendere in considerazione il test di avidità delle IgG sul campione di siero disponibile, in particolare quando è importante definire il periodo dell'infezione primaria, come in gravidanza (consultare l'algoritmo per donna gravida).

k) Se disponibile, considerare accertamenti per IgG e IgM specifiche su un campione precedente, al fine di poter differenziare tra infezione primaria e secondaria

Diagramma di Flusso per Gravida[10-17]



Nota: *Risultati di dubbia interpretazione non sono inclusi nell'algoritmo di cui sopra*

Note a Piè Pagina riguardanti le Donne in Gravidanza

a) L'infezione da CMV deve essere sospettata nelle donne in gravidanza con sintomatologia clinica simile a mononucleosi, con febbre, epatite o mialgia di origine ignota. Se la donna è asintomatica, ma le preoccupazioni sorgono a causa del feto, fare riferimento all'algoritmo dell'infezione congenita.

b) La presenza di IgM anti CMV può indicare una delle seguenti condizioni:

- infezione primaria
- re-infezione
- riattivazione
- risultato falso positivo

Pertanto, la presenza di IgM anti CMV non può essere usata da sola per diagnosticare l'infezione primaria da CMV.

c) Considerare l'esclusione di IgM anti CMV falsamente positive dovute a infezione acuta da EBV concomitante, eseguendo accertamenti per anticorpi eterofili o per IgM anti EBV VCA V 26 – Epstein-Barr Virus Serology..

d) I laboratori che inviano il campione per il test di avidità possono rilasciare un referto provvisorio del tipo: "Possibile infezione recente da CMV. A seguire risultato del test di avidità delle IgG. Si consiglia prelievo di nuovo campione entro 3 settimane".

e) Ricercare le cause alternative che si manifestano con sintomatologia simile in gravidanza.

f) I laboratori che non eseguono la NAAT possono richiedere un campione ripetuto per gli accertamenti sierologici.

g) Considerare la NAAT sul sangue o su campione di urine.

h) L'indice di bassa avidità è associato ad alto rischio di infezione congenita, mentre un elevato indice di avidità nel primo trimestre di gestazione è associato a basso rischio di trasmissione verticale[17-20]. Se è disponibile un campione precedente, verificare con il test di avidità entrambi i campioni (o solo con il campione precedente). L'aumento nel tempo dei risultati dell'avidità conferma l'infezione acuta contratta all'incirca nel periodo del primo prelievo; persistenti risultati di bassa avidità oltre18 settimane (dal primo campione esaminato) possono essere dovuti a mancanza di specificità, e richiedere successiva conferma con un diverso saggio di avidità[21]. I risultati dell'avidità delle IgG non possono escludere o confermare una riattivazione o una re-infezione.

i) Prendere in considerazione la possibilità di eseguire il test di avidità su un campione precedente. Il test di avidità è consigliato solo per essere interpretato nel contesto di un risultato IgM positivo; tuttavia, alcuni esperti considerano possibile un'interpretazione anche quando le IgM sono negative.

j) Il rischio di infezione congenita è di circa il 40%. Fare riferimento alla medicina fetale. L'infezione congenita può essere confermata in periodo prenatale rilevando il CMV nel liquido amniotico. Per ottenere risultati ottimali l'amniocentesi deve essere eseguita almeno 6 settimane dopo l'esordio dell'infezione materna presunta e dopo 21 settimane di gestazione[22-24].

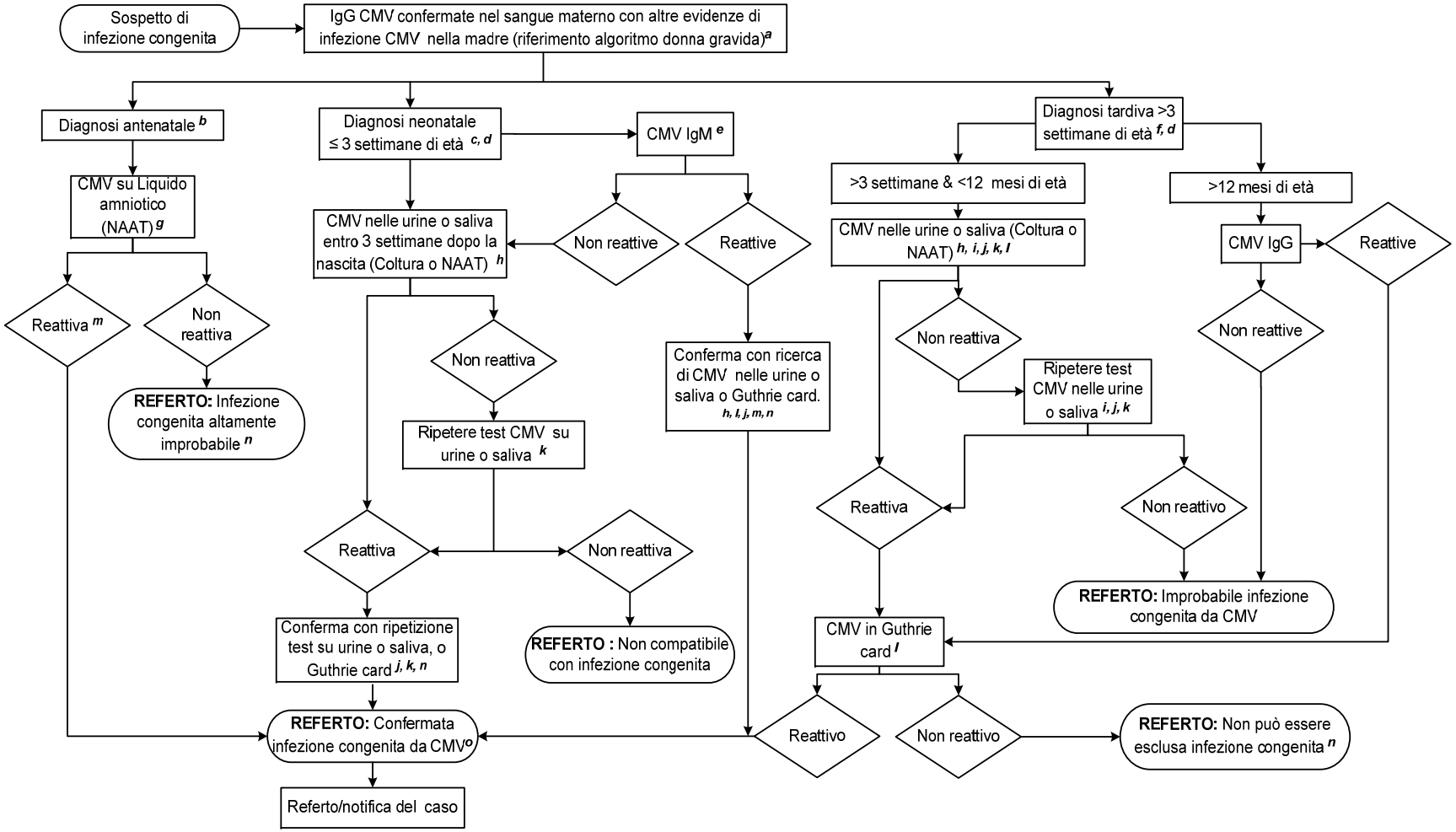
k) Ricercare l'infezione da CMV nel neonato: effettuare il saggio CMV NAAT nelle urine o nella saliva entro le prime 3 settimane di vita. In alternativa, la positività delle IgM anti CMV nel sangue può confermare l'infezione, tuttavia questo test manca di sensibilità e la NAAT deve essere eseguita in caso di risultato negativo[25]. Fare riferimento all'algoritmo per l'infezione congenita[8,9].

l) Avidità elevata: nessuna evidenza di infezione recente negli ultimi 3 mesi[12-16,26].

m) Bassa avidità indica recente infezione di solito meno di 3 mesi prima della data di campionamento[16].

n) L'interpretazione del test di avidità con risultato intermedio è difficile e non può escludere un'infezione primaria recente/relativamente recente, in particolare nei campioni prelevati dopo il 1° trimestre[16,17].

Diagramma di Flusso per Infezione Congenita[17,26]



Note a Piè pagina Relative al Diagramma di Flusso dell'Infezione Congenita

a) L'infezione congenita da CMV può essere esclusa se la madre è IgG anti CMV negativa. L'infezione congenita da CMV può originare sia da infezione materna primaria che ricorrente. Il rischio di trasmissione è maggiore dopo infezione primaria (30-40%) rispetto all'infezione ricorrente (~ 1%)[27]. Non tutti i bambini con infezione congenita sono sintomatici alla nascita o sviluppano sequele (consultare Scopo).

b) Può essere richiesta la diagnosi prenatale quando sorge il sospetto di infezione materna recente o quando si riscontrano caratteristiche ecografiche quali, ritardo della sviluppo intrauterino, dilatazione ventricolare, calcificazione intracranica, microcefalia, ascite, epatomegalia, calcificazione addominale, placenta inspessita.

c) Può essere richiesta la diagnosi neonatale quando sono rilevati prima o dopo la nascita segni clinici d'infezione congenita (quali ritardo di crescita intrauterina, microcefalia, epatosplenomegalia, petecchie e ittero). E 'anche indicata per i bambini nati da madre con infezione recente documentata, risultati di dubbia interpretazione, con tipiche anomalie ecografiche o quando è stata rifiutata l'amniocentesi.

d Per la diagnosi di infezione congenita da CMV entro le prime 3 settimane di vita, la ricerca del CMV con la NAAT - Nucleic Acid Amplified Test (nelle urine o saliva) è considerata il metodo di riferimento.

e) Se non è disponibile un campione appropriato per la NAAT, si possono ricercare le IgM anti CMV nel sangue del neonato. Tuttavia, questa prova è di scarsa sensibilità e la NAAT dovrebbe essere eseguita se il risultato delle IgM anti CMV è negativo[25].

f) La diagnosi tardiva è richiesta per neonati e bambini piccoli, di solito asintomatici alla nascita, che sviluppano sequele entro un periodo di 5-7 anni, quali perdita neurosensoriale dell'udito, ritardo mentale, ritardo di sviluppo psicomotorio e disturbi della funzione visiva[28]. L'assenza nel sangue materno di IgG anti CMV dopo il parto esclude l'infezione congenita da CMV come causa della perdita o di altro difetto uditivo. La presenza di IgM anti CMV nel campione da prelievi previsti (indicati/di routine) supporta ma non conferma la diagnosi di infezione congenita da CMV.

g) .Per raggiungere la sensibilità ottimale, l'amniocentesi dovrebbe essere eseguita in un periodo successivo di almeno 6 settimane dalla data presunta dell'infezione materna e dopo 21 settimane di gestazione[22-24].

h) Le urine e la saliva dei neonati a termine con infezione congenita contengono elevate concentrazioni di CMV e per capacità diagnostica presentano sensibilità equivalente [29]. La PCR realtime eseguita su campioni di saliva secca ha dimostrato di essere un metodo molto sensibile e pratico per diagnosticare l'infezione congenita da CMV[5]. I risultati reattivi della NAAT CMV su campioni prelevati dopo 3 settimane dalla nascita, possono non essere in grado di differenziare l'infezione congenita da quella postnatale o dall'infezione perinatale (fare riferimento al ramo 'diagnosi tardiva' dell'algoritmo).

i) L'escrezione virale nelle urine e nella saliva dura per diversi anni con una forte diminuzione dopo 5 anni[30]. La durata mediana di escrezione urinaria valutata con la coltura è stata stimata di 4,55 anni nei bambini nati con infezione asintomatica e 2,97 anni in quelli sintomatici[31]. Sebbene ci siano evidenze che il test vada eseguito due volte a causa dell'eliminazione intermittente del virus, la programmazione sanitaria locale può imporre una singola esecuzione [30].

j) Per lo screening con NAAT delle infezioni postnatali da CMV nei neonati pre-termine si dispone di risultati in cui si evidenzia che l'urina sia da preferire alla saliva [32].

k) Se il risultato è discordante, indagare possibili errori di laboratorio e richiedere un terzo campione come conferma.

l) La carica virale del CMV è significativamente più bassa nel sangue rispetto alle urine o alla saliva, e la sensibilità del NAAT eseguita con una goccia di sangue essiccato (carta da filtro di Guthrie) è stata segnalata essere del 28% [33,34].

m) Ricercare l'infezione da CMV nel neonato se la gravidanza prosegue.

n) Per l'analisi CMV NAAT su liquido amniotico sono stati segnalati valori predittivi negativi compresi tra il 92,7% e il 95,7%[10].

o) Tutti i neonati e bambini con infezione congenita da CMV confermata devono essere seguiti con regolare controllo pediatrico e valutazione audiometrica[35]. I neonati sintomatici con malattia del sistema nervoso centrale e/o malattia focale d'organo possono essere trattati con ganciclovir[35]. Il trattamento dei neonati con sintomatologia neurologica può prevenire ritardi di sviluppo e aggravamento della percezione auditiva[36,37].

Notifica alla PHE[38,39] o Equivalente[40-43]

Le Norme di Denuncia del 2010 rendono obbligatorio ai laboratori diagnostici di denunciare alla Public Health England (PHE) Health tutti i casi nei quali identificano gli agenti causali elencati nella Scheda 2 della Direttiva. Le denunce devono pervenire per scritto, su carta o per via elettronica, entro sette giorni. I casi urgenti devono essere notificati il più presto possibile verbalmente: si raccomanda entro le 24 ore. Questi stessi devono essere successivamente denunciati in forma scritta entro sette giorni. Secondo la Notification Regulations 2010 il laboratorio ricevente la notifica è l'ufficio locale della PHE. Se il caso è già stato notificato da un professionista medico abilitato, al laboratorio diagnostico è ancora richiesta la denuncia del caso qualora si riscontrino evidenze d'infezione imputabili ad agenti causali soggetti a tale disposizione.

La denuncia secondo la Direttiva dell'Health Protection (Notification) Regulations 2010 non sostituisce l'informazione volontaria alla PHE. La maggior parte dei laboratori del NHS segnala spontaneamente alla PHE gran parte delle diagnosi di laboratorio sostenute da vari agenti eziologici e molte sezioni della PHE hanno definito accordi con i laboratori locali per segnalazioni urgenti di alcuni tipi d'infezione. Queste iniziative devono continuare.

(Nota: La linea guida dell'Health Protection Legislation Guidance (2010) include la segnalazione per Human Immunode ficiency Virus (HIV) & Sexually Transmitted Infections (STIs), Healthcare Associated Infections (HCAIs e Creutzfeldt–Jakob disease (CJD) da includere nel 'Notification Duties of Registered Medical Practitioners', e non nel 'Notification Duties of Diagnostic Laboratories')

https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england/about/our-governance#health-protection-regulations-2010

Sono vigenti altre disposizioni in Scotland[40,41,] , Wales[42] e Northern Ireland[43].

Traduzione a cura di Roberto Rescaldani, già primario del Laboratorio di Microbiologia e Virologia A.O. San Gerardo dei Tintori - Monza.
Collaboratori: Roberto Rossetti, già Primario del Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Civile di Pistoia ASL 3
Monica Raggi, Dirigente di primo livello del Laboratorio di Microbiologia e Virologia A.O. San Gerardo dei Tintori di Monza
I testi originali e le traduzioni sono disponibili sul Web APSI - www.apsi.it - Webmaster Sergio Malandrin, Dirigente di primo livello del Laboratorio di Microbiologia e Virologia A.O. San Gerardo dei Tintori di Monza

Bibliografia

1. SaBTO Advisory Committee on the Safety of Blood,Tissues and Organs. Guidance on the microbiological safety of human organs, tissues and cells used in transplantation. 2011 p. 1-60.

2. SaBTO Advisory Committee on the Safety of Blood,Tissues and Organs. Cytomegalovirus tested blood components: Position Statement. 2012 p. 1-15.

3. Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, Mach M, Britt WJ. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. N Engl J Med 2001;344:1366-71.

4. Ross SA, Arora N, Novak Z, Fowler KB, Britt WJ, Boppana SB. Cytomegalovirus reinfections in healthy seroimmune women. J Infect Dis 2010;201:386-9.

5. Boppana SB, Ross SA, Shimamura M, Palmer AL, Ahmed A, Michaels MG, et al. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. N Engl J Med 2011;364:2111-8.

6. The Human Fertilisation and Embryology Authority. Code of Practice 8th Edition. 2013.

7. National Institute for Healthcare and Clinical Excellence. Donor milk banks: the operation of donor milk bank services. 2010.

8. Ross SA, Novak Z, Pati S, Boppana SB. Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection. Infect Disord Drug Targets 2011;11:466-74.

9. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. Clin Microbiol Rev 2013;26:86-102.

10. Enders G, Bader U, Lindemann L, Schalasta G, Daiminger A. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. Prenat Diagn 2001;21:362-77.

11. Numazaki Y, Yano N, Morizuka T, Takai S, Ishida N. Primary infection with human cytomegalovirus: virus isolation from healthy infants and pregnant women. American Journal of Epidemiology 1970;91:410-7.

12. Grangeot-Keros L, Mayaux MJ, Lebon P, Freymuth F, Eugene G, Stricker R, et al. Value of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity index for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women. J Infect Dis 1997;175:944-6.

13. Revello MG, Gorini G, Gerna G. Clinical evaluation of a chemiluminescence immunoassay for determination of immunoglobulin G avidity to human cytomegalovirus. Clin Diagn Lab Immunol 2004;11:801-5.

14. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. J Clin Virol 2008;41:192-7.

15. Lagrou K, Bodeus M, Van Ranst M, Goubau P. Evaluation of the new Architect cytomegalovirus immunoglobulin M (IgM), IgG, and IgG avidity assays. J Clin Microbiol 2009;47:1695-9.

16. Vauloup-Fellous C, Berth M, Heskia F, Dugua JM, Grangeot-Keros L. Re-evaluation of the VIDAS (®) cytomegalovirus (CMV) IgG avidity assay: determination of new cut-off values based on the study of kinetics of CMV-IgG maturation. J Clin Virol 2013;56:118-23.

17. Prince HE, Lape-Nixon M. Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy. Clin Vaccine Immunol 2014;21:1377-84.

18. Kanengisser-Pines B, Hazan Y, Pines G, Appelman Z. High cytomegalovirus IgG avidity is a reliable indicator of past infection in patients with positive IgM detected during the first trimester of pregnancy. J Perinat Med 2009;37:15-8.

19. Munro SC, Hall B, Whybin LR, Leader L, Robertson P, Maine GT, et al. Diagnosis of and screening for cytomegalovirus infection in pregnant women. J Clin Microbiol 2005;43:4713-8.

20. Grangeot-Keros L, Mayaux MJ, Lebon P, Freymuth F, Eugene G, Stricker R, et al. Value of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity index for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women. J Infect Dis 1997;175:944-6.

21. Lumley S, Patel M, Griffiths PD. The combination of specific IgM antibodies and IgG antibodies of low avidity does not always indicate primary infection with cytomegalovirus. J Med Virol 2014;86:834-7.

22. Yinon Y, Farine D, Yudin MH, Gagnon R, Hudon L, Basso M, et al. Cytomegalovirus infection in pregnancy. J Obstet Gynaecol Can 2010;32:348-54.

23. Grangeot-Keros L, Cointe D. Diagnosis and prognostic markers of HCMV infection. J Clin Virol 2001;21:213-21.

24. Bodeus M, Hubinont C, Bernard P, Bouckaert A, Thomas K, Goubau P. Prenatal diagnosis of human cytomegalovirus by culture and polymerase chain reaction: 98 pregnancies leading to congenital infection. Prenat Diagn 1999;19:314-7.

25. Revello MG, Zavattoni M, Baldanti F, Sarasini A, Paolucci S, Gerna G. Diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus load and IgM antibody in blood of congenitally infected newborns. J Clin Virol 1999;14:57-66.

26. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. Clin Microbiol Rev 2002;15:680-715.

27. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. Rev Med Virol 2007;17:253-76.

28. NHS Screening Programmes. NHS Newborn Hearing Screening Programme. 2009.

29. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Marin LJ, Brito RM, Oliveira PF, Coelho TB. Is saliva as reliable as urine for detection of cytomegalovirus DNA for neonatal screening of congenital CMV infection? J Clin Virol 2006;36:228-30.

30. Rosenthal LS, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Pass RF, Schmid SD, et al. Cytomegalovirus shedding and delayed sensorineural hearing loss: results from longitudinal follow-up of children with congenital infection. Pediatr Infect Dis J 2009;28:515-20.

31. Noyola DE, Demmler GJ, Williamson WD, Griesser C, Sellers S, Llorente A, et al. Cytomegalovirus urinary excretion and long term outcome in children with congenital cytomegalovirus infection. Congenital CMV Longitudinal Study Group. Pediatr Infect Dis J 2000;19:505-10.

32. Gunkel J, Wolfs TF, Nijman J, Schuurman R, Verboon-Maciolek MA, de Vries LS, et al. Urine is superior to saliva when screening for postnatal CMV infections in preterm infants. J Clin Virol 2014;61:61-4.

33. de Vries JJ, Claas EC, Kroes AC, Vossen AC. Evaluation of DNA extraction methods for dried blood spots in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. J Clin Virol 2009;46 Suppl 4:S37-S42.

34. Boppana SB, Ross SA, Novak Z, Shimamura M, Tolan RW, Jr., Palmer AL, et al. Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection. JAMA 2010;303:1375-82.

35. Kadambari S, Williams EJ, Luck S, Griffiths PD, Sharland M. Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. Early Hum Dev 2011;87:723-8.

36. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. J Pediatr 2003;143:16-25.

37. Oliver SE, Cloud GA, Sanchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. J Clin Virol 2009;46 Suppl 4:S22-S26.

38. Public Health England. Laboratory Reporting to Public Health England: A Guide for Diagnostic Laboratories. 2013. p. 1-37.

39. Department of Health. Health Protection Legislation (England) Guidance. 2010. p. 1-112.

40. Scottish Government. Public Health (Scotland) Act. 2008 (as amended).

41. Scottish Government. Public Health etc. (Scotland) Act 2008. Implementation of Part 2: Notifiable Diseases, Organisms and Health Risk States. 2009.

42. The Welsh Assembly Government. Health Protection Legislation (Wales) Guidance. 2010.

43. Home Office. Public Health Act (Northern Ireland) 1967 Chapter 36. 1967 (as amended).