

Infezione sistemica da Citomegalovirus umano multidrug-resistant in paziente con malattia autoimmune.

Piccirilli G*, Maritati M°, Chiereghin A*, Cultrera R°, De Stefani E°, Di Nuzzo MC°, Battaglia Y°, Squarzonzi D*, Turello G*, Contini C°.Lazzarotto T*.

**Unità Operativa di Microbiologia, Laboratorio di Virologia, Policlinico Universitario S.Orsola-Malpighi, Università di Bologna*

°Dipartimento di Scienze Mediche, Sezione di Malattie Infettive, Università di Ferrara.

Descriviamo il caso di una paziente con diagnosi di granulomatosi con poliangioite (GPA) multi-organo, trattata con steroidi ad alte dosi e ciclofosfamide per via endovenosa. Come conseguenza all'immunosoppressione grave da trattamento, la paziente ha sviluppato una infezione sistemica da Citomegalovirus (CMV), che si è rivelata fatale, dopo l'insorgenza di farmaco-resistenze multiple durante il trattamento antivirale.

L'infezione attiva da CMV è stata diagnosticata mediante Real Time PCR eseguita su campioni di sangue intero. Il test di farmacoresistenza è stato eseguito mediante nested PCR per amplificazione di una regione dei geni *UL97* ed *UL54* (J Antimicrob Chemother 2009,63:600-8) di CMV. I prodotti di amplificazione sono stati successivamente sottoposti a sequenziamento Sanger per la ricerca di mutazioni associate a farmacoresistenza per ganciclovir (GCV)/valganciclovir (VGCV), foscarnet e cidofovir.

Una paziente di 54 anni, dopo un anno dalla diagnosi di GPA, viene ricoverata per pancitopenia ed iperpiressia non responsiva a terapie antibiotiche. La diagnosi di laboratorio, rivela una infezione attiva da CMV (DNAemia $>2 \times 10^6$ copie/ml). La paziente viene trattata con GCV 500 mg/die (dosaggio adattato alla funzionalità renale) per 17 giorni, mentre viene sospesa la terapia immunosoppressiva. Si osserva un miglioramento delle condizioni generali ed un calo del carico virale (3×10^5 copie/ml).

La paziente, dimessa, prosegue il trattamento antivirale con VGCV 900 mg/die. Dopo 3 mesi si osserva un ulteriore calo della CMV DNAemia (1200 copie/ml). Il test di farmacoresistenza, eseguito retrospettivamente, su questo prelievo, ha dimostrato la sensibilità del ceppo di CMV ai farmaci GCV/VGCV. Dopo ulteriori 3 mesi di trattamento con lo stesso dosaggio di VGCV, si osserva un lieve aumento del carico virale (DNAemia = 1900 copie/ml). La paziente viene sottoposta a trattamento con GCV 300 mg/die (dosaggio adattato alla funzionalità renale) per 13 giorni. Il dosaggio della CMV DNAemia rileva un carico virale pari a 9.800 copie/ml. Il test di farmacoresistenza, eseguito retrospettivamente, rileva la mutazione A594V nel gene *UL97* di CMV associata ad una moderata resistenza (EC50 aumentata 5-15 volte) a ganciclovir/valganciclovir.

In assenza di sintomi clinici la paziente viene dimessa e prosegue la terapia con VGCV al dosaggio di 900 mg/die. Dopo pochi giorni si osserva un rapido peggioramento delle condizioni cliniche: febbre, trombocitopenia, leucopenia e sospetta encefalite. Il carico virale di CMV aumenta (3×10^6 copie/ml di sangue intero). Il test di farmacoresistenza identifica, oltre la mutazione già rilevata A594V nel gene *UL97*, la mutazione P522S nel gene *UL54*. Tale mutazione è associata a resistenza a ganciclovir/valganciclovir e cidofovir. La paziente viene trattata con foscarnet per 13 giorni.

Nonostante un graduale miglioramento della sintomatologia ed una risoluzione dell'encefalite, la paziente è deceduta a causa di una insufficienza renale acuta.