

# Herpesvirus e latte materno

## *Herpesviruses and breast milk*

C. Pietrasanta,<sup>1</sup> B. Ghirardi,<sup>1</sup> M. F. Manca,<sup>1</sup> S. Uccella,<sup>1</sup> C. Gualdi,<sup>2</sup> E. Tota,<sup>2</sup> L. Pugni,<sup>1</sup> F. Mosca<sup>1</sup>

**Key words:** *varicella-zoster virus, cytomegalovirus, breast milk, premature infant, very low birth weight infant*

### Abstract

Breast milk has always been the best source of nourishment for newborns. However, breast milk can carry a risk of infection, as it can be contaminated with bacterial or viral pathogens. This paper reviews the risk of acquisition of varicella-zoster virus (VZV) and cytomegalovirus (CMV), herpesviruses frequently detected in breastfeeding mothers, via breast milk, focusing on the clinical consequences of this transmission and the possible strategies for preventing it. Maternal VZV infections are conditions during which breastfeeding may be temporarily contraindicated, but expressed breast milk should always be given to the infant. CMV infection acquired through breast milk rarely causes disease in healthy term newborns; an increased risk of CMV disease has been documented in preterm infants. However, the American Academy of Pediatrics (AAP) does not regard maternal CMV seropositivity as a contraindication to breastfeeding; according to the AAP, in newborns weighing less than 1500 g, the decision should be taken after weighing the benefits of breast milk against the risk of transmission of infection. The real efficacy of the different methods of inactivating CMV in breast milk should be compared in controlled clinical trials, rigorously examining the negative consequences that each of these methods can have on the immunological and nutritional properties of the milk itself, with a view to establish the best risk-benefit ratio of these strategies before they are recommended for use in clinical practice.

### Riassunto

Il latte materno rappresenta da sempre il migliore alimento per il neonato. Esso, tuttavia, può comportare un rischio infettivo, in quanto può essere contaminato sia da agenti batterici sia da agenti virali. Lo scopo di questa revisione è quello di descrivere lo “stato dell’arte” sul rischio di trasmissione con il latte materno degli herpesvirus di più frequente riscontro nella donna che allatta: varicella-zoster virus (VZV) e cytomegalovirus (CMV), sulle conseguenze cliniche di questa trasmissione e sulle possibili strategie di prevenzione. Per quanto riguarda l’infezione da VZV, le linee guida formulate per l’Unione Europea, che raccomandano di separare la madre con varicella in atto dal neonato durante la fase contagiosa, ma di alimentare sempre ed esclusivamente il neonato protetto con le immunoglobuline specifiche anti-VZV con il latte materno spremuto, appaiono appropriate, in quanto tengono in considerazione sia il rischio potenziale di acquisire una varicella postnatale sia gli innumerevoli benefici del latte materno. Per quanto riguarda l’infezione da CMV, allattare o no con latte materno i neonati prematuri nati da madre CMV-positiva rimane ad oggi una questione controversa. L’Accademia Americana di Pediatria considera la sieropositività materna per CMV come una condizione che non controindica l’allattamento materno, anche nei neonati prematuri. I diversi metodi di inattivazione del CMV nel latte umano dovrebbero essere confrontati in trials clinici controllati, valutando rigorosamente le ripercussioni negative che possono avere sulle proprietà immunologiche e nutrizionali del latte stesso, al fine di definire il rapporto rischio-beneficio prima di raccomandarne l’uso nella pratica clinica.

<sup>1</sup> NICU, Department of Clinical Sciences and Community Health, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università di Milano, Italy

<sup>2</sup> Clinica Pediatrica-Ospedale San Paolo, Università di Milano

Indirizzo per la corrispondenza (Corresponding author):

Lorenza Pugni, MD

NICU, Department of Clinical Sciences and Community Health, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, University of Milan, Milan, Italy  
Via Commenda 12, 20122 Milan, Italy

Tel: +393355793713; Fax: +390255032429; e-mail: lorenza.pugni@mangiagalli.it

### Introduzione

Il latte materno rappresenta da sempre il migliore alimento per il neonato, in quanto, come ben noto, è in grado di soddisfare tutti i bisogni necessari per una crescita ottimale e un normale sviluppo. E’ bilanciato dal punto di vista nutrizionale, aumenta le difese grazie al suo contenuto in anticorpi e altri preziosi elementi del sistema

immunitario, possiede un elevato contenuto di enzimi e una significativa presenza di ormoni utili per lo sviluppo. Non va inoltre dimenticato che l'allattamento al seno favorisce l'instaurarsi di un contatto importante tra madre e bambino.

Il latte materno, tuttavia, può comportare un rischio infettivo, in quanto può essere contaminato sia da agenti batterici, come lo *Streptococcus*  $\beta$ -emolitico di gruppo B, l'*Escherichia coli*, i Micobatteri, sia da agenti virali, come il virus varicella-zoster (VZV), l'herpes simplex virus (HSV), il cytomegalovirus (CMV), il virus dell'epatite C, e il virus dell'immunodeficienza umana (HIV).

Le infezioni materne batteriche sono raramente complicate dalla trasmissione dell'infezione al neonato attraverso il latte. Le infezioni materne virali che rappresentano ad oggi una controindicazione assoluta all'allattamento al seno sono solamente due: l'infezione da HIV e quella da HTLV (human T-lymphotrophic virus). In ogni caso, per tutte le infezioni potenzialmente trasmissibili dalla madre al neonato attraverso il latte materno, è necessario valutare da un lato i numerosi benefici del latte materno e dell'allattamento al seno e dall'altro la probabilità di infezione del neonato e le sue conseguenze.

Lo scopo di questa revisione è quello di descrivere lo "stato dell'arte" sul rischio di trasmissione con il latte materno degli herpesvirus di più frequente riscontro nella donna che allatta (VZV e CMV), sulle conseguenze cliniche di questa trasmissione e sulle possibili strategie di prevenzione.

### Varicella-zoster virus (VZV)

Il VZV è un virus a DNA a doppia elica che appartiene alla famiglia degli herpesvirus. L'infezione primaria da VZV è seguita da una lunga persistenza del virus nell'organismo in una fase latente. L'infezione primaria causa il tipico quadro clinico della varicella. Durante l'infezione primaria il virus, procedendo dalle lesioni cutanee e percorrendo le fibre nervose, raggiunge i gangli nervosi sensitivi dove persiste in uno stato latente potendo successivamente riattivarsi e causare l'herpes zoster, tipica eruzione vescicolosa, unilaterale, dolorosa, quasi sempre localizzata ad uno o più dermatomeri ben delimitati.<sup>1-3</sup>

La letteratura scientifica è povera di studi sulla varicella e sull'herpes zoster nelle donne che allattano. La presenza del DNA virale è stata dimostrata nel latte materno. Nel 1986 Frederick e coll.<sup>4</sup> riportavano che l'infezione da VZV potrebbe essere trasmessa dalla madre al figlio attraverso il latte materno contaminato dal virus; tuttavia gli Autori non erano in grado di isolare il VZV nel latte di due donne rispettivamente con varicella e herpes zoster.

Nel 1992 Yoshida e coll.<sup>5</sup> descrivevano il caso di una donna che manifestava la varicella dopo il parto e il cui figlio di 2 mesi di vita allattato al seno sviluppava la varicella 16 giorni dopo la comparsa della malattia nella madre. La ricerca del DNA virale nel latte materno tramite reazione di polimerasi a catena (VZV-DNA PCR) risultava positiva, suggerendo che la trasmissione dell'infezione poteva essersi verificata attraverso il latte materno infetto. Tuttavia le modalità usuali di trasmissione dell'infezione non potevano essere escluse. Pochi anni dopo gli stessi Autori,<sup>6</sup> nel tentativo di capire la modalità

con cui il latte materno si può contaminare con il VZV, provavano a isolare il VZV-DNA nel sangue periferico e nel latte spremuto da entrambi i seni di una madre con herpes zoster localizzato sul seno destro. La presenza del DNA virale era dimostrata con PCR sia nel sangue periferico sia nel latte spremuto dal seno destro, mentre non era dimostrata nel latte spremuto dal seno sinistro. Questi risultati suggeriscono che il VZV presente nel latte materno può non provenire dal sangue periferico ma dalle cellule epiteliali della ghiandola mammaria infettate dal virus. In questo studio il figlio di 13 mesi di età manifestava un quadro clinico di varicella dopo 17 giorni dalla comparsa dell'herpes zoster nella madre. Come nello studio sopra riportato, il latte materno contaminato dal virus poteva essere stato la fonte dell'infezione, non potendo peraltro escludere una trasmissione del virus per via aerea o per contatto diretto con le lesioni cutanee presenti sul seno materno.

Poche linee guida sull'allattamento al seno nelle madri che manifestano varicella o zoster sono disponibili in letteratura. L'Accademia Americana di Pediatria (AAP) e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) non includono l'infezione da VZV nell'elenco delle condizioni materne che controindicano temporaneamente l'allattamento al seno.<sup>7,8</sup>

Poiché il latte materno non sembra essere un importante veicolo di trasmissione dell'infezione da VZV, alcuni Autori<sup>9</sup> raccomandano di isolare la madre che manifesta la varicella dal figlio durante il periodo di massima contagiosità, ma di somministrare al neonato con il biberon o con un cucchiaino il latte della propria madre spremuto, a meno che non siano presenti lesioni cutanee sul seno. In caso di herpes zoster materno con lesioni attive che interessano il capezzolo o l'areola mammaria, l'allattamento al seno e la somministrazione di latte spremuto dal seno interessato dovrebbe essere evitata finché le lesioni non sono crostose. Il neonato può essere attaccato all'altro seno, avendo l'accortezza di utilizzare le misure di precauzione necessarie ad evitare il contatto diretto con le lesioni cutanee.

Le raccomandazioni di altri Autori sono più permissive. Un "position statement" della Società Australiana di Malattie Infettive<sup>10</sup> raccomanda di incoraggiare sempre l'allattamento al seno nei neonati infetti o esposti al VZV. Secondo gli Autori, la varicella materna non rappresenta una controindicazione neppure temporanea all'allattamento al seno se il neonato è stato trattato con le immunoglobuline specifiche anti varicella-zoster (VZIG) che dovrebbero proteggerlo da una malattia severa.

Una posizione intermedia tra le due precedenti è quella assunta da un gruppo di ricercatori ed esperti di salute pubblica europei che, nell'ambito di un progetto finanziato dalla Commissione Europea, hanno steso raccomandazioni standard per l'alimentazione dei lattanti e dei bambini fino a tre anni.<sup>11</sup> Le linee guida formulate per l'Unione Europea raccomandano di separare la madre con varicella in atto dal neonato durante la fase contagiosa, ma di alimentare sempre ed esclusivamente il neonato protetto con le VZIG con il latte materno spremuto. In caso di zoster materno con presenza di lesioni attive su un seno, l'allattamento al seno dal lato interessato è temporaneamente controindicato; il latte materno spremuto dal seno interessato può essere però somministrato al lattante.

Tabella 1

## TRASMISSIONE DELL'INFEZIONE DA CMV CON IL LATTE MATERNO NEL NEONATO PRETERMINE.

Studio	Sieropositività materna per CMV	Eliminazione del CMV nel latte (DNA lactia)	Latte umano fresco/trattato	Tot. neonati inclusi nello studio (nati da donne sieropositive)	Incidenza di infezione nei neonati alimentati con latte infetto	Incidenza di infezione sintomatica
Hamprecht et al. <sup>15</sup> , Germania	52% (78/151)	96% (73/76)	Fresco	176 (92/176)	38% (33/87)	48% (16/33)
Mosca et al. <sup>16</sup> , Italia	83% (24/29)	67% (16/24)	Fresco	38 (31/38)	25% (5/20)	0
Pugni et al. <sup>17</sup> , Italia	85% (41/48)	68% (28/41)	Fresco	63 (54/63)	39% (13/33)	23% (3/13)
Yasuda et al. <sup>18</sup> , Giappone	80% (24/30)	88% (21/24)	Principalmente congelato a -20 °C	43 (34/43)	10% (3/30)	0
Jim et al. <sup>19</sup> , Taiwan	97% (36/37)	97% (35/36)	Congelato a -18 °C	41 (40/41)	15% (6/39)	83% (5/6)
Meier et al. <sup>20</sup> , Germania	n.v. (?/73)	66% (48/73)	Fresco	89 (?)	38% (21/55)	9,5% (2/21)
Miron et al. <sup>21</sup> , Israele	92% (72/77)	n.v.	Fresco	96 (dato non riportato)	6% (4/70)*	75% (3/4)
Doctor et al. <sup>22</sup> , Canada	70% (56/80)	n.v.	Fresco/congelato a -20 °C	93 (65/93)	6% (4/65)*	25% (1/4)

n.v. = non valutata

\* Le donne sieropositive erano considerate tutte a rischio di trasmettere l'infezione con il latte (non valutata l'eliminazione del CMV nel latte); i nati da donne sieropositive che allattavano erano pertanto considerati neonati alimentati con latte infetto

### Cytomegalovirus (CMV)

Il CMV umano è un herpesvirus ubiquitario (virus a DNA) altamente specie-specifico che può essere trasmesso sia orizzontalmente, per contatto interpersonale diretto attraverso secrezioni contenenti il virus, sia verticalmente, dalla madre al figlio, prima della nascita per passaggio transplacentare del virus (infezione congenita), alla nascita per passaggio attraverso un canale del parto infetto (infezione perinatale) o dopo la nascita per assunzione di latte materno CMV-positivo (infezione postnatale).

Una percentuale elevata di donne sieropositive elimina il CMV nel latte e sicuramente si può affermare che l'eliminazione del virus nel latte materno rappresenta la causa principale di infezione da CMV in epoca neonatale.<sup>12</sup> Essendo però l'infezione acquisita con il latte materno asintomatica nella maggior parte dei neonati a termine sani,<sup>13</sup> poco è stato fatto per mettere a punto strategie per prevenire la trasmissione dell'infezione attraverso questa via. Tuttavia, negli ultimi anni, numerosi studi hanno dimostrato come i neonati prematuri e/o di peso molto basso alla nascita rappresentano, rispetto ai neonati a termine, una popolazione a rischio significativo di sviluppare un'infezione sintomatica in seguito all'acquisizione dell'infezione attraverso il latte materno, sia per la minore competenza immunologica in senso lato propria del prematuro, sia per il minor passaggio transplacentare di anticorpi materni specifici.

I primi dati interessanti in merito emergono da uno studio pubblicato nel 1998 da Vochem e coll.,<sup>14</sup> condotto su una popolazione di neonati prematuri di età gestazionale inferiore a 32 settimane o peso alla nascita inferiore a 1500 g. Questi dati sono stati confermati dagli stessi Autori in uno studio pubblicato nel 2001<sup>15</sup> dopo ampliamento della casistica: il 52% (78/151) delle donne studiate era sieropositiva; il CMV era isolato in coltura nel latte nel 76% (58/76) delle donne sieropositive che allattavano e la ricerca del DNA virale tramite reazioni di polimerasi a catena (CMV-DNA PCR) era

positiva nel 96% (73/76) dei casi. Degli 87 neonati che assumevano latte CMV-positivo (alcune gravidanze erano gemellari), 33 (38%) contraevano l'infezione; di questi, il 48% (16/33) presentava manifestazioni cliniche di malattia ("sepsis-like syndrome" in 4 casi). Nei neonati che contraevano l'infezione la presenza del DNA virale o del virus era dimostrata nelle urine in media dopo 42 giorni (range 27-120) dalla comparsa del DNA virale nel siero di latte; nessuno dei neonati sintomatici era sottoposto a trattamento antivirale specifico e non si registravano decessi.

Nello stesso anno venivano pubblicati i risultati preliminari del nostro studio,<sup>16</sup> condotto in una popolazione di neonati di età gestazionale inferiore a 34 settimane con lo scopo di valutare, oltre al tasso di sieropositività materna, la frequenza di eliminazione del virus nel latte delle donne sieropositive, l'incidenza di trasmissione dell'infezione attraverso il latte materno infetto e l'incidenza di manifestazioni cliniche nei neonati che avevano acquisito l'infezione: l'83% (24/29) delle donne era sieropositiva, la presenza del CMV nel latte era dimostrata con isolamento colturale nel 62,5% (15/24) dei casi e con PCR nel 67% (16/24) dei casi, la frequenza di trasmissione dell'infezione era del 25% (4/16 mamme) e il 25% (5/20) dei neonati esposti, che assumevano latte CMV-positivo, contraeva l'infezione che rimaneva però asintomatica. L'ampliamento della casistica modificava parzialmente questi risultati,<sup>17</sup> dimostrando una frequenza di trasmissione dell'infezione e un'incidenza di infezione sintomatica più elevata rispetto a quanto dimostrato in precedenza, sebbene più bassa di quella riportata da Hamprecht e coll.: il tasso di sieropositività materna rimaneva elevato (85% = 41/48 donne), così come la frequenza di eliminazione del CMV nel latte delle donne sieropositive (61% = 25/41 utilizzando come metodica l'isolamento colturale e 68% = 28/41 utilizzando come metodica la PCR), mentre la frequenza di trasmissione dell'infezione attraverso il latte materno saliva al 39% (11/28 mamme) e l'infezione era dimostrata nel 39% (13/33) dei neonati che assu-

mevano latte CMV-positivo (numerose gravidanze erano gemellari). Dei 13 neonati che acquisivano l'infezione con il latte materno, 3 (23%) presentavano sintomi: "sepsis-like syndrome" in un caso, trattato con ganciclovir, e ipoacusia neurosensoriale al follow-up negli altri due casi.

Negli anni successivi diversi Autori in vari paesi hanno studiato la trasmissione dell'infezione da CMV con il latte materno nei neonati prematuri o di basso peso alla nascita e le ripercussioni cliniche di questa trasmissione.<sup>18-22</sup> Nella Tabella 1 sono sintetizzati i risultati dei principali studi condotti negli ultimi anni; le differenze che si osservano tra uno studio e l'altro, in parte attribuibili alle diverse metodologie di lavoro e ai diversi criteri utilizzati per la definizione di infezione sintomatica, sono sicuramente in parte dovute al fatto che in numerosi studi il latte materno non veniva somministrato fresco, ma in parte o completamente dopo essere stato congelato; l'utilizzo di latte congelato può aver contribuito a creare qualche bias sulla problematica relativa all'acquisizione dell'infezione da CMV con il latte materno nel pretermine, in quanto il congelamento, come noto, può ridurre l'infettività del latte.<sup>12,23</sup> Solamente 3 studi<sup>16/17, 20, 21</sup> dopo quelli condotti da Vochem e Hamprecht<sup>14,15</sup> hanno utilizzato latte umano non trattato durante il periodo dello studio.

Sicuramente la revisione dei dati più recenti della letteratura consente di affermare che la frequenza di eliminazione del CMV nel latte delle donne sieropositive è elevata, variando dal 66 al 97% secondo i vari Autori<sup>15-20</sup> e che l'incidenza di infezione sintomatica acquisita attraverso il latte materno infetto, quasi nulla nei neonati a termine, può essere invece tutt'altro che trascurabile nei neonati prematuri e/o di peso molto basso alla nascita, pur essendoci una grande variabilità tra i diversi studi.<sup>15,17,19-22</sup> Sicuramente il rischio per il neonato pretermine di contrarre un'infezione sintomatica attraverso il latte materno infetto merita una attenta valutazione e ha indotto diversi Autori a proporre diversi tipi di trattamento per inattivare o eliminare il virus presente nel latte. Queste strategie di intervento potrebbero essere ancora più auspicabili se trials clinici controllati dimostrassero una elevata incidenza all'esordio di sintomi gravi, come la "sepsis-like syndrome", o una elevata incidenza di sequele neurologiche nei neonati prematuri con infezione da CMV acquisita con il latte materno.<sup>24</sup>

#### *Prevenzione della trasmissione del CMV con il latte materno: metodi per inattivare il virus nel latte*

Diversi metodi sono stati studiati e proposti per inattivare il CMV nel latte materno; poiché tali trattamenti possono danneggiare importanti componenti del latte stesso, l'obiettivo che ci si prefigge rimane, ad oggi, quello di rendere il latte non infettivo senza alterare le sue proprietà immunologiche e nutrizionali.

La pastorizzazione di Holder (62.5 °C per 30 min) rappresenta un metodo sicuro per eliminare l'infettività del CMV nel latte umano, ma ne altera in modo significativo sia le proprietà immunologiche sia quelle nutrizionali,<sup>25-28</sup> riducendo il suo contenuto in IgA, lattoferrina, lisozima, cellule del sistema immunitario, vitamine idrosolubili e alterando attività enzimatiche (lipasi, amilasi, etc.); la pastorizzazione a 56 °C per 30 min non è altrettanto efficace nel rendere il latte non infettivo.<sup>26,27</sup> Una tecnica di riscaldamento rapido ad elevata temperatura

(72 °C per 5 sec), descritta per la prima volta da Goldblum e coll. nel 1984,<sup>29</sup> si dimostrava efficace nell'eliminare il CMV senza alterare il contenuto del latte in IgA, lattoferrina, acido folico, vitamine B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> e C, ma riducendo drasticamente l'attività della lipasi.

Rispetto al trattamento con il calore, il congelamento altera in misura minore le proprietà del latte, ma è di gran lunga meno efficace.<sup>26-28</sup> Negli ultimi anni diversi studi clinici non controllati<sup>30-32</sup> hanno riportato una trasmissione del CMV con il latte in neonati prematuri alimentati con il latte materno congelato, a conferma del fatto che il congelamento riduce, ma non elimina completamente il rischio di trasmissione.

Uno studio pubblicato da Hamprecht e coll.<sup>33</sup> confrontava i diversi metodi di inattivazione del CMV nel latte. Mentre tutti i trattamenti con il calore erano in grado di distruggere completamente il virus infettivo (azzeramento della carica virale), il congelamento a -20° C era in grado solo di ridurre la carica virale. Il congelamento a -20 °C per 4 e per 10 giorni non alterava l'attività enzimatica della fosfatasi alcalina e della lipasi e non riduceva i livelli di sIgA, mentre la pastorizzazione di Holder e il riscaldamento rapido a 72 °C per 5 sec distruggevano completamente l'attività della fosfatasi alcalina e della lipasi e riducevano i livelli di sIgA del 20%; il contenuto in lisozima diminuiva dopo tutti i suddetti trattamenti. L'utilizzo del riscaldamento rapido a temperature elevate ma inferiori a 72 °C, in particolare a 62 °C per 2 sec, era efficace nell'eliminare completamente l'infettività del virus nel latte, preservando il 56.5% dell'attività della fosfatasi alcalina e il 10% di quella della lipasi; secondo gli Autori, pur essendo necessari ulteriori studi, tale metodica poteva essere considerata uno strumento efficace per la prevenzione della trasmissione del CMV con il latte.

#### **Considerazioni conclusive**

Considerati i numerosi benefici del latte materno e dell'allattamento al seno, qualsiasi decisione in merito alla possibile infezione di un neonato attraverso il latte della propria madre dovrebbe attentamente soppesare da un lato i benefici nutrizionali, immunologici, psicologici e socioeconomici del latte materno e dell'allattamento al seno e dall'altro il rischio potenziale di trasmissione dell'infezione e di comparsa di una malattia severa.

Per quanto riguarda l'infezione da VZV, le linee guida formulate per l'Unione Europea,<sup>11</sup> che raccomandano di separare la madre con varicella in atto dal neonato durante la fase contagiosa, ma di alimentare sempre ed esclusivamente il neonato protetto con le VZIG con il latte materno spremuto, appaiono appropriate, in quanto tengono in considerazione sia il rischio potenziale di acquisire una varicella postnatale sia gli innumerevoli benefici del latte materno.

Per quanto riguarda l'infezione da CMV, allattare o no con latte materno i neonati prematuri nati da madre CMV-positiva rimane ad oggi una questione controversa. I diversi metodi di inattivazione del CMV nel latte umano dovrebbero essere confrontati in trials clinici controllati, valutando rigorosamente le ripercussioni negative che possono avere sulle proprietà immunologiche e nutrizionali del

latte stesso, al fine di definire il rapporto rischio-beneficio prima di raccomandarne l'uso nella pratica clinica.<sup>12,23</sup> L'Accademia Americana di Pediatria (AAP)<sup>7</sup> considera la sieropositività materna per CMV come una condizione che non controindica l'allattamento materno; per quanto riguarda i neonati di peso inferiore a 1500 g, secondo l'AAP la decisione deve essere presa valutando i benefici del latte materno verso il rischio di trasmissione dell'infezione. In accordo con l'AAP, molti neonatologi ad oggi ritengono che, fino a quando non saranno disponibili metodi per inattivare "gentilmente" il virus presente nel latte, cioè senza alterarne le proprietà benefiche, la somministrazione ai neonati prematuri nati da donne CMV-sieropositive del latte "fresco" della propria madre costituisca una pratica da non scoraggiare.

## Bibliografia

- 1 Gershon AA. Chickenpox, measles, and mumps. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders;2006:693-737
- 2 American Academy of Pediatrics. Varicella-zoster infections. In: Pickering LK, editor. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics;2003:672-86
- 3 Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of herpes zoster: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008;57 (RR-5):1-30
- 4 Frederick IB, White RJ, Braddock SW. Excretion of varicella-zoster virus in breast milk. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1116-7
- 5 Yoshida M, Yamagami N, Tezuka T, Hondo R. Case report: detection of varicella-zoster virus DNA in maternal breast milk. *J Med Virol* 1992;38:108-10
- 6 Yoshida M, Tezuka T, Hiruma M. Detection of varicella-zoster virus DNA in maternal breast milk from a mother with herpes zoster. *Clin Diagn Virol* 1995;4:61-5
- 7 American Academy of Pediatrics. Policy Statement. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2005;115:496-506
- 8 Acceptable medical reasons for use of breast-milk substitutes. WHO/NMH/NHD/09.01-WHO/FCH/CAH/09.01. Geneva, World Health Organization, 2009
- 9 Lawrence RM, Lawrence RA. Breast milk and infection. *Clin Perinatol* 2004;31:501-28
- 10 Heuchan AM, Isaacs D, on behalf of the Australasian Subgroup in Paediatric Infectious Diseases of the Australasian Society for Infectious Diseases. The management of varicella-zoster virus exposure and infection in pregnancy and the newborn period. *Med J Aust* 2001;174:288-92
- 11 European Network for Public Health Nutrition (EUNUTNET). Infant and young child feeding: standard recommendations for the European Union. 2005-2006 European Commission funded project SPC 2002359
- 12 Schleiss MR. Role of breast milk in acquisition of cytomegalovirus infection: recent advances. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:48-52
- 13 Stagno S, Reynolds DW, Pass RF, Alford CA. Breast milk and the risk of cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 1980;302:1073-6
- 14 Vochem M, Hamprecht K, Jahn G, Speer CP. Transmission of cytomegalovirus to preterm infants through breast milk. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:53-8
- 15 Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, Dietz K, Speer CP, Jahn G. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet* 2001;357:513-8
- 16 Mosca F, Pugni L, Barbi M, Binda S. Transmission of cytomegalovirus. *Lancet* 2001;357:1800 (Letter)
- 17 Pugni L, Caroppo S, Casciati MC, Didò P, Giardinetti S, Fumagalli M, et al. Breastfeeding and cytomegalovirus infection in preterm infants. *Pediatr Res* 2002;51/4 (part 2 of 2):380A (Paper presented at: Pediatric Academic Societies Meeting, May 2002, Baltimore, U.S.A.)
- 18 Yasuda A, Kimura H, Hayakawa M, Ohshiro M, Kato Y, Matsuura O, et al. Evaluation of cytomegalovirus infections transmitted via breast milk in preterm infants with a real-time polymerase chain reaction assay. *Pediatrics* 2003;111:1333-6
- 19 Jim WT, Shu CH, Chiu NC, Kao HA, Hung HY, Chang JH, et al. Transmission of cytomegalovirus from mothers to preterm infants by breast milk. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:848-51
- 20 Meier J, Lienicke U, Tschirch E, Krüger DH, Wauer RR, Prösch S. Human cytomegalovirus reactivation during lactation and mother-to-child transmission in preterm infants. *J Clin Microbiol* 2005;43:1318-24
- 21 Miron D, Brosilow S, Felszer K, Reich D, Halle D, Wachtel D, et al. Incidence and clinical manifestations of breast milk-acquired cytomegalovirus infection in low birth weight infants. *J Perinatol* 2005;25:299-303
- 22 Doctor S, Friedman S, Dunn MS, Asztalos EV, Wylie L, Mazzulli T, et al. Cytomegalovirus transmission to extremely low-birthweight infants through breast milk. *Acta Paediatr* 2005;94:53-8
- 23 Hamprecht K, Goelz R, Maschmann J. Breast milk and cytomegalovirus infection in preterm infants. *Early Human Develop* 2005;81:989-96
- 24 Lanzieri TM, Dollard SC, Josephson CD, Schmid DS, Bialek SR. Breast milk-acquired cytomegalovirus infection and disease in VLBW and premature infants. *Pediatrics* 2013;131:e1937-45
- 25 Ford JE, Law BA, Marshall VME, Reiter B. Influence of the heat treatment of human milk on some of its protective constituents. *J Pediatr* 1982;90:29-35
- 26 Welsh JK, Arsenakis M, Coelen RJ, May JT. Effects of antiviral lipids, heat and freezing on the activity of viruses in human milk. *J Infect Dis* 1979;140:322-8
- 27 Dworsky M, Stagno S, Pass RF, Cassady G, Alford C. Persistence of cytomegalovirus in human milk after storage. *J Pediatr* 1982;101:440-3
- 28 Friis H, Andersen HK. Rate of inactivation of cytomegalovirus in raw banked milk during storage at -20 degrees C and pasteurization. *Br Med J* 1982;285:1604-5
- 29 Goldblum RM, Dill CW, Albrecht TB, Alford ES, Garza C, Goldman AS. Rapid high-temperature treatment of human milk. *J Pediatr* 1984;104:380-385
- 30 Sharland M, Khare M, Bedford-Russell A. Prevention of postnatal cytomegalovirus infection in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86:F140 (Letter)
- 31 Maschmann J, Hamprecht K, Weissbrich B, Dietz K, Jahn G, Speer CP. Freeze-thawing of breast milk does not prevent cytomegalovirus transmission to a preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91:F88-90
- 32 Lee HC, Enright A, Benitz WE, Madan A. Postnatal cytomegalovirus infection from frozen breast milk in preterm, low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:276 (Letter)
- 33 Hamprecht K, Maschmann J, Müller D, Dietz K, Besenthal I, Goelz R, et al. Cytomegalovirus (CMV) inactivation in breast milk: reassessment of pasteurization and freeze-thawing. *Pediatr Res*;2004;56: 529-35