

HIV e allattamento al seno

Paolo G. Miotti

National Institute of Allergy and Infectious Diseases Division of AIDS, Bethesda (USA)

La raccomandazione fornita alle donne con infezione da HIV di non allattare al seno, in generale seguita nel mondo industrializzato, è poco praticabile nei paesi in via di sviluppo dove l'allattamento al seno resta tuttora la modalità pressoché universale di nutrizione in età infantile.

Più di mezzo milione di bambini acquisiscono dalle madri ogni anno l'infezione da HIV (1). Si ritiene che la frazione maggiore della trasmissione materno-infantile dell'HIV avvenga nel periodo perinatale, una frazione minore in utero e una considerevole attraverso l'allattamento al seno.

Grazie all'uso diffuso di farmaci antiretrovirali (2) si è ottenuta un'ampia diminuzione della trasmissione perinatale dell'HIV, ma gli stessi regimi terapeutici sono da molti considerati troppo complessi e costosi nei paesi in via di sviluppo.

Nei paesi industrializzati il tasso di trasmissione materno-infantile dell'HIV è sceso a meno del 5% (3, 4) e ulteriori riduzioni o addirittura l'eliminazione della trasmissione sono ora considerati un obiettivo raggiungibile. Al contrario, in assenza di specifiche forme di intervento, la trasmissione perinatale nei paesi in via di sviluppo non ha subito significative variazioni dal 25-30%. Per di più, il tasso di infezione da HIV è in aumento nelle donne che vivono a sud del Sahara, che costituiscono il 55% dei 23.3 milioni di persone oggi sieropositive, secondo le attuali stime (1). Anche se fossero adottati su larga scala regimi di farmaci antiretrovirali per via orale (5), nel caso di donne che allattano ogni possibile riduzione della trasmissione in utero e intrapartum sarebbe annullata dall'esposizione all'HIV attraverso il latte materno, che potrebbe quindi essere responsabile di infezione in lattanti sani alla nascita.

La possibilità di trasmissione dell'HIV tramite il latte materno è stata ampiamente provata (6). I principali fattori che influenzano il rischio di trasmissione attraverso l'allattamento al seno sono il titolo virale nel latte materno, la risposta immunitaria locale diretta verso l'HIV e la presenza nel latte di sostanze anti-infettive quali lattoferrina e proteine. Il numero di studi che hanno docu-

mentato con precisione i fattori di rischio legati all'allattamento al seno è tuttora molto ridotto. È inoltre difficile ottenere una stima precisa della proporzione di HIV la cui trasmissione è attribuibile al latte materno a causa di differenze metodologiche fra i vari studi, che ad esempio includono nello stesso gruppo bambini con diversa durata dell'allattamento. Una meta-analisi diversi anni fa ha quantificato in 14% il rischio addizionale attribuibile all'allattamento al seno (7). Un raddoppio del rischio totale di trasmissione è un'approssimazione spesso usata quando si determina il rischio totale di trasmissione in donne che allattano al seno, rispetto a donne che non allattano al seno.

Condizione primaria per creare razionali interventi preventivi è conoscere la distribuzione di tale rischio nei vari intervalli di tempo più che il rischio assoluto di trasmissione durante l'intero allattamento. Il rischio di trasmissione nelle prime settimane di vita non è facile da stabilire poiché l'infezione neonatale intra-partum e quella che si verifica nell'immediato periodo post-natale non possono in pratica essere distinte, per lo meno con studi di osservazione. Questo rischio può essere distinto e quantificato con trial clinici che paragonino il tasso d'infezione da HIV in bambini allattati al seno con quello di bambini allattati artificialmente. Dati di un trial effettuato in Kenya indicano che una larga parte della trasmissione post-natale avviene nei primi mesi di vita (fino a 75% entro i primi tre mesi) (8).

Gli interventi presi in considerazione per prevenire la trasmissione materno-infantile dell'HIV attraverso l'allattamento al seno includono lo svezzamento precoce, l'uso di sostituti del latte, e l'attuazione di semplici regimi anti-retrovirali di varia durata durante il periodo post-natale e l'allattamento esclusivo al seno. Le raccomandazioni diffuse dagli

organismi sanitari internazionali rispecchiano le incertezze e il lento accumulo di conoscenze in questo campo. Nel 1987 e nel 1992 il Programma Globale sull'AIDS dell'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomandava l'allattamento al seno a tutte le donne, sieropositive e sieronegative, nei paesi con alto tasso di mortalità infantile dovuta a diarrea o altre infezioni. Tuttavia nel 1998 tale raccomandazione era sostituita con una che offriva alle donne un test dell'HIV (HIV testing and counseling) e le informava del rischio di trasmissione dell'HIV attraverso l'allattamento al seno. Un enorme ostacolo nel mettere in pratica questa prassi consiste nel fatto che in paesi in via di sviluppo molte donne non hanno accesso ad alcun test di laboratorio per l'HIV.

Trial controllati effettuati con brevi cicli di zidovudina in paesi in via di sviluppo hanno sottolineato la difficoltà di ottenere drastiche diminuzioni del tasso di trasmissione perinatale dell'HIV in paesi in cui l'allattamento al seno costituisce la norma. Studi condotti in Asia (Thailandia) e in Africa (Costa d'Avorio e Burkina Faso), utilizzando il medesimo regime di zidovudina hanno mostrato in donne di Bangkok (Thailandia) che usavano l'allattamento artificiale una diminuzione del tasso di trasmissione materno-fetale del 50% (9), contro una diminuzione del 37% in Costa d'Avorio (10) e Burkina Faso (11) in donne che allattavano al seno.

Un'altra variabile che può rivelarsi importante nella valutazione del rischio di trasmissione materno fetale dell'HIV è la modalità della nutrizione al seno. Ciò è

stato messo in evidenza in uno studio prospettico condotto in cliniche pre-natali urbane a Durban, Sud Africa, e apparso su *The Lancet* nella seconda metà del 1999 (12). In questo studio effettuato su 549 bambini nati da madri sieropositive i bambini che ricevevano un allattamento al seno esclusivo avevano una probabilità di infezione (diagnosi effettuata con HIV RNA PCR) significativamente inferiore (14.6%) di quella di bambini con alimentazione mista (24.1%) e paragonabile a quella di bambini mai allattati al seno (18.8%). È da notare che, in tale studio, l'allattamento al seno esclusivo era definito come "solo e unicamente allattamento al seno" senza aggiunta di alcun altro liquido, acqua inclusa, o alimento. Il fondamento biologico di questo possibile effetto protettivo dell'allattamento esclusivo al seno sarebbe, a parere degli autori del lavoro, la presenza nel latte materno di fattori di crescita che favorirebbero la maturazione nel bambino della barriera epiteliale intestinale e, in tal modo, ostacolerebbero il passaggio del virus verso altri tessuti. Al contrario, bambini che ricevono altre sostanze in aggiunta al latte (alimentazione mista) sarebbero esposti tramite l'ingestione di acqua, altri fluidi o sostanze solide potenzialmente contaminate, al rischio di lesioni della mucosa intestinale, alterazioni delle barriere immunitarie e passaggio del virus nell'organismo. È infatti noto da parecchio tempo che squilibri nutrizionali anche minimi possono danneggiare la mucosa intestinale. Gli autori dello studio, in attesa di ulteriori ricerche, chiedono un'urgente revisione delle raccomandazioni internazionali sulla pratica dell'allattamento al seno per le donne infette da HIV nei paesi in via di sviluppo, poiché se i risultati del loro studio saranno confermati l'allattamento al seno esclusivo, almeno per i primi tre mesi (il tempo analizzato nella loro pubblicazione), in questi paesi può rappresentare un metodo sostenibile, culturalmente accettabile ed efficace per ridurre la trasmissione materno-infantile dell'HIV. Nonostante l'ovvia attrattiva di questi risultati, diversi aspetti di questo studio sono stati oggetto di critiche da parte dei ricercatori di quest'area scientifica (13). I potenziali problemi dello studio

sudafricano sono la possibilità di un insufficiente numero di campioni precoci di latte, la sensibilità subottimale del test diagnostico di infezione del bambino (RNA PCR) per i sottotipi HIV non-B (in Sud Africa il sottotipo più comune è il C, ma i kit diagnostici sono ottimizzati per il B) e la possibilità di erronea classificazione di bambini con allattamento misto e allattamento artificiale. Altre critiche rivolte allo studio riguardano le modalità di infezione in alcuni bambini mai allattati al seno con tardiva (anche a tre mesi) comparsa di positività al test per l'HIV. Gli studi che hanno cercato di chiarire la distribuzione temporale dell'infezione post-natale da HIV sono complicati dalla difficoltà di ottenere frequenti campioni di sangue infantile per il test HIV PCR. Per confermare i risultati di Durban sono necessari test più frequenti e un follow-up superiore ai tre mesi.

A parte i problemi metodologici, debbono essere valutati diversi problemi pratici e di politica sanitaria. Se le future raccomandazioni in popolazioni ad alta prevalenza di HIV saranno di un allattamento esclusivo al seno associato a uno svezzamento precoce e totale, saranno tali raccomandazioni accettabili in popolazioni in cui l'allattamento al seno continua di norma per molti mesi e fornisce un supplemento nutrizionale in bambini già svezzati? Inoltre, lo svezzamento precoce avrebbe comunque poco effetto nel ridurre il tasso d'infezione post-



natale da HIV se questo tasso d'infezione è, come documentato da altri studi, più alto nei primi mesi di vita. Ad esempio, in uno studio in Malawi (14) lo svezzamento precoce a quattro o sei mesi avrebbe eliminato solo una metà delle infezioni post-natali da HIV osservate (lo studio non richiedeva tuttavia l'allattamento al seno esclusivo, usato invece nello studio in Sud Africa). Nell'attesa di solide conferme, rimane tuttora non provata l'ipotesi che l'allattamento esclusivo al seno, con le modalità seguite nello studio in Sud Africa, sia un approccio utilizzabile per prevenire la trasmissione post-natale dell'HIV nella maggior parte dei paesi in via di sviluppo. Inoltre, altri fattori strettamente legati all'allattamento al seno vanno investigati ulteriormente. Per esempio, uno studio recente ha ipotizzato un ruolo della mastite materna, conclamata o subclinica, nell'aumentare il rischio di trasmissione dell'HIV (15). Nel pianificare le strategie per la prevenzione della trasmissione post-natale dell'HIV, bisogna raggiungere un equilibrio tra i ben noti benefici dell'allattamento al seno (eccellenza nutrizionale, riduzione di morbilità e mortalità, benefici psicologici, effetto contraccettivo) e un rischio di trasmissione dell'HIV che sembra di entità non trascurabile. Dati del recente trial con nevirapina in Uganda (5) suggeriscono una persistenza dell'effetto protettivo nel periodo post-natale, ma la sua durata durante l'allattamento non è stata stabilita. Dopo la sorprendente efficacia mostrata da tale semplice regime di nevirapina (una dose alla madre al parto e una al bambino nelle

prime 48 ore) nella riduzione della trasmissione in-utero e intraparto (5) sono in preparazione altri trial di nevirapina di durata variabile durante l'allattamento al seno. Se l'immediato periodo post-natale si confermerà critico, un numero limitato di dosi di nevirapina potrebbe essere sufficiente a proteggere il bambino in questo periodo ad alto rischio. ■

Bibliografia

- (1) AIDS Epidemic Update December 1999, UNAIDS
- (2) Mofenson, LM. Short Course zidovudine for prevention of perinatal infection *Lancet* 1999;353:766
- (3) Cooper ER, Nugent RP, Diaz C et al. After ACTG 076: the changing pattern of zidovudine use during pregnancy, and the subsequent reduction of the vertical transmission of HIV in a cohort of infected women and their infants *J Infect Dis* 1996;174:1207
- (4) Fiscus SA, Adimora AA, Schoenbach VJ et al. Trends in HIV counselling, testing and antiretroviral treatment of HIV-infected women and perinatal transmission in North Carolina *J Infect Dis* 1999;180:99
- (5) Guay LA, Musoke P, Fleming T et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial *Lancet* 1999;354:795
- (6) John GC, Kreiss. Mother-to-child transmission of HIV-1 *Epidemiol Rev* 1996;18:149
- (7) Dunn DT, Newell MN, Ades AE et al. Risk of HIV-1 transmission through breastfeeding *Lancet* 1992;340:585
- (8) Nduati R. Clinical studies of breast vs formula feeding. Second Conference on Global Strategies for the Prevention of HIV Transmission from Mothers to Infants, Montreal, Canada, September 1-6, 1999; Abstract 047.
- (9) Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomized controlled trial *Lancet* 1999;353:773
- (10) Wiktor S, Ekpini E, Karon JM et al. Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomized trial *Lancet* 1999;353:781
- (11) Dabis F, Msellati P, Meda N et al. 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Cote d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo controlled multicenter trial. *Lancet* 1999;353:786
- (12) Coutoudis A, Pillay K, Spooner E et al. Influence of infant-feeding patterns on early mother-to-child transmission of HIV-1 in Durban, South Africa: a prospective cohort study *Lancet* 1999;354:471
- (13) Infant feeding patterns and HIV-1 transmission. *Lancet* 1999;354:1901 (Letters)
- (14) Miotti PG, Taha ET, Kumwenda NI et al. HIV transmission through breastfeeding. A study in Malawi. *JAMA* 1999;282:744
- (15) Semba RD, Kumwenda N, Hoover D et al. HIV load in breast milk, mastitis and mother-to-child transmission of HIV-1 *J Infect Dis* 1999;180:93

La genetica raccontata da Paolo Durand

Paolo Durand, uno dei grandi genetisti clinici italiani, si affaccia alla ribalta con un libro in cui scrive: "non so da chi sarà letto".

Questa felice incertezza nella confezione ha reso il volumetto assai gradevole e leggibile perché inserisce riposanti intermezzi di racconto fra la trattazione della clinica della genetica medica. Durand è stato primario al "Gaslini" al quale ha fatto dono dei suoi allievi migliori; è stato Direttore scientifico dei due maggiori istituti pediatrici, il "Gaslini" dei tempi d'oro ed il "Bambino Gesù".

È ... "mancato" come professore universitario; si legge in *Camici e Pigiami* che ciò è accaduto forse perché egli era troppo bravo. Deliziosi i siparietti di Durand: a partire dalle lotte di Watson e Crick (di cui ci racconta l'ecletticità e la fantasiosità) contro la dark lady del DNA Rosalind Franklin, che forse ha avuto più meriti nella scoperta dell'elica di quanto dicano i suoi più famosi collaboratori.

Agili i brevi racconti dei suoi rapporti con Ochoa, con Cori (quello del ciclo), con Kari Steffanson (quello del progetto Islanda), col grande Guido Fanconi e con i suoi allievi e con tutta la genetica mondiale.

Non manca la clinica e la biologia ovviamente: le tecniche molecolari, il DNA mitocondriale, l'amplificazione, l'imprinting, i geni contigui, geni e intelligenza (di cui l'A ha scritto anche su questa rivista), geni e tumori e così via. È infatti un piccolo trattato di genetica.

Utilissimo alla fine un indirizzario delle sedi ove si studiano i singoli gruppi di affezioni; gli indirizzi rispondono alla domanda del pediatra: "ma questo bambino dove lo mando?".

Del resto, sempre alla ricerca dell'utilità, qualche anno fa Paolo Durand aveva redatto un indirizzario degli esami di genetica medica e dei laboratori che li eseguivano per rispondere, allora, all'altra domanda: "ma questo esame chi me lo fa?".

Paolo Durand

Come il DNA può cambiarci la vita
Editeam Bologna, pp. 125, Lit. 45.000



Fontanaquelli scolla i due litiganti