

Διάγνωση, παρακολούθηση & αντιμετώπιση ενδομήτριας λοίμωξης από CMV

Σταύρος Σηφάκης

Διδάκτωρ Παν/μίου Κρήτης
τ. Δ/ντης ΕΣΥ ΜΓ Κλινικής ΠΑΓΝΗ

Diploma in Fetal Medicine

Επιστημονικός Δ/ντης ΜΗΤΕΡΑ Κρήτης
Μέλος ΔΣ Ελληνικής Εταιρείας Εμβρυομητρικής Ιατρικής
τ. Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Υπερήχων στη ΜΓ

Ο CMV αποτελεί τη συχνότερη συγγενή ιογενή λοίμωξη

επιπολασμός ~0,67% σύμφωνα με μετα-αναλύσεις

Η πλειονότητα των νεογνών με συγγενή CMV (~90%) είναι **ασυμπτωματικά** κατά τη γέννηση, το υπόλοιπο **10% εμφανίζει συμπτώματα**.

Τα κλινικά σημεία στα συμπτωματικά νεογνά δεν είναι ειδικά και περιλαμβάνουν: πετεχειώδεις αιμορραγίες, ίκτερο, μικροκεφαλία, ηπατοσπληνομεγαλία, χαμηλό βάρος για την ηλικία κύησης

Επιπλοκές άμεσες ή απώτερες μπορούν τόσο στα συμπτωματικά όσο και τα ασυμπτωματικά νεογνά/βρέφη - αλλά ο κίνδυνος είναι σαφώς μεγαλύτερος στα συμπτωματικά.

Η νευροαισθητήρια απώλεια ακοής αποτελεί τη συχνότερη επιπλοκή: στο 33–50% των συμπτωματικών και ~25% ασυμπτωματικών νεογνών

γενικευμένος screening έλεγχος εγκύων

πρωτόκολλα, οδηγίες & πρακτικές

Έως πρόσφατα καμία κυβερνητική υγειονομική αρχή **δεν** συνιστούσε **καθολικό ορολογικό έλεγχο για CMV λοίμωξη** από στην αρχή της εγκυμοσύνης.

Ορισμένοι φορείς συστήνουν **στοχευμένο έλεγχο των εγκύων που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο έκθεσης** (π.χ. εκείνες που έχουν στενή επαφή με μικρά παιδιά)

Στην κλινική πρακτική πολλοί ιατροί και ορισμένοι φορείς εφαρμόζουν τον **γενικευμένο ορολογικό έλεγχο για CMV στην αρχή της κύησης**.

2024 ομάδα συναίνεσης από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Ιολογίας συνέστησε:

- την εκτέλεση ορολογικής εξέτασης για CMV στο 1^ο τρίμηνο όλων των κυήσεων
- επανεξέταση κάθε 4 εβδομάδες μέχρι την 14^η -16^η εβδομάδα σε οροαρνητικές εγκύους κατά την αρχική εξέταση.

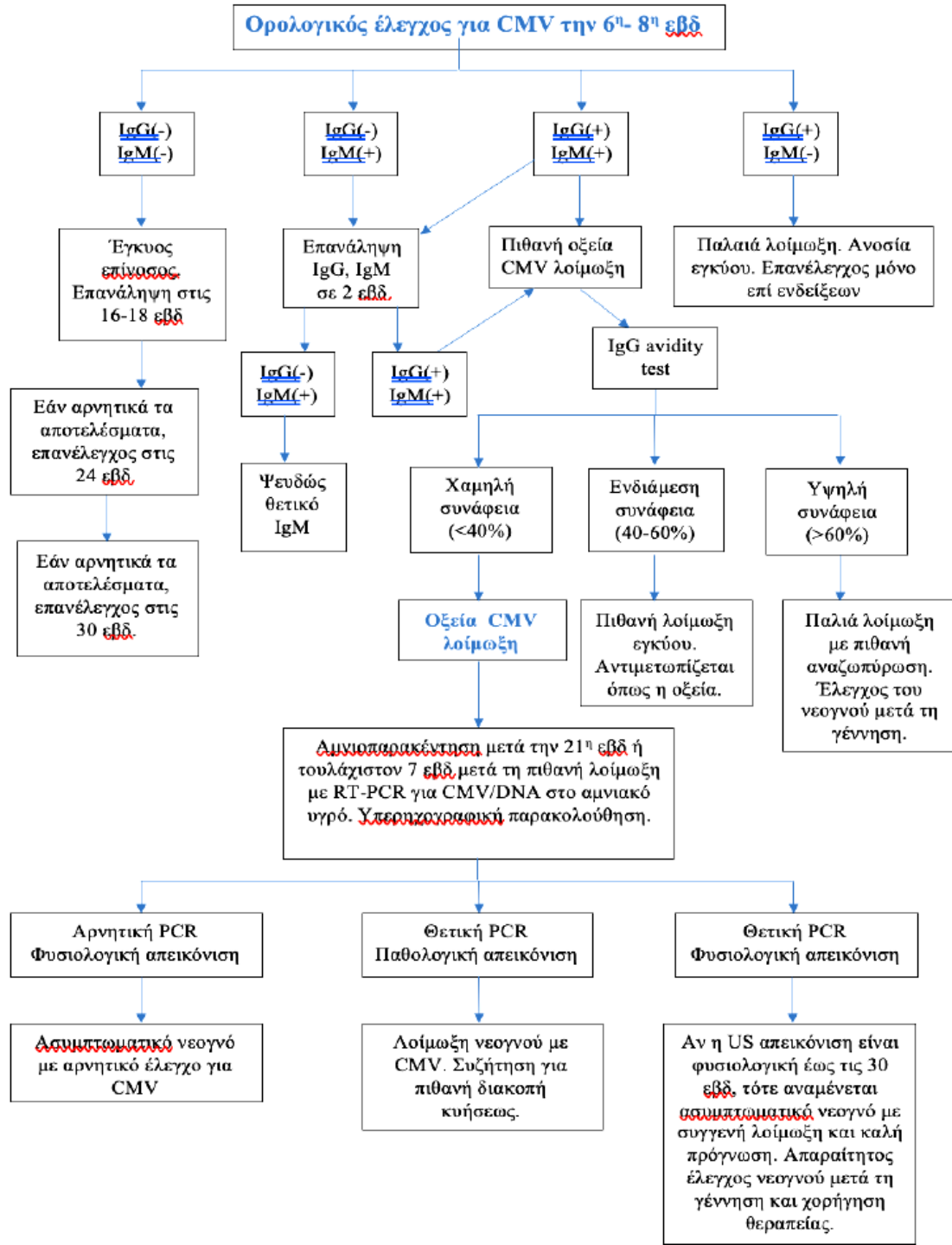
οδηγίες Ελληνικής Μαιευτικής & Γυναικολογικής Εταιρείας Απρίλιος 2020

Στην Ελλάδα οι **άνοσες έγκυες γυναίκες αποτελούν το 60-65%** του πληθυσμού αναπαραγωγικής ηλικίας.

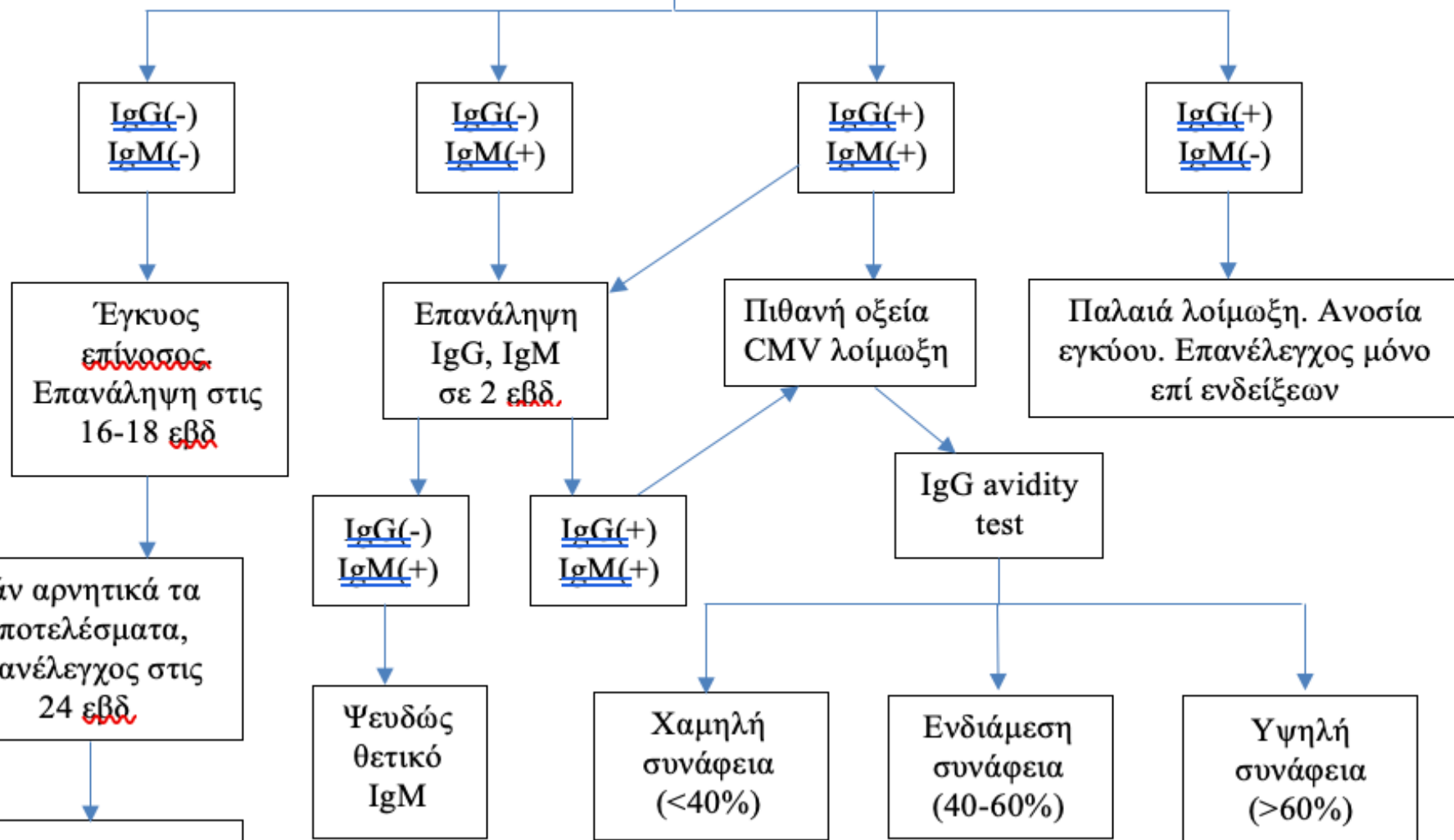
ο πληθυσμιακός έλεγχος των εγκύων πρέπει να γίνεται:

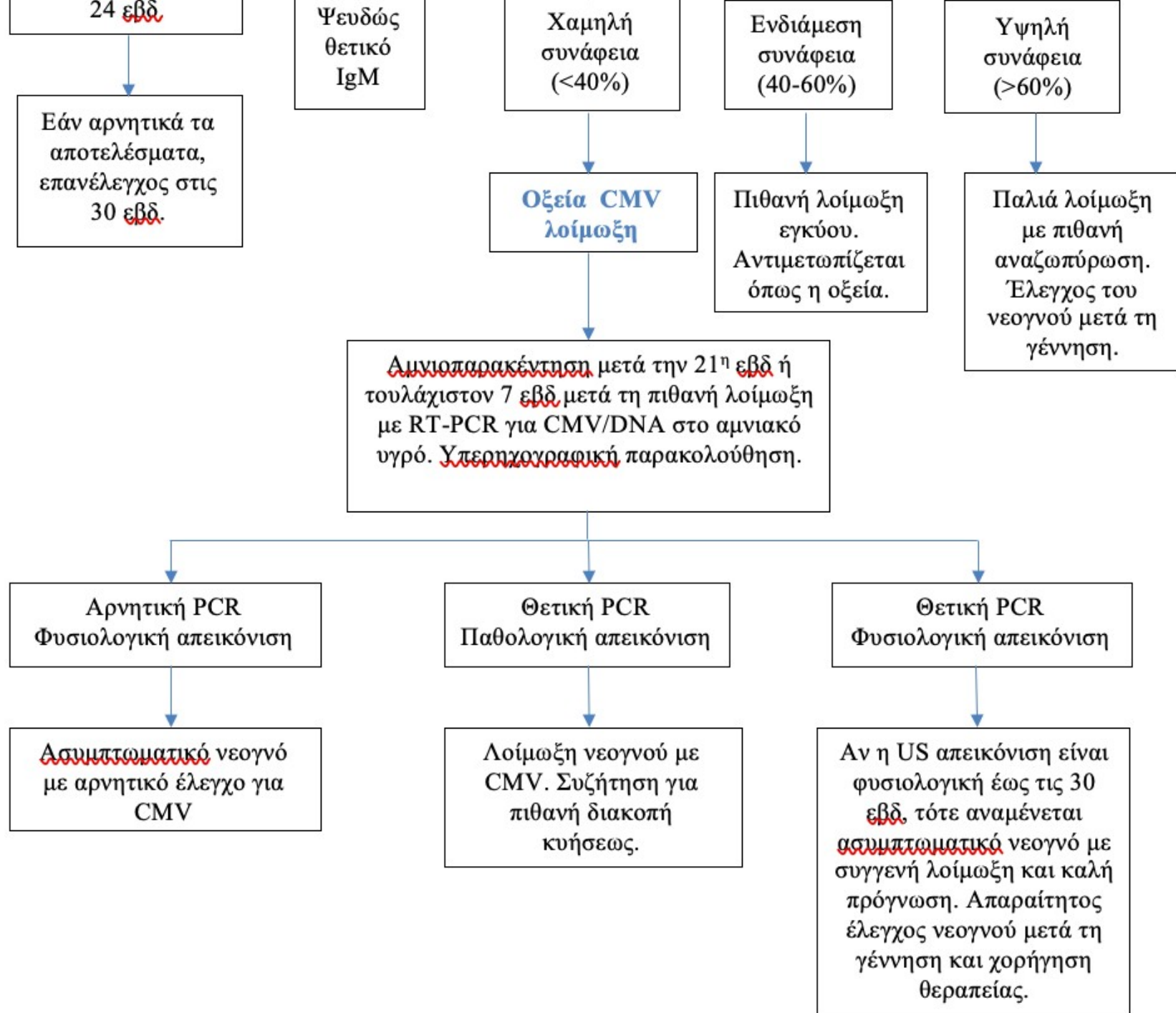
- στο 1^ο τρίμηνο της κύησης
- κατά την πρώτη επίσκεψη
- όσο το δυνατόν πιο νωρίς.

Ανάλογα με το αποτέλεσμα των πρώτων εξετάσεων (**IgG & IgM αντισώματα**) ακολουθείται ο παρακάτω **αλγόριθμος**



Ορολογικός έλεγχος για CMV την 6^η- 8^η εβδ





πρωτοπαθής λοίμωξη και επαναλοίμωξη

είναι **ασυμπτωματική** σε ~90% των εγκύων γυναικών που έχουν μολυνθεί

Στο 10% οι κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να περιλαμβάνουν: πυρετό, ρινίτιδα, φαρυγγίτιδα, μυαλγία, αρθραλγία, πονοκέφαλο ή/και κόπωση.

Η πιο συχνή εκδήλωση συμπτωματικής λοίμωξης από CMV (σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες) είναι συνδρομή που μοιάζει με λοιμώδη μονοπυρήνωση,

και χαρακτηρίζεται από

- υψηλούς, συχνά παρατεταμένους πυρετούς
- ατονία
- λεμφοκυττάρωση

Η επαναμόλυνση με διαφορετικό στέλεχος CMV ή η επανενεργοποίηση του ιού σε έγκυες με προϋπάρχοντα αντισώματα είναι **γενικά ασυμπτωματική** στη μητέρα

Διαγνωστική προσέγγιση

Ορολογικές δοκιμασίες

PCR περιφερικό αίμα

Αμνιοπαρακέντηση & PCR στο αμνιακό υγρό

Διαδοχικοί υπερηχογραφικοί έλεγχοι

Ορολογικοί δείκτες οξείας πρωτοπαθούς λοίμωξης

Ορομετατροπή:

IgG & IgM CMV αντισωμάτων από αρνητικά σε θετικά

ή

ταυτόχρονη παρουσία θετικών IgM και IgG CMV

αντισωμάτων - με χαμηλή συνάφεια CMV-IgG avidity

- με ή χωρίς ιαιμία (θετική PCR για CMV-DNA στο αίμα της εγκύου).

διασταυρούμενες ορολογικές αντιδράσεις

Πίνακας 2: Οι σπουδαιότερες διασταυρούμενες ορολογικές αντιδράσεις μεταξύ των ερπητοϊών που προσβάλλουν τον άνθρωπο

ANTIΟΡΟΣ	ΙΟΣ					
	HSV-1	HSV-2	VZV	CMV	EBV	Bvirus
HSV-1	++++	+++	+	±	±	±
HSV-2	++	++++	+	?	?	0
VZV	++	+	++++	0	0	?
CMV	±	0	0	++++	+	?
EBV	±	0	0	+	++++	?
B virus	+++	++	±	?	?	++++

++++ = έντονη αντίδραση (ομόλογος), +++ ή ++ ή += ετερόλογη αντίδραση

± = αδύνατη ή αμφισβητούμενη αντίδραση, 0 = καμία αντίδραση, ? μη επιβεβαιωμένη

Interpretation of CMV serology in early pregnancy

CMV antibodies	IgG avidity	Interpretation	Implications
IgM- and IgG-	Not applicable	Uninfected or very early infection	Counsel about behavioral measures to reduce risk of acquiring infection
IgM+ and IgG-	Not applicable	Early primary infection or false positive (90%) due to another virus, autoimmune disease, laboratory methods	Repeat in two weeks Consider ancillary testing for features of acute infection: complete blood count, liver chemistries, blood or urine CMV PCR
IgM+ and IgG+	Low	Recent infection (within 2 to 4 months) Seroconversion is diagnostic of primary infection	Counsel about likelihood of fetal infection, possible sequelae, and options for prenatal diagnosis and management
IgM+ and IgG+	High	Excludes recent primary infection (within 3 months) A significant rise (at least double) in serial IgG titers suggests reactivation or reinfection	Counsel about low risk of fetal infection, but possible sequelae if fetus is infected
IgM- and IgG+	High	Excludes recent primary infection (within 3 months) Absence of a significant rise in serial IgG titers suggests absence of reactivation or reinfection	Counsel about low risk of fetal infection and possible sequelae No need for further testing
IgM- and IgG+	Low	Unclear because all validation studies of avidity have been in the setting of true positive IgM	

CMV: cytomegalovirus; IgG: immunoglobulin G; IgM: immunoglobulin M; PCR: polymerase chain reaction.

Η σωστή ερμηνεία των αποτελεσμάτων των ορολογικών δεικτών και των μεταβολών τους & η αξιόπιστη εργαστηριακή μέτρηση τους οδηγεί στις περισσότερες περιπτώσεις σε **ακριβή διάγνωση της αληθούς μητρικής λοίμωξης**

Πολύ σημαντική η συνδρομή της δοκιμασίας συνάφειας (avidity test) για τα IgG αντισώματα

Αμνιοπαρακέντηση στον έλεγχο CMV

συστήνεται **8 εβδομάδες** μετά την ορομετατροπή

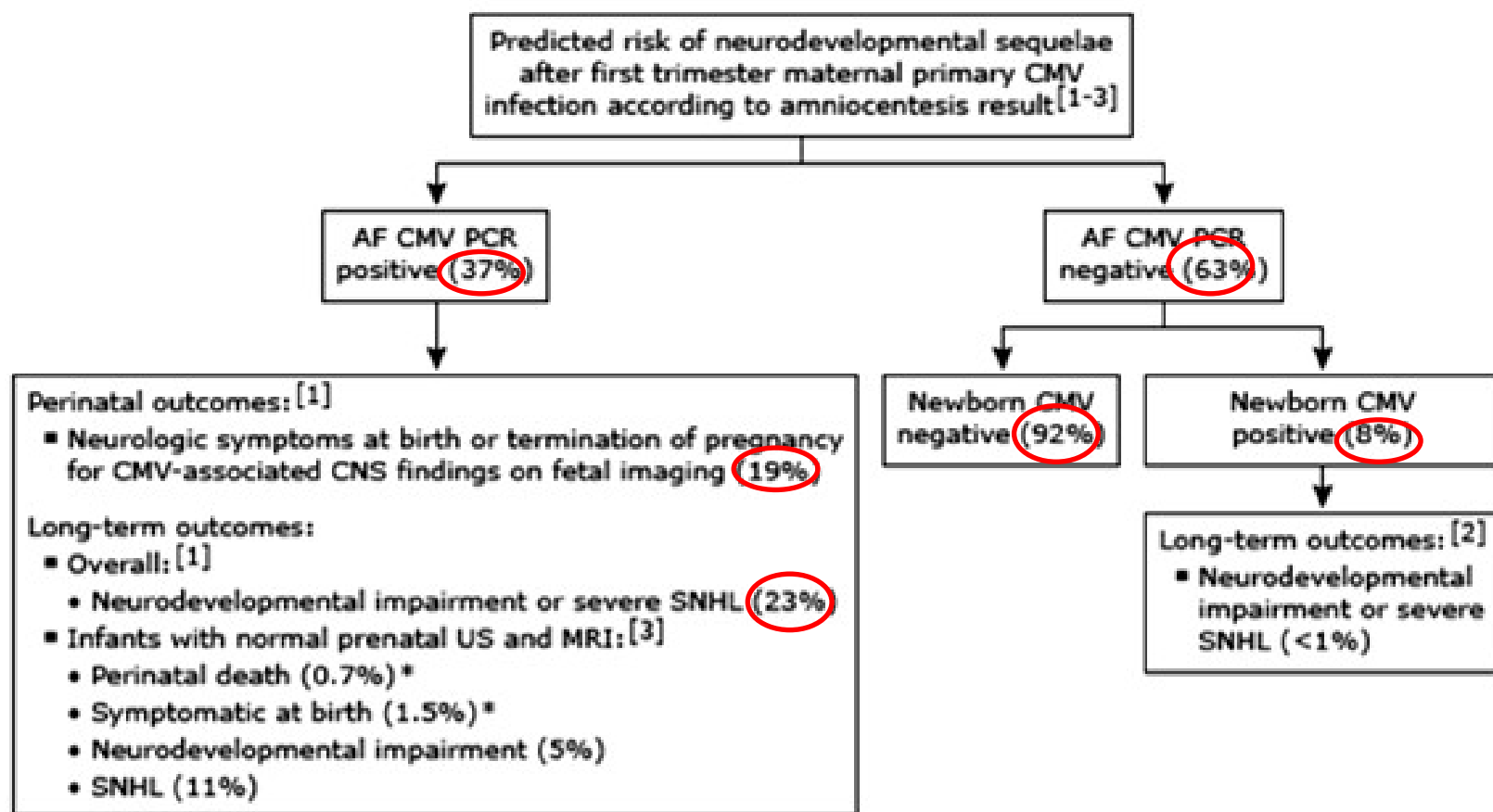
μετά την 16^η-17^η εβδομάδα

Πιθανότητα ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος **8%***

διαδοχικοί αναλυτικοί υπερηχογραφικοί έλεγχοι 2^{ου} & 3^{ου} τριμήνου

***επαναληπτική αμνιοπαρακέντηση ??**

Predicted risk of neurodevelopmental sequelae after first-trimester maternal primary CMV infection according to amniocentesis result



Νεότερες μέθοδοι πρώιμης διάγνωσης εμβρυϊκής CMV λοίμωξης

Στόχος: πρώιμη διάγνωση και μείωση άγχους γονέων

❖ CVS + CMV-PCR (>12 εβδ.)

→ Αρνητικό αποτέλεσμα: **πολύ καθησυχαστικό** για σοβαρή CMV-εμβρυοπάθεια

❖ cfDNA (1ο τρίμηνο)

→ Πιθανό εργαλείο πρώιμης ανίχνευσης ιϊκού DNA

• Δεν είναι σαφές αν το ιϊκό cfDNA προέρχεται από **πλακούντα ή έμβρυο**

• Μέθοδοι **υπό διερεύνηση** – όχι ακόμη ρουτίνα

Ρόλος εργαστηριακών παραμέτρων στην μεταγεννητική πρόγνωση

- Η **ϊική φόρτιση CMV στο αμνιακό υγρό** είναι η πιο μελετημένη εργαστηριακή παράμετρος
 - Επηρεάζεται από:
 - την **εβδομάδα κύησης** κατά την αμνιοπαρακέντηση
 - το **χρονικό διάστημα από τη μητρική ορομετατροπή**
- Πολυκεντρική μελέτη:
 - **Υψηλό viral load** → αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης ανωμαλιών σε US & MRI
 - Ισχύει ακόμη και σε έμβρυα με **αρχικά φυσιολογική απεικόνιση**
- **Cut-off > 1.310.520 copies/mL**
 - Ευαισθησία: **66,7%**
 - Ειδικότητα: **84,3%**

Ρόλος εργαστηριακών παραμέτρων στην μεταγεννητική πρόγνωση (2)

Περιορισμοί & συμπληρωματικοί δείκτες

- Απαιτούνται **ανεξάρτητες μελέτες επιβεβαίωσης** των ορίων ιικής φόρτισης
- Προς το παρόν: χρήση **μόνο σε επιλεγμένα και ερευνητικά κέντρα**
- **Εμβρυϊκή θρομβοπενία (ομφαλιδοπαρακέντηση):**
 - έχει συσχετισθεί με κακή πρόγνωση
 - **όχι ρουτίνα** λόγω αυξημένου κινδύνου εμβρυϊκής απώλειας
- Αρνητική προγνωστική αξία (NPV):
 - US + viral load αμνιακού υγρού: **95%**
 - εμβρυϊκό αίμα: **100%**
- Το **όφελος +5% NPV** δεν δικαιολογεί τον αυξημένο επεμβατικό κίνδυνο

Υπερηχογραφικοί δείκτες που υποδηλώνουν συγγενή λοίμωξη από CMV

Οι ανωμαλίες που προκύπτουν από CMV λοίμωξη ενδέχεται να γίνουν εμφανείς >12 εβδ. μετά τη λοίμωξη της μητέρας.

Σε ορισμένα έμβρυα που έχουν μολυνθεί **δεν** παρατηρούνται **καθόλου** υπερηχογραφικά ευρήματα.

Υπάρχουν **υπερηχογραφικοί δείκτες** που υποδηλώνουν - χωρίς
όμως να επιβεβαιώνουν - εμβρυϊκή λοίμωξη από CMV

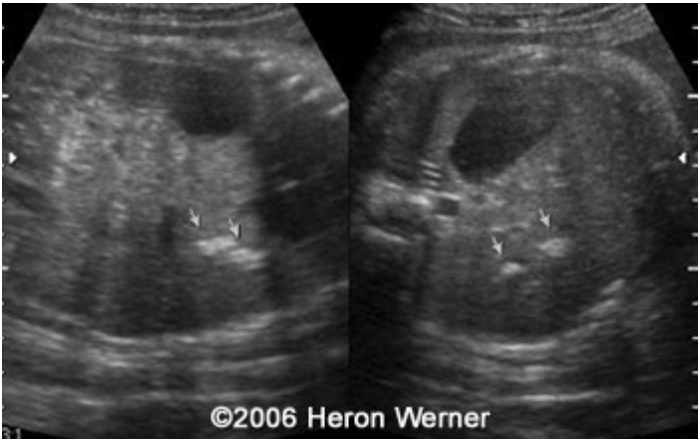
Υπερηχογραφικοί δείκτες και βαθμός βαρύτητας λοίμωξης από CMV.

Σοβαρές U/S εγκεφαλικές ανωμαλίες	Ήπιας βαρύτητας U/S εγκεφαλικές ανωμαλίες	Εξωεγκεφαλικές U/S ανωμαλίες
Κοιλιομεγαλία $\geq 15\text{mm}$	Ήπια κοιλιομεγαλία ($>10\text{-}15\text{ mm}$)	Υπερηχογενές έντερο
Περικοιλιακή υπερηχογένεια	Ενδοκοιλιακές συμφύσεις	Ηπατομεγαλία (αρ.λοβός $\geq 40\text{mm}$)
Υδροκέφαλος	Ενδοεγκεφαλικές ασβεστώσεις	Σπληνομεγαλία (μεγαλύτερη επιμήκης $\geq 40\text{mm}$)
Μικροκεφαλία $< -2\text{SD}$	Υποεπενδυματικές κύστεις	Ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης ($< 5^{\text{η}}$ εκατ. θέση)
Διεύρυνση μεγάλης δεξαμενής $\geq 8\text{mm}$	Κύστεις χοριοειδών πλεγμάτων	Ολιγοϋδράμνιο (βαθύτερη κάθετη δεξαμενή $< 2.5\text{cm}$)
Υποπλασία βερμίου	Ασβεστώσεις στα lenticulostriate αγγεία	Πολυδράμνιο (βαθύτερη κάθετη δεξαμενή $> 10\text{cm}$)
Πορεγκεφαλία		Ασκίτης
Λειεγκεφαλία		Πλευριτική συλλογή
Περικοιλιακές κυστικές βλάβες λευκής ουσίας		Εμβρυικός ύδρωπας, υποδόριο οίδημα
Αγενεσία μεσολοβίου		Πλακουντομεγαλία ($\geq 40\text{mm}$)
		Ενδοηπατικές ασβεστώσεις

Επασβεστώσεις στα τοιχώματα των πλαγίων κοιλιών



Επασβεστώσεις στο ήπαρ



μικροκεφαλία



Figure 1: Coronal ultrasound of fetal head (28 weeks) demonstrates a microcephaly and periventricular calcifications in a case of CMV infection.

υπερηχογενές έντερο



εμβρυϊκός ύδρωπας



Διάταση πλαγίων κοιλιών



συνηθέστεροι/κυριώτεροι και πλέον χαρακτηριστικοί υπερηχογραφικοί δείκτες που υποδηλώνουν συγγενή λοίμωξη από CMV

- το πιο χαρακτηριστικό υπερηχογραφικό εύρημα της εμβρυϊκής λοίμωξης από CMV είναι οι **αμφοτερόπλευρες περικοιλιακές υπερηχογενείς ασβεστώσεις**
- συχνή είναι η **κοιλιομεγαλία** που παρουσιάζεται στις πλάγιες κοιλίες του εγκεφάλου
- **υπερηχογενές έντερο**

**Τυπική εικόνα:
κοιλιομεγαλία &
αμφοτερόπλευρες περικοιλιακές υπερηχογενείς επασβεστώσεις**

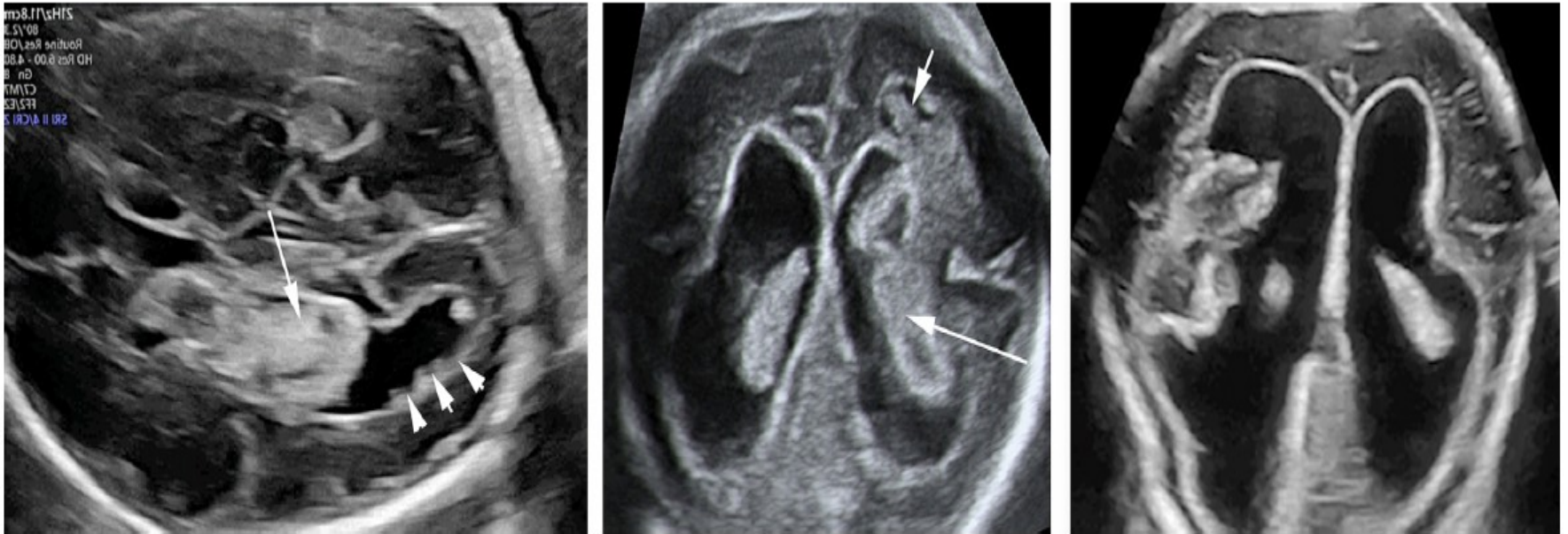
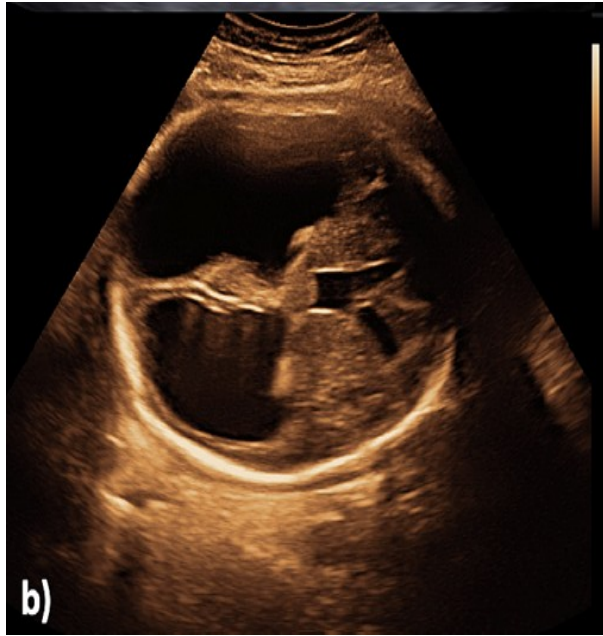


Fig. 3. Cleftic pattern of a ventriculomegaly (irregular borders of the lateral ventricles and echogenic deposits within the ventricular cavity and the periventricular zone).

Αμφοτερόπλευρες περικοιλιακές υπερηχογενείς επασβεστώσεις



Periventricular hyperechogenicity (“halo sign”) στο cCMV



(b) periventricular echogenic halo

- ήπιος υπερηχογραφικός δείκτης
- δεν απεικονίζεται στη MRI
- Από τα συχνότερα υπερηχογραφικά ευρήματα cCMV

- μεμονωμένο halo sign:

συσχετίζεται κυρίως με:

- ήπια κοιλιοεγκεφαλίτιδα
- μικρογλοιακά οζίδια
- CMV-μολυσμένα κύτταρα
- χωρίς νέκρωση της λευκής ουσίας

- μη μεμονωμένο halo sign:

συσχετίζεται με:

- νέκρωση λευκής ουσίας
- φλοιϊκή νέκρωση

Προτείνεται **νέα ταξινόμηση:**

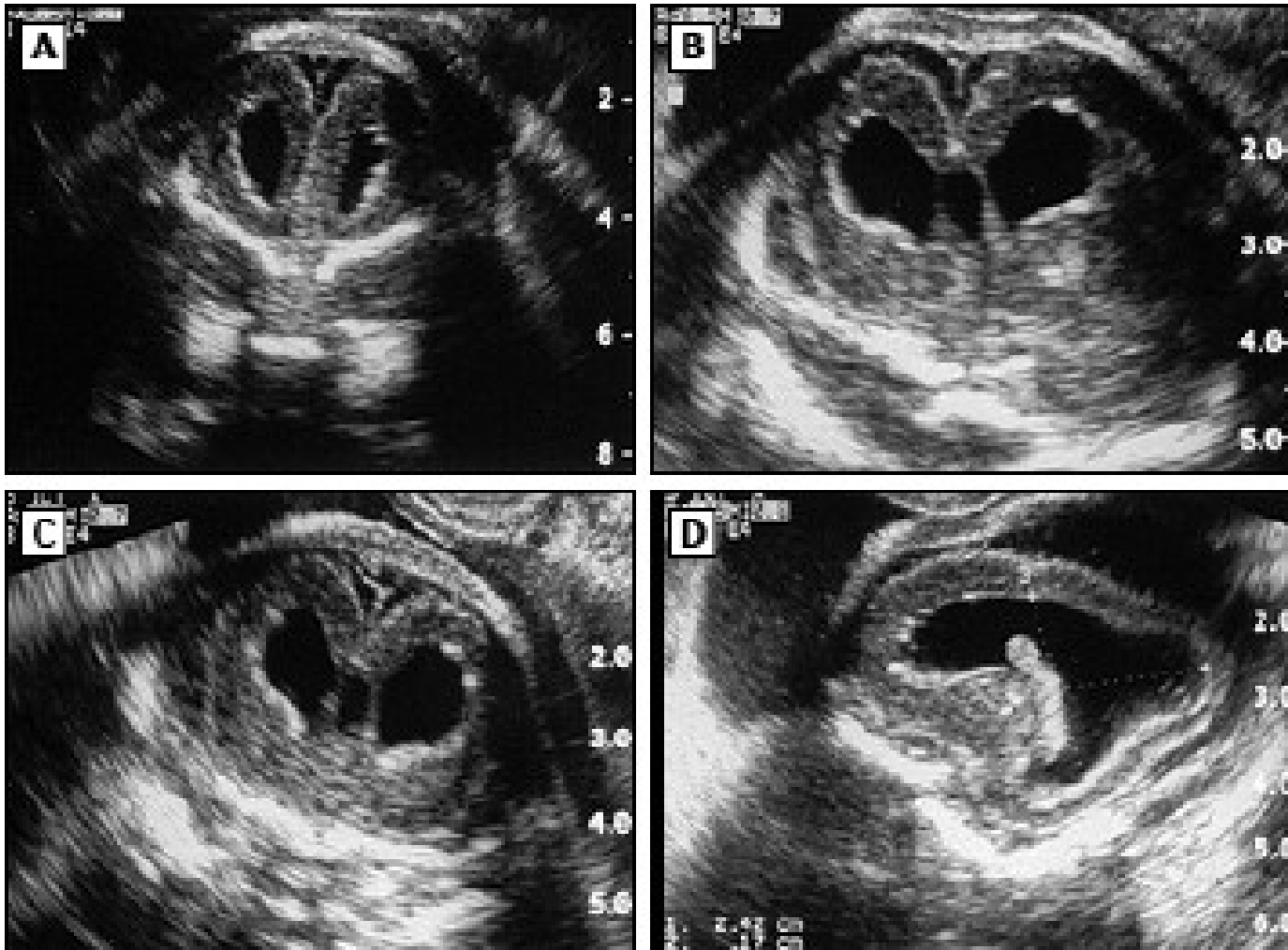
- *isolated vs non-isolated halo sign*

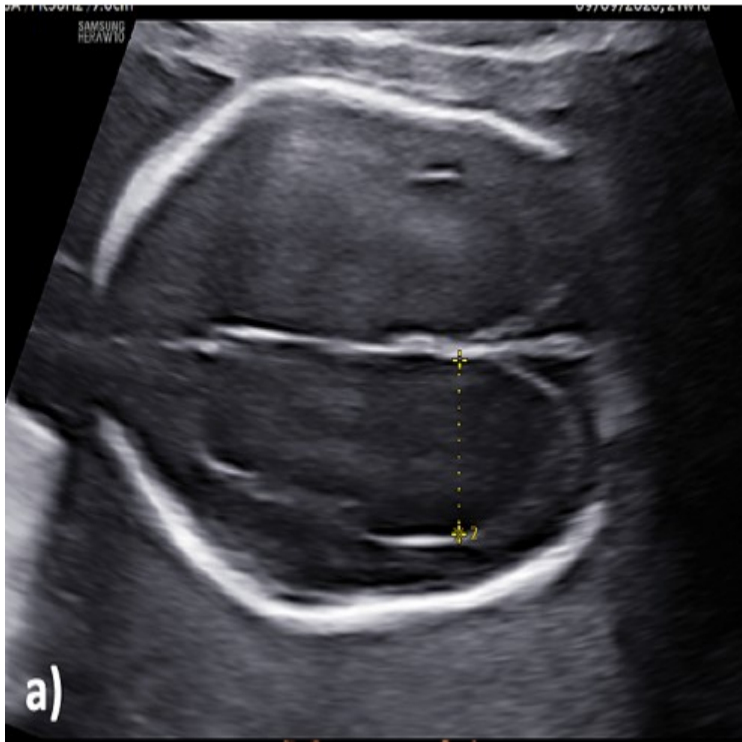
Πιθανή **διαφορετική προγνωστική σημασία**

- απαιτούνται περαιτέρω μελέτες επιβεβαίωσης

Ultrasound Obstet Gynecol
2023; 61: 749–757

Κοιλιομεγαλία πλαγίων κοιλιών εγκεφάλου





(a) severe ventriculomegaly



(c) ventriculomegaly and microcephaly



(d) abnormal cortical formation.

Υπερηχογενές έντερο εμβρύου



Όψιμης έναρξης καθυστέρηση εμβρυικής ανάπτυξης late onset fetal growth restriction (FGR)

Δεν είναι πιθανό να σχετίζεται με CMV λοίμωξη.

συστηματική ανασκόπηση συσχέτισης της ομάδας STORCH με υπερηχογραφικές ανωμαλίες στο έμβρυο: το ποσοστό συγγενούς CMV μεταξύ νεογνών/βρεφών με μεμονωμένη όψιμης έναρξης FGR ήταν **0.4%** (2 από τα 496 έμβρυα)

πολυκεντρική μελέτη εμβρύων με όψιμης έναρξης FGR: ποσοστό συγγενούς CMV λοίμωξης **0.2%** (3 από τις 1246 περιπτώσεις).

Society Maternal Fetal Medicine (SMFM) ΗΠΑ: ο έλεγχος για λοίμωξη από CMV **δεν** δικαιολογείται στη διερεύνηση της καθυστέρησης ανάπτυξης του εμβρύου, σε απουσία παραγόντων κινδύνου ή υπερηχογραφικών δεικτών εμβρυϊκής λοίμωξης.

Ακρίβεια υπερηχογραφήματος (US) στην πρόγνωση συγγενούς CMV

Σε έμβρυα αγνώστου λοιμώδους status:

- χαμηλή διαγνωστική ακρίβεια
- ανίχνευση cCMV μόνο στο **~1/3 των περιπτώσεων**
- **PPV: 35%**

Σε περιπτώσεις:

- τεκμηριωμένης μητρικής πρωτολοίμωξης (MPI) &
- θετικής αμνιοπαρακέντησης
- η ακρίβεια του US αυξάνεται έως **95%**

Η αυξημένη ακρίβεια οφείλεται:

- στη **σειριακή (longitudinal) απεικονιστική παρακολούθηση**
- υπερηχογραφήματα κάθε **2–4 εβδομάδες**

Στόχος:

- έγκαιρη ανίχνευση **δομικών ανωμαλιών**
- εκτίμηση **βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης πρόγνωσης** του νεογνού

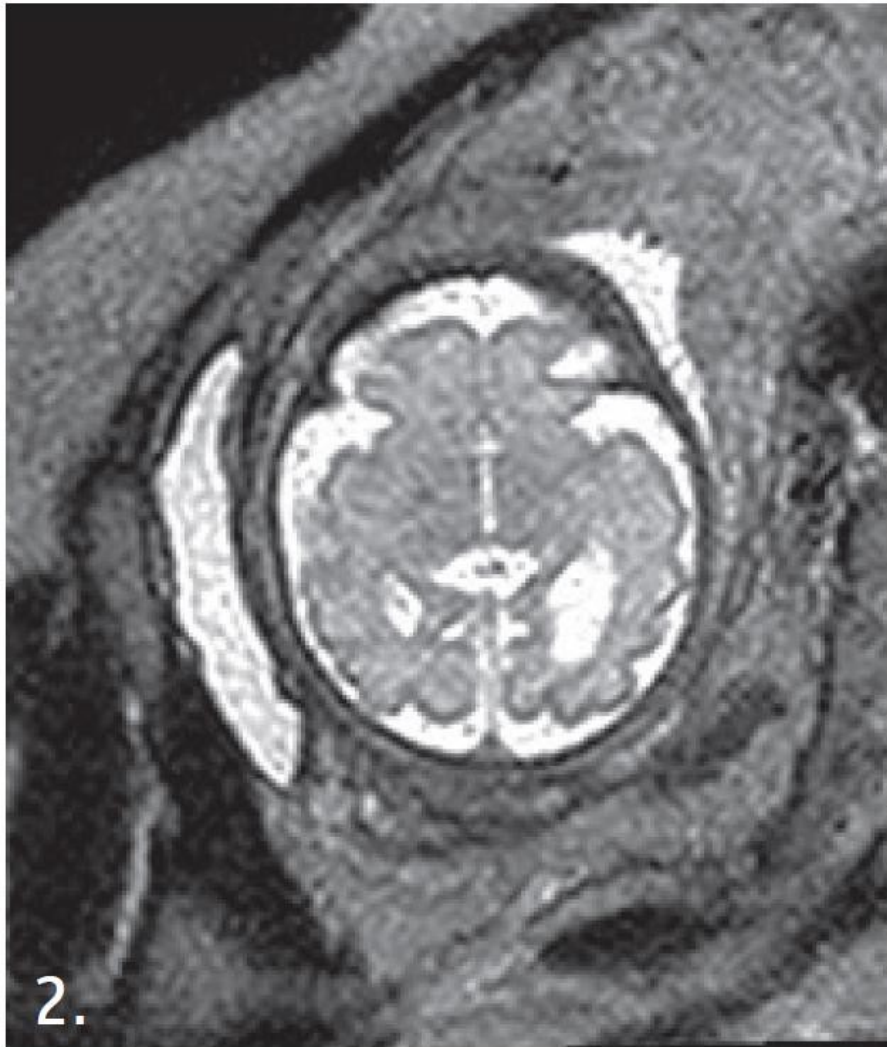
MRI εμβρυικού εγκεφάλου

για περαιτέρω έλεγχο:

- παθολογικών US ευρημάτων στον εγκέφαλο
- σε ύποπτες περιπτώσεις CMV πρωτολοίμωξης
- με θετικά αποτελέσματα PCR/CMV
- ευρήματα με δυσχερή US αναγνώριση: **φλοιός εγκεφάλου**
- περαιτέρω διερεύνηση **μικροκεφαλίας**

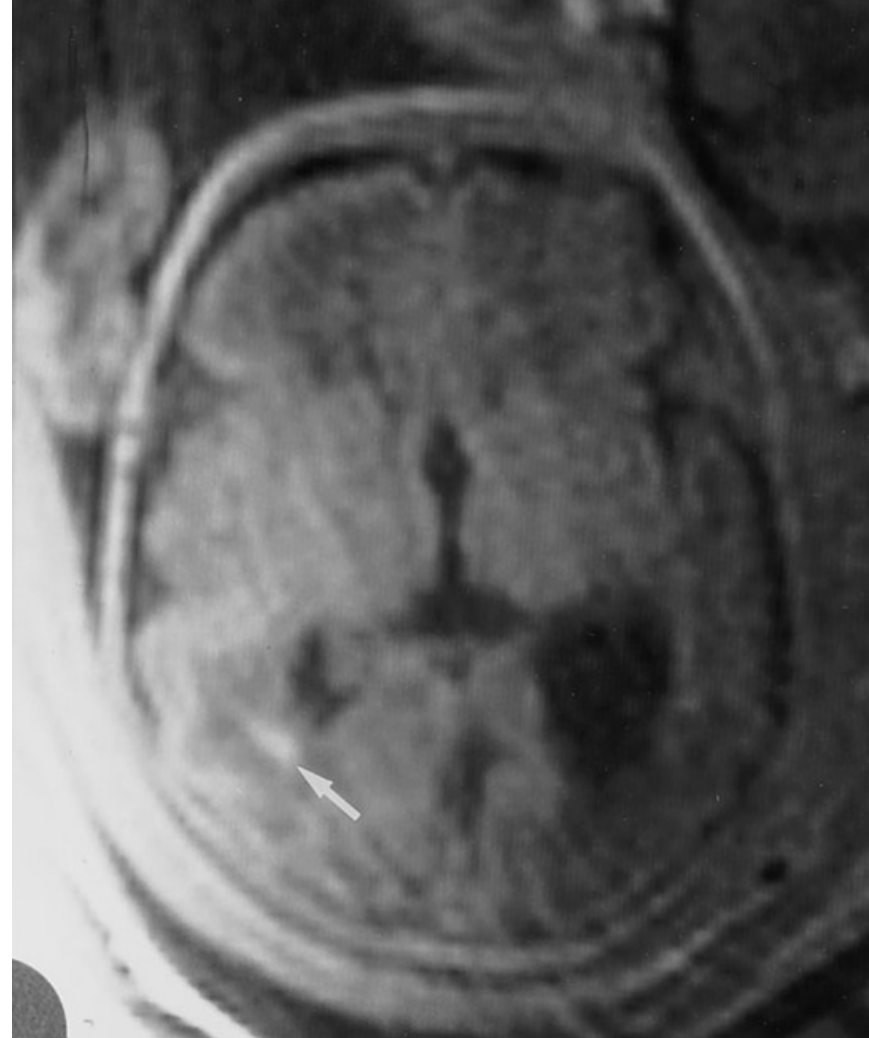
Ιδιαίτερα:

- παθολογική ανάπτυξη φλοιού
- υποπλασία βερμίου
- περικοιλιακές κυστικές βλάβες λευκής ουσίας
- αγενεσία μεσολοβίου
-



Μεμονωμένη κοιλιομεγαλία σε έμβρυο 32 εβδ.

- επιβεβαίωση απουσίας άλλων αναπτυξιακών ανωμαλιών
- έλεγχος ανάπτυξης των δομών του εμβρυϊκού εγκεφάλου



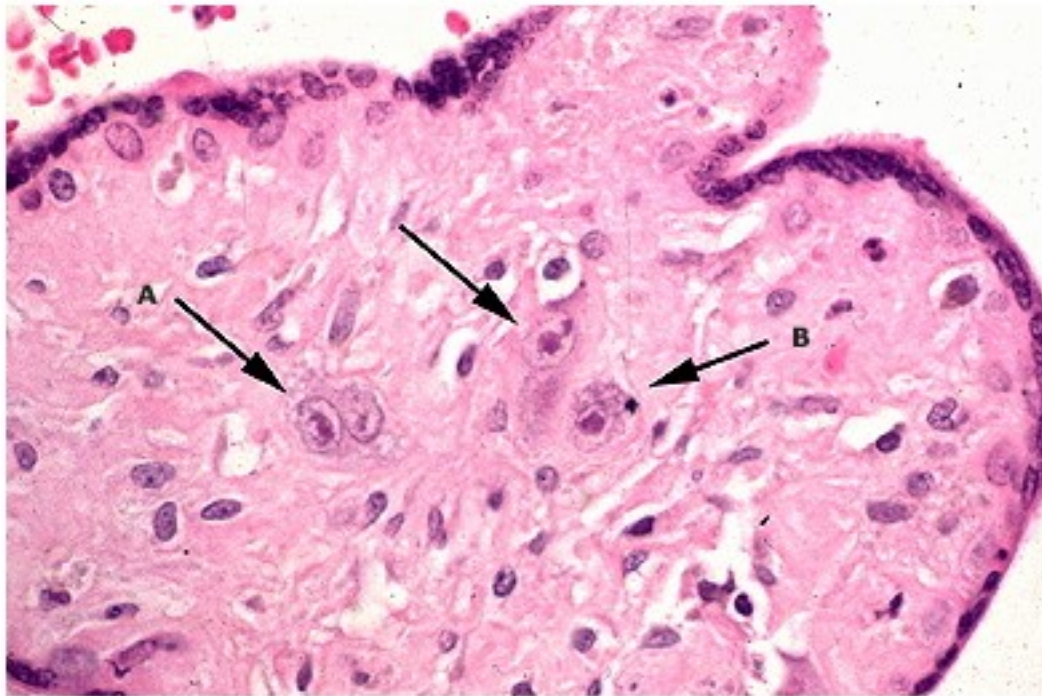
At 34 weeks. Transverse slice; T1-W sequence. Periventricular calcified necrosis (arrow) due to **CMV infection**

Υπερηχογραφικοί δείκτες και βαθμός βαρύτητας λοίμωξης από CMV.

Σοβαρές U/S εγκεφαλικές ανωμαλίες	Ήπιας βαρύτητας U/S εγκεφαλικές ανωμαλίες	Εξωεγκεφαλικές U/S ανωμαλίες
Κοιλιομεγαλία $\geq 15\text{mm}$	Ήπια κοιλιομεγαλία ($>10\text{-}15\text{ mm}$)	Υπερηχογενές έντερο
Περικοιλιακή υπερηχογένεια	Ενδοκοιλιακές συμφύσεις	Ηπατομεγαλία (αρ.λοβός $\geq 40\text{mm}$)
Υδροκέφαλος	Ενδοεγκεφαλικές ασβεστώσεις	Σπληνομεγαλία (μεγαλύτερη επιμήκης $\geq 40\text{mm}$)
Μικροκεφαλία $< -2\text{SD}$	Υποεπενδυματικές κύστεις	Ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης ($< 5^{\text{η}}$ εκατ. θέση)
Διεύρυνση μεγάλης δεξαμενής $\geq 8\text{mm}$	Κύστεις χοριοειδών πλεγμάτων	Ολιγοϋδράμνιο (βαθύτερη κάθετη δεξαμενή $< 2.5\text{cm}$)
Υποπλασία βερμίου	Ασβεστώσεις στα lenticulostriate αγγεία	Πολυδράμνιο (βαθύτερη κάθετη δεξαμενή $> 10\text{cm}$)
Πορεγκεφαλία		Ασκίτης
Λειεγκεφαλία		Πλευριτική συλλογή
Περικοιλιακές κυστικές βλάβες λευκής ουσίας		Εμβρυικός ύδρωπας, υποδόριο οίδημα
Αγενεσία μεσολοβίου		Πλακουντομεγαλία ($\geq 40\text{mm}$)
		Ενδοηπατικές ασβεστώσεις

Διαγνωστικά χρήσιμη η μεταγεννητική ιστοπαθολογική εξέταση πλακούντα των υπόπτων περιπτώσεων

Cytomegalovirus infection of placenta



Light micrograph illustrating placental cytomegalovirus infection. Arrows point to cells with nuclear inclusions.

Μπορεί να προληφθεί η μετάδοση του CMV στο έμβρυο από έγκυο με οξεία λοίμωξη CMV;

Βαλακυκλοβίρη

- μειώνει την κάθετη μετάδοση CMV κατά ~70% σε γυναίκες με πρωτογενή λοίμωξη στο 1^ο τρίμηνο ή περί τη σύλληψη.
- Η αποτελεσματικότητα αυξάνεται όσο νωρίτερα ξεκινά η θεραπεία
- Συνιστάται χορήγηση 8g/ημέρα από του στόματος από τη διάγνωση μέχρι την αμνιοπαρακέντηση
- Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κυρίως ήπιες (ναυτία, κεφαλαλγία)
- Οξεία νεφρική ανεπάρκεια αναφέρεται σπάνια, συχνότερα με το σχήμα 4 g × 2/ημέρα,
- προτιμάται το σχήμα 2 g × 4/ημέρα.

The effect of valacyclovir on secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection, following primary maternal infection acquired periconceptionally or in the first trimester of pregnancy. An individual patient data meta-analysis

Christos Chatzakis, MD, MSc, PhD; Karen Shahar-Nissan, PhD; Valentine Faure-Bardon, PhD; Olivier Pcone, PhD; Eran Hadar, PhD; Jacob Amir, PhD; Charles Egloff, PhD; Alexandre Vivanti, PhD; Alexandros Sotiriadis, PhD; Marianne Lereux-Ville, PhD; Yves Ville, MD



OBJECTIVE: Recent studies have shown that a dosage of 8 g/d of oral valacyclovir reduces substantially the vertical transmission rate of cytomegalovirus in women with primary cytomegalovirus infection acquired periconceptionally or during the first trimester of pregnancy. This individual patient data meta-analysis aimed to assess the effectiveness and safety of valacyclovir treatment in the secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection.

DATA SOURCES: MEDLINE, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials, the US registry of clinical trials (www.clinicaltrials.gov), and gray literature sources were searched from inception to March 2023.

STUDY ELIGIBILITY CRITERIA: Randomized controlled trials and quasi-randomized studies administering 8 g/d of oral valacyclovir in pregnant women with primary cytomegalovirus infection acquired periconceptionally or during the first trimester of pregnancy were included.

METHODS: All corresponding authors of the eligible studies were contacted. Cochrane's Risk of Bias 2 and Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions tools were used for the risk of bias assessment. The result of amniocentesis was the primary outcome of interest. A 1-stage individual patient data meta-analysis was performed, using a generalized linear mixed model, clustered by the different trials. A subgroup analysis was performed, assessing separately the effect of valacyclovir in the periconceptional period and first trimester of pregnancy.

RESULTS: Overall, 3 studies were included in the analysis ($n=527$ women). Valacyclovir reduced the vertical transmission rate of cytomegalovirus (adjusted odds ratio, 0.34; 95% confidence interval, 0.18–0.61). This reduction was apparent for both periconceptional period (adjusted odds ratio, 0.34; 95% confidence interval, 0.12–0.96) and first trimester (adjusted odds ratio, 0.35; 95% confidence interval, 0.16–0.76) infections. Moreover, valacyclovir reduced the rate of neonatal infection (adjusted odds ratio, 0.30; 95% confidence interval, 0.19–0.47), in both periconceptional period (adjusted odds ratio, 0.30; 95% confidence interval, 0.14–0.61) and first trimester (adjusted odds ratio, 0.30; 95% confidence interval, 0.17–0.54) infections. Furthermore, valacyclovir reduced the rate of termination of pregnancy because of cytomegalovirus-associated severe fetal findings (adjusted odds ratio, 0.23; 95% confidence interval, 0.22–0.24). The gestational age at the initiation of treatment has a positive correlation with all outcomes. The overall prevalence of severe side effects was 2.1%.

CONCLUSION: A dosage of 8 g/d of oral valacyclovir reduced the vertical transmission rates of cytomegalovirus following primary maternal infection acquired periconceptionally or in the first trimester of pregnancy, with a low incidence of side effects.

Key words: amniocentesis, congenital cytomegalovirus infection, first trimester, neonates, periconceptional period, prevention, primary infection, side effects, valacyclovir, vertical transmission

Introduction

Congenital cytomegalovirus (cCMV) infection is the most common congenital infection, with an incidence rate of 0.2% to 2.2%.^{1,2} Cytomegalovirus (CMV) infection is the single most common cause of congenital hearing loss, accounting for approximately one-third of cases of CMV infection. In addition,

cCMV-related neurologic sequelae are diagnosed in more than 8000 infants every year in the United States.³ Although half of the cases of cCMV infections follow maternal nonprimary infections, the individual risk of vertical transmission is the highest following a primary infection.^{4,5} The reported risk of vertical transmission after primary

maternal CMV infection is approximately 21.0% in the periconceptional period and 36.8% in the first trimester of pregnancy.⁶ It is now established that cCMV is a threat to fetal development only when occurring between 2 months before and 3 months after conception.⁶ In 2020, a randomized double-blind placebo-controlled trial assessed the

Η valacyclovir στην πρόληψη της συγγενούς λοίμωξης του εμβρύου/νεογνού μετά από πρωτοπαθή λοίμωξη της εγκύου περί την σύλληψη ή στο 1^ο τρίμηνο

Μετα-ανάλυση 527 εγκύων γυναικών:

- 65% μείωση κάθετης μετάδοσης
- 70% μείωση νεογνικής λοίμωξης
- 80% μείωση διακοπής κύησης λόγω σοβαρών ευρημάτων
- Σοβαρές παρενέργειες: 2.1%

Σημείωση: Χρήση σε ήπια μολυσμένα έμβρυα ή μη πρωτοπαθείς λοιμώξεις (NPI) **δεν είναι τυπική πρακτική**, δεδομένου ότι τα δεδομένα είναι περιορισμένα

Valacyclovir for prevention of congenital CMV

A real-life multicenter Italian observational study

10 centers - 447 pregnant women with

primary CMV infection

acquired within 24w of pregnancy

205 treated with valacyclovir 8g/day (VCV group)

242 untreated (no-VCV group)

61% reduction of
**CMV-DNA positive
amniocentesis**

in **VCV group** vs no-VCV group



83% reduction of
symptomatic
congenital CMV
infection at birth

in **VCV group** vs no-VCV group



64% reduction of
**Termination of
Pregnancy**

in **VCV group** vs no-VCV group



The use of valacyclovir in pregnant women with primary CMV infection significantly reduces the rate of positive amniocentesis, termination of pregnancy, and symptomatic cCMV infection at birth.

Zammarchi. Valacyclovir for cytomegalovirus in pregnancy. Am J Obstet Gynecol MFM 2023.

**Μπορεί να προληφθεί η μετάδοση του CMV στο έμβρυο
από έγκυο με οξεία λοίμωξη CMV;**

ειδική για τον CMV σφαιρίνη (CMV- HIG)

Η χορήγηση **ειδικής CMV- HIG** έχει δοκιμαστεί

υπάρχουν στοιχεία για μικρή-μέτρια αποτελεσματικότητα στην
ελάττωση του κινδύνου μετάδοσης στο νεογνό (ή μείωση
τουλάχιστον 50%)

κάποιες έρευνες υποστηρίζουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα αν
η CMV-HIG χορηγείται ανά 15ήμερο, σε δόση 200 IU/Kg, μέχρι την
αμνιοπαρακέντηση.

Kagan KO, Enders M, Schampera MS, et al. Prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus after primary maternal infection in the first trimester by biweekly hyperimmunoglobulin administration. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019;53:383-9.

συμπεράσματα

Μαζικός έλεγχος (screening): καθιέρωση

Διάγνωση: Ορολογικές δοκιμασίες + αμνιοπαρακέντηση + απεικονιση (US, MRI εγκεφαλου)

Θεραπεία: valacyclovir

Συμβουλευτική στο ζευγάρι: μεγαλύτερες δυνατότητες για αξιόπιστη συμβουλευτική

Παρακολούθηση νεογνών-παιδιών: καλύτερη αναγνώριση των περιπτώσεων που χρειάζονται στενό follow up

Καλές γιορτές!!!