

Συμβουλευτική για τις επιπτώσεις της λοίμωξης από CMV στο έμβρυο-νεογνό



Παπαδοπούλου Ελευθερία

Ιατρός Γενετίστρια

τ. Διευθύντρια ΕΣΥ, Παιδιατρική Κλ ΠαΓΝΗ

Προσομοίωση Συνεδρίας Συμβουλευτικής & Στόχοι Παρουσίασης



- ❖ **Διάκριση: πρωτολοίμωξης, επαναλοίμωξης & μητρικής επανενεργοποίησης**
— επιπτώσεις στη συμβουλευτική
- ❖ **Εκτίμηση κινδύνου κάθετης μετάδοσης ανά τρίμηνο της κύησης**
- ❖ **Κατανόηση πιθανότητας συμπτωματικής εμβρυϊκής/νεογνικής νόσου ανά τρίμηνο της κύησης**
- ❖ **Ανάπτυξη σαφούς και τεκμηριωμένης προσέγγισης στη διαχείριση ζευγαριού με ύποπτη ή επιβεβαιωμένη *CMV* λοίμωξη.**

Πλαίσιο συμβουλευτικής



- **Αποφυγή πανικού:**
εξηγούμε ότι **IgM (+)** δεν σημαίνει υποχρεωτικά πρόσφατη λοίμωξη — τα ψευδώς θετικά είναι συχνά.
- **Ενημέρωση ότι η διάγνωση γίνεται βήμα-βήμα:**
εξηγούμε ότι «ο συνδυασμός **IgG/IgM + avidity + απεικονιστικά ευρήματα/μολυσματικός έλεγχος** είναι αυτός που οδηγεί σε συμπεράσματα».
- **Ενσυναίσθηση και σαφής γλώσσα:**
αποφεύγουμε υπερβολικούς όρους ("πρόωρος κίνδυνος", "βαριά βλάβη")
- **χρησιμοποιούμε απλοποιημένο λεξιλόγιο,**
που διευκολύνει την κατανόηση

**Τι είναι ο CMV?
...γιατί μας
ενδιαφέρει
στην
εγκυμοσύνη?**





«Τι είναι ο CMV?»

- ❖ -Ο CMV (Κυτταρομεγαλοϊός) είναι **ένας πολύ συχνός ιός**
- ❖ -Οι περισσότεροι άνθρωποι τον «κολλάνε» κάποια στιγμή στη ζωή τους
- ❖ -Στους υγιείς ενήλικες συνήθως προκαλεί **ήπια ή καθόλου συμπτώματα**

«Γιατί μας ενδιαφέρει στην εγκυμοσύνη?»

- ❖ - Στην κύηση, ο CMV μπορεί να «περάσει» από τη **μητέρα στο έμβρυο**
- ❖ - Αν αυτό συμβεί, ειδικά μετά από **πρωτολοίμωξη**, μπορεί να επηρεάσει την *ανάπτυξη του μωρού*
- ❖ - Ο κίνδυνος και η βαρύτητα εξαρτώνται κυρίως από:
 - ☐ **πότε έγινε η μόλυνση**
 - ☐ **αν είναι πρώτη φορά που η μητέρα κολλά τον ιό**

**Πώς επιδρά
ο CMV
στη μητέρα?**

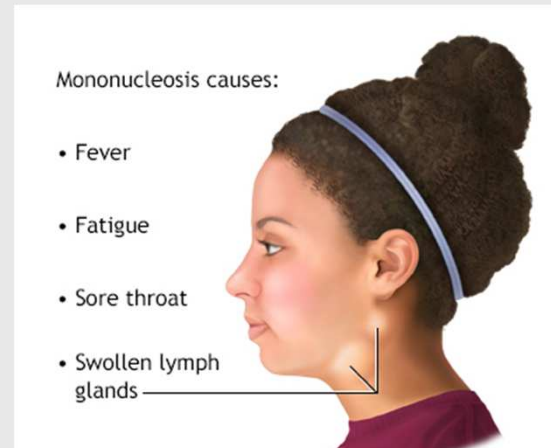


«Πώς επιδρά ο CMV στη μητέρα?»

- Στις περισσότερες εγκύους, ο CMV **δεν προκαλεί σοβαρή νόσο**
- Πολύ συχνά:
 - **κανένα σύμπτωμα**, ή
 - **ήπια συμπτώματα**, σαν απλή ίωση

Πιθανά ήπια συμπτώματα:

- κόπωση
- χαμηλός πυρετός
- πονοκέφαλος ή πονόλαιμος
- διογκωμένοι λεμφαδένες
- Σοβαρή νόσηση στη μητέρα είναι **σπάνια**



Το **κύριο θέμα** στην εγκυμοσύνη **δεν είναι η μητέρα**, αλλά το **αν και πότε ο ιός περνά στο έμβρυο**

**Πότε ο CMV
“περνάει” πιο “εύκολα”
στο έμβρυο ?**

**Πότε θα νοσήσει
πιο «βαριά» το
μωρό?**



«Πότε περνά ο CMV στο έμβρυο?»

Δύο βασικοί παράγοντες:

- Πότε μολύνθηκε η μητέρα στην εγκυμοσύνη
- Αν πρόκειται για πρωτολοίμωξη (πρώτη επαφή με τον ιό στη ζωή της)

Πρωτολοίμωξη = το πιο σημαντικό σενάριο κινδύνου

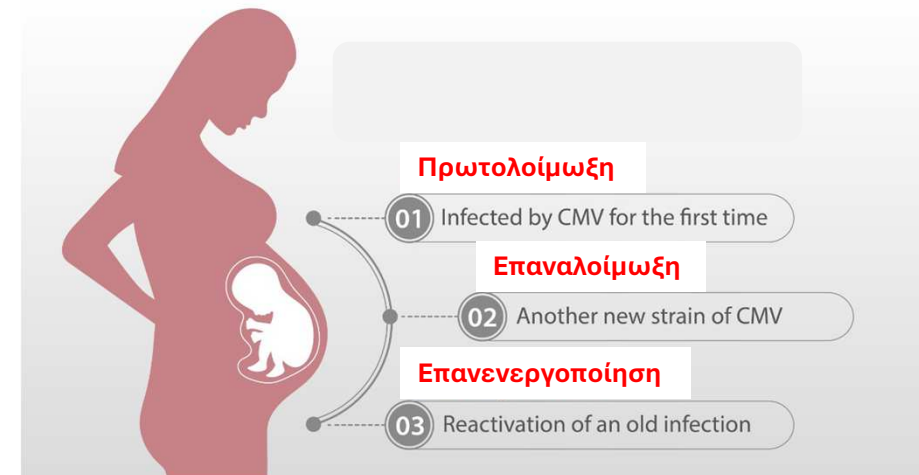


Όσο προχωρά η εγκυμοσύνη, τόσο αυξάνεται η πιθανότητα μετάδοσης του CMV από τη μητέρα στο έμβρυο

- ❖ 1ο τρίμηνο: *χαμηλότερη* πιθανότητα μετάδοσης
- ❖ 2ο τρίμηνο: *μέτρια* πιθανότητα μετάδοσης
- ❖ 3ο τρίμηνο: *υψηλότερη* πιθανότητα μετάδοσης

Κίνδυνος μετάδοσης στο έμβρυο

- **Πρωτολοίμωξη :** 30–40%
- **Μη πρωτολοίμωξη:** 1–2%
 - υποδιαγνώσκεται
 - συχνότερη παγκοσμίως λόγω ~80% οροθετικότητας



❖ Μητρική πρωτοπαθής λοίμωξη (PI) σχετίζεται με:

- υψηλότερο κίνδυνο ↑ μετάδοσης στο έμβρυο
- μεγαλύτερη πιθανότητα ↑ συμπτωματικής νεογνικής νόσου vs NPI
- υψηλότερο ποσοστό ↑ SNHL vs NPI

❖ Μακροχρόνιες νευροαναπτυξιακές επιπλοκές:

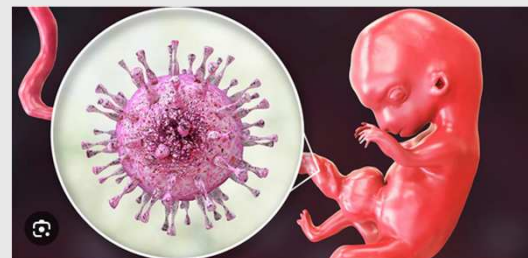
PI → υψηλότερος ατομικός κίνδυνος ↑ σοβαρών επιπλοκών

NPI → παράγει σημαντικό αριθμό κρουσμάτων, ↑ φορτίου μακροχρόνιων επιπλοκών

Journal of Clinical Virology 2020

«Πότε το μωρό νοσεί πιο βαριά? »

Εδώ ισχύει το αντίθετο από τη μετάδοση



❖ Πρωτολοίμωξη στο 1ο τρίμηνο:

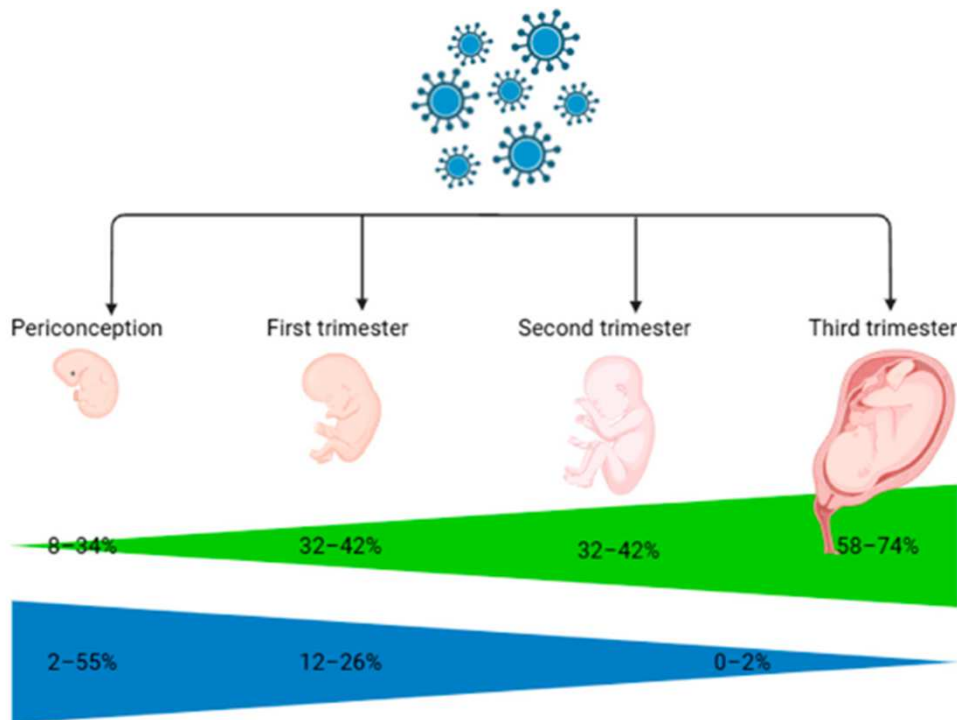
- Ο ιός περνά πιο σπάνια
- Αν όμως περάσει → **μεγαλύτερος κίνδυνος σοβαρών επιπτώσεων**
- Πιθανή προσβολή εγκεφάλου, ακοής, όρασης, ανάπτυξης

❖ Μόλυνση στο 2ο–3ο τρίμηνο:

- ❖ Περνά πιο εύκολα στο έμβρυο
- ❖ Συνήθως ήπια ή καθόλου συμπτώματα στο μωρό

Αν η μητέρα έχει παλιά ανοσία (όχι πρωτολοίμωξη):

- Υπάρχουν ήδη αντισώματα
- Ο κίνδυνος σοβαρής νόσησης του εμβρύου είναι **πολύ μικρός**



- **Ο κίνδυνος κάθετης μετάδοσης:** αυξάνει με την πρόοδο της κύησης

Πιθανότητα μετάδοσης ανά ηλικία κύησης

- 1ο τρίμηνο: ~30–40%
- 2ο τρίμηνο: ~40%
- 3ο τρίμηνο: υψηλότερες τιμές (60–75%)
— αυξανόμενη ως την τελική φάση

- **Οι επιπλοκές είναι σοβαρότερες:** όταν η λοίμωξη συμβεί νωρίς.

Βαρύτητα εμβρυϊκής νόσου ανά τρίμηνο

- 1ο τρίμηνο: μικρότερη πιθανότητα μετάδοσης αλλά μεγαλύτερη πιθανότητα σοβαρής βλάβης
- 3ο τρίμηνο: μεγαλύτερη μετάδοση αλλά συχνά ήπια/ασυμπτωματική νόσος

**Πώς μπορούμε
να είμαστε
σίγουροι ότι έχω
“κολλήσει” τώρα
CMV?**



Ορολογικός έλεγχος

•CMV IgM αντισώματα

- Μπορεί να εμφανίζονται σε πρόσφατη λοίμωξη
- Από μόνα τους **δεν αρκούν**,
γιατί μπορεί να παραμένουν θετικά για μήνες

•CMV IgG αντισώματα

- Δείχνουν αν υπάρχει επαφή με τον ιό
- Αύξηση των IgG σε επαναληπτικό έλεγχο → πρόσφατη μόλυνση

•Δείκτης συνάφειας IgG (IgG avidity) ★

- Χαμηλή avidity → πρόσφατη πρωτολοίμωξη
- Υψηλή avidity → παλιά λοίμωξη



* Θετική PCR για CMV-DNA στο αίμα της εγκύου:

επιβεβαιώνει λοίμωξη μητέρας, **το αρνητικό** αποτέλεσμα **δεν την αποκλείει**.

Ορολογικοί δείκτες (IgG / IgM) και Συμβουλευτική

IgG- / IgM-

- Επίνοση έγκυος, δεν έχει έρθει σε επαφή με CMV
- Προληπτικά μέτρα, όχι ανησυχία

IgG+ / IgM-

- Παρελθούσα λοίμωξη, ελάχιστος κίνδυνος
- Καθησυχασμός, δεν χρειάζονται εξετάσεις

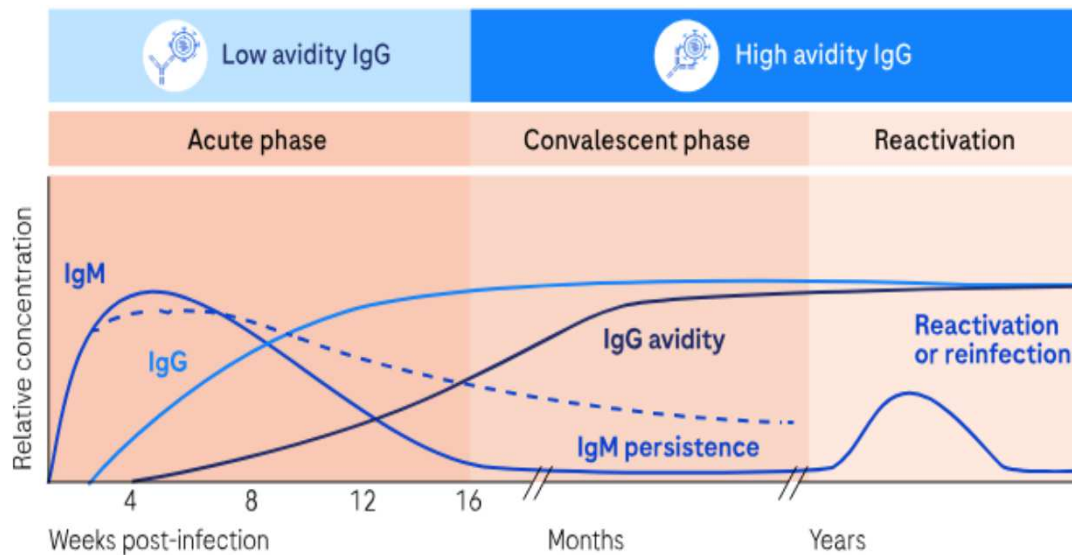
IgG+ / IgM+

- Πιθανή πρόσφατη λοίμωξη → απαιτείται **avidity**
- Εξηγούμε ότι υπάρχει αβεβαιότητα μέχρι την επιβεβαίωση

IgG- / IgM+

- Πιθανά ψευδώς θετικό
- Επανάληψη εξετάσεων και **αποφυγή «πανικού»**

IgG Avidity και Συμβουλευτική

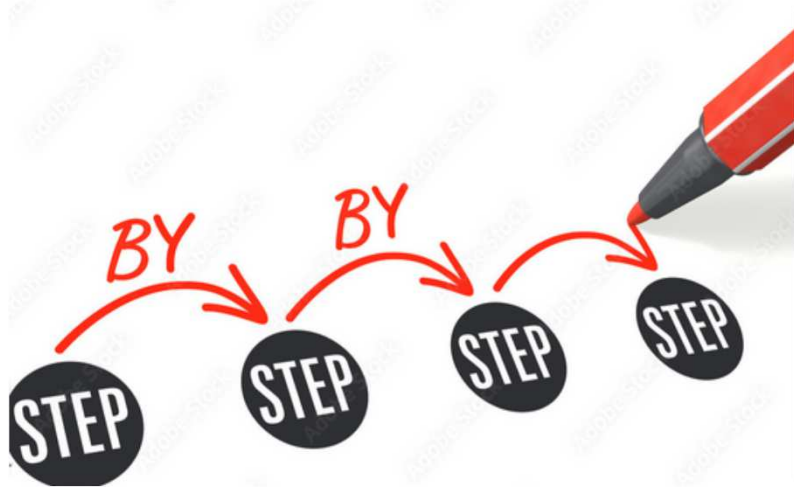


- **Χαμηλή avidity**
 - Λοίμωξη τελευταίων 8–12 εβδομάδων
 - Συμβουλευτική: **αυξημένη πιθανότητα πρωτολοίμωξης** → εξήγηση επόμενων βημάτων
- **Υψηλή avidity**
 - Λοίμωξη >12–16 εβδομάδων
→ σχεδόν αποκλείεται πρόσφατη λοίμωξη
 - Συμβουλευτική: **καθυσυχασμός**, όχι επεμβατικός έλεγχος
- **Μέση avidity**
 - Ασαφές → χρειάζεται επανέλεγχος
 - Συμβουλευτική: **εξήγηση αβεβαιότητας & ρεαλιστικών κινδύνων**

**«Αν τελικά είναι
πρόσφατη
λοίμωξη,
τι σημαίνει αυτό
για το μωρό
μου?»**

**«Τι κάνουμε από
εδώ και πέρα?»**





- **Βήμα 1** – Καθησυχασμός & σωστή εκτίμηση
 - Πρόσφατη λοίμωξη **δεν σημαίνει αυτόματα** ότι έχει μολυνθεί το έμβρυο, πολλά έμβρυα **δεν επηρεάζονται**
- **Βήμα 2** – Στοχευμένη παρακολούθηση της εγκυμοσύνης
 - Εξειδικευμένος υπερηχογραφικός έλεγχος
 - Τακτική παρακολούθηση της ανάπτυξης & ανατομίας εμβρύου
- **Βήμα 3** – Έλεγχος αν ο ιός πέρασε στο έμβρυο (όταν χρειάζεται)
 - Αμνιοπαρακέντηση μετά την κατάλληλη χρονική στιγμή
 - Έλεγχος για CMV στο αμνιακό υγρό
- **Βήμα 4** – Συνεχής συμβουλευτική
 - Συζήτηση των ευρημάτων βήμα-βήμα
 - Εξατομικευμένες αποφάσεις, χωρίς βιασύνη

**«Πώς επιβεβαιώνεται
η εμβρυϊκή CMV
λοίμωξη?»**

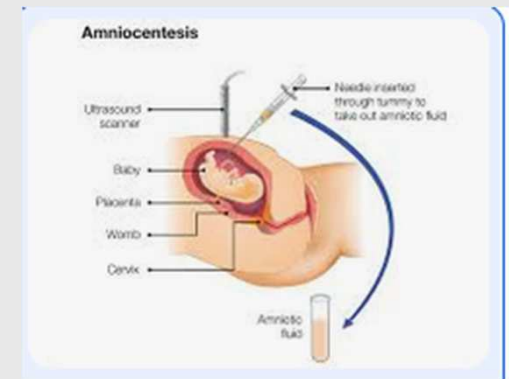
**Είναι “υποχρεωτική” η
αμνιοπαρακέντηση?**



Χρυσός Κανόνας διάγνωσης ενδομήτριας CMV λοίμωξης



PCR CMV-DNA στο αμνιακό υγρό.



Προϋποθέσεις για υψηλή ευαισθησία:

- ❖ Διάστημα **>8 εβδομάδων** από τη μητρική πρωτολοίμωξη (MPI) έως την αμνιοπαρακέντηση.
- ❖ **ΗΚ ≥17 εβδομάδες**, στο χρόνο της αμνιοπαρακέντησης.

Αρνητική αμνιοπαρακέντηση & συγγενής CMV λοίμωξη



- Μετα-ανάλυση: περίπου **8% ψευδώς αρνητικά** αποτελέσματα (νεογνά με *CMV* στα ούρα στη γέννηση)
- Δεν συσχετίστηκε με εμβρυϊκή βλάβη ή μακροχρόνιες επιπλοκές**, όταν η προγεννητική απεικόνιση ήταν φυσιολογική
- Καθυστερημένη μετάδοση του ιού από τον πλακούντα στο έμβρυο
- Το ιικό φορτίο μπορεί να είναι πολύ χαμηλό για να ανιχνευθεί

Αρνητική αμνιοπαρακέντηση + φυσιολογικός υπέρηχος = καθησυχαστικό εύρημα

- Συνιστάται **US επανεκτίμηση στο 3ο τρίμηνο**, ως καλή κλινική πρακτική

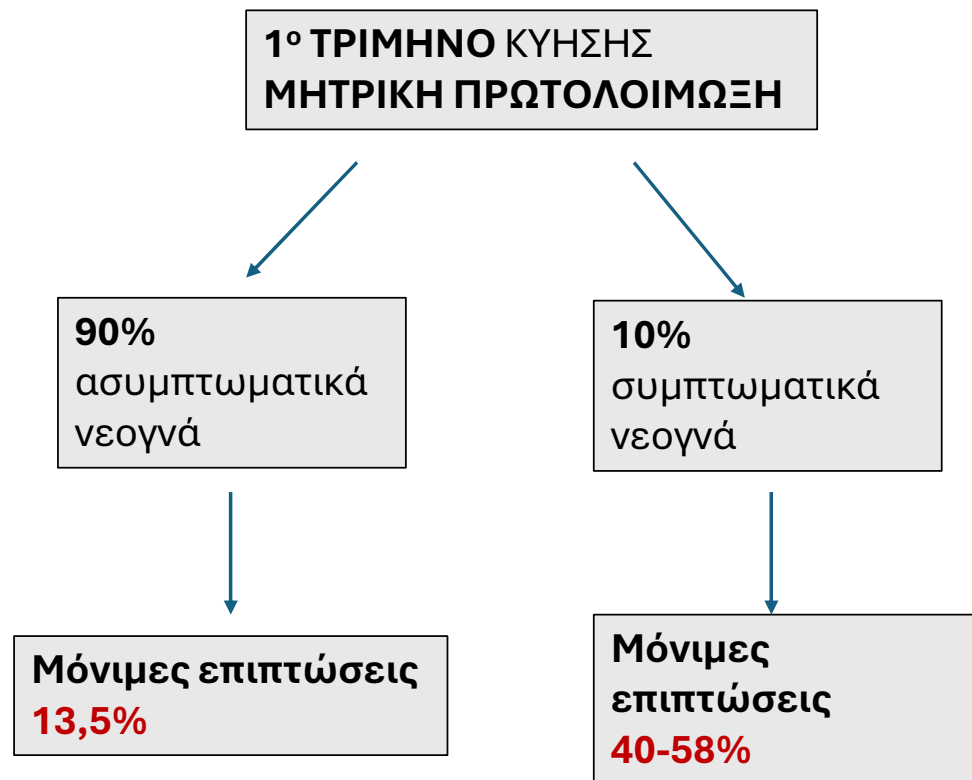
**«Η αμνιοπαρακέντηση
μου επιβεβαίωσε
εμβρυϊκή CMV λοίμωξη»**

**«Τι μπορεί να σημαίνει για
το μωρό τώρα (άμεσα) ?»**



~90% των εμβρύων με συγγενή CMV λοίμωξη είναι ασυμπτωματικά στη γέννηση

•Σοβαρές επιπλοκές όπως βαρνηκοΐα και νευρολογικές βλάβες μπορεί να εμφανιστούν και σε ασυμπτωματικά νεογνά



cCMV – Κλινική εικόνα νεογνών

Τα νεογνά μπορεί να είναι **ασυμπτωματικά ή συμπτωματικά**

•Συμπτώματα νεογνών:

- Μικρό βάρος για ηλικία κύησης (SGA)
- Ηπατομεγαλία / Σπληνομεγαλία
- Πετέχειες
- Χοριοαμφιβληστροειδίτιδα
- Προβλήματα ΚΝΣ (και CMV-DNA στο ΕΝΥ)
- Νευροαισθητήρια βαρηκοΐα (SNHL)
- Εργαστηριακές ανωμαλίες: ↑ ηπατικά ένζυμα, θρομβοπενία

•Συμπτωματική νόσος: ήπια – μέτρια – σοβαρή

cCMV – Κλινική εικόνα νεογνών σε σχέση με προγεννητική

<u>Προγεννητική εικόνα</u>	<u>Μεταγεννητική εικόνα :</u>
• φυσιολογικός US / MRI/αιματολογικές*	→ <u>Ασυμπτωματικό νεογνό</u>
• Μεμονωμένα ευρήματα { υπερηχογενές έντερο ήπια κοιλιομεγαλία αποτιτανώσεις	→ <u>Ήπια-μέτρια συμπτώματα</u>
• έντονες υπερηχογραφικές ανωμαλίες + θρομβοπενία *	→ <u>Σοβαρά συμπτώματα</u>

«Πότε μπορεί να φανεί αν έχει επηρεαστεί το μωρό στον υπέρηχο;»

«Αν ο υπέρηχος δεν έχει ευρήματα & το μωρό γεννηθεί καλά , μπορεί να εμφανιστεί πρόβλημα μετά τη γέννηση?»



- ❖ Ναι, ο υπέρηχος μπορεί να δείξει **αλλοιώσεις μετά από 12 εβδομάδες από την λοίμωξη της μητερας**, αλλά η **απουσία ευρημάτων δεν αποκλείει μακροχρόνιες επιπλοκές**.
- ❖ Υπάρχουν υπερηχογραφικοί δείκτες που υποδηλώνουν (χωρίς να επιβεβαιώνουν) εμβρυϊκή λοίμωξη από CMV
- ❖ **Η απουσία ανωμαλιών δεν είναι καθησυχαστική**, καθώς υπάρχουν έμβρυα που έχουν μολυνθεί χωρίς υπερηχογραφικά ευρήματα

Selected ultrasound findings indicative of fetal CMV infection



Ultrasound images showing (A) echogenic bowel (arrows point to bowel and femur, which have similar echogenicity); (B) ascites (asterisk); and (C) liver calcifications (large arrows).

Prenatal
Ultrasonography findings



❖ Το **US** : βασική μέθοδος παρακολούθησης & πρόγνωσης της μεταγεννητικής πορείας στη cCMV λοίμωξη

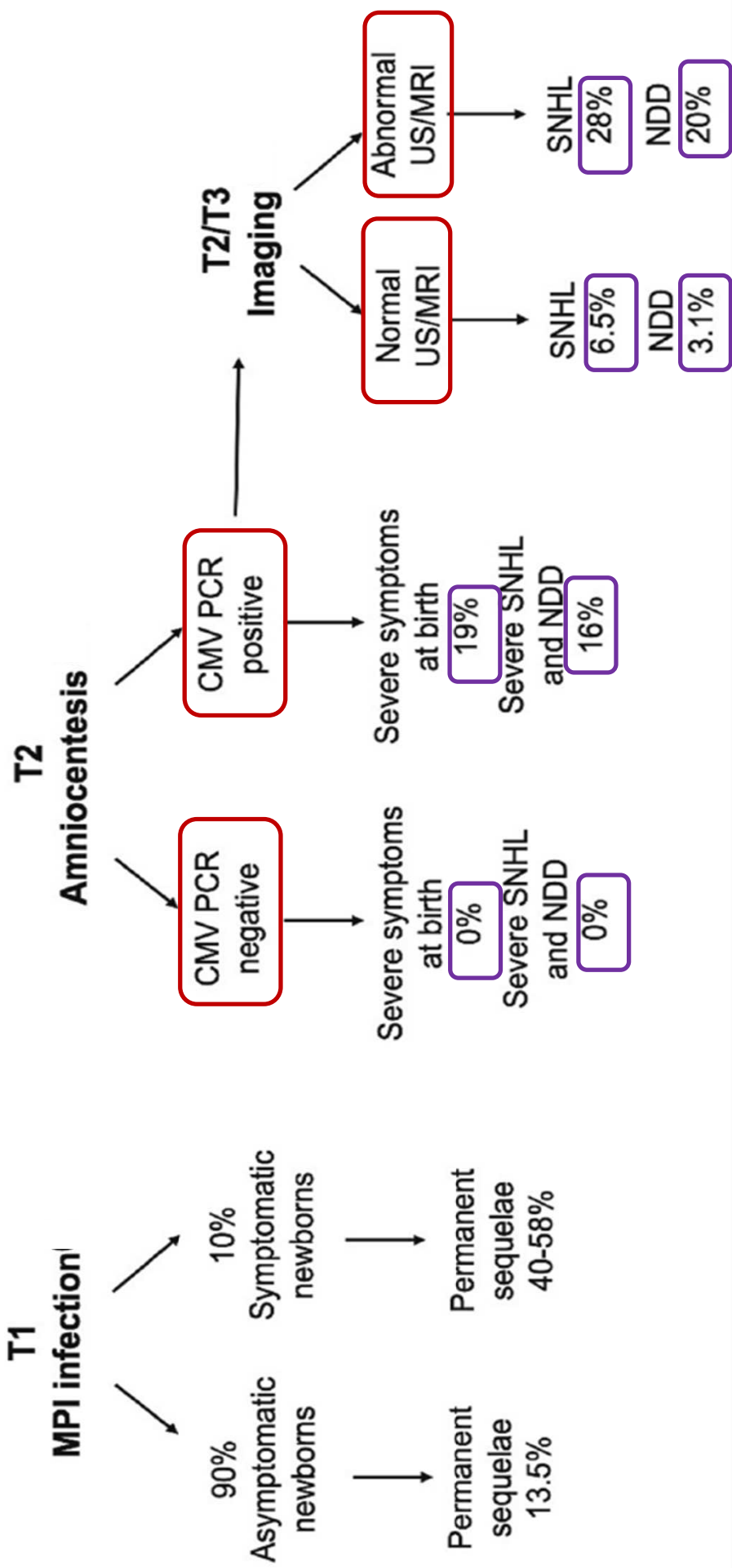
❖ **US** ευρήματα συμβατά με cCMV λοίμωξη
≈**4–9%** των περιπτώσεων

❖ **Η ανίχνευση ανωμαλιών ΚΝΣ :**
σημαντικός προγνωστικός δείκτης δυσμενούς
νευροαναπτυξιακής έκβασης

❖ Οι συχνότερες κρανιακές ανωμαλίες είναι:

- η κοιλιομεγαλία ,
- περικοιλιακές αλλοιώσεις,
- κύστεις της κροταφικής χώρας

❖ **Μικροκεφαλία** : πιθανότητα > 95% για δυσμενή
νευροαναπτυξιακή έκβαση.



**«Υπάρχει θεραπεία ή κάτι
που μπορούμε να
κάνουμε?»**



Ναι, υπάρχει θεραπεία για cCMV, που μπορεί να χορηγηθεί από την διάγνωση μητρικής πρωτοπαθούς λοίμωξης (MPI) **πριν τις 14 εβδομάδες** μέχρι την αμνιοπαρακέντηση

Valacyclovir (VCV) – υψηλές δόσεις

- Δόση: 2 g κάθε 6 ώρες (8 g/ημέρα)
- **Είναι ασφαλές φάρμακο**, με χαμηλό ποσοστό σοβαρών παρενεργειών (κυρίως οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αναστρέψιμη μετά διακοπή)



• **Οφέλη:**

- **Μείωση κάθετης μετάδοσης**
- Τάση μείωσης εμβρυϊκής/νεογνικής νοσηρότητας σε 1ο τρίμηνο
- Μεγαλύτερη πιθανότητα **ασυμπτωματικών νεογνών**
- Μείωση συμπτωματικής νόσου σε ελαφρά συμπτωματικά έμβρυα (από 82% → 43%)

CMV-ειδική Υπεράνοση σφαιρίνη (HIG)

Τεκμηρίωση από μελέτες (RCTs):

- **Δεν μείωσε** τη συχνότητα cCMV λοίμωξης ή την περιγεννητική θνησιμότητα
- **Δεν τροποποίησε** σημαντικά την πορεία της πρωτοπαθούς CMV λοίμωξης στην κύηση
- **Δεν βελτίωσε μακροπρόθεσμα** την ακοή ή τη νευροαναπτυξιακή έκβαση (2 έτη)

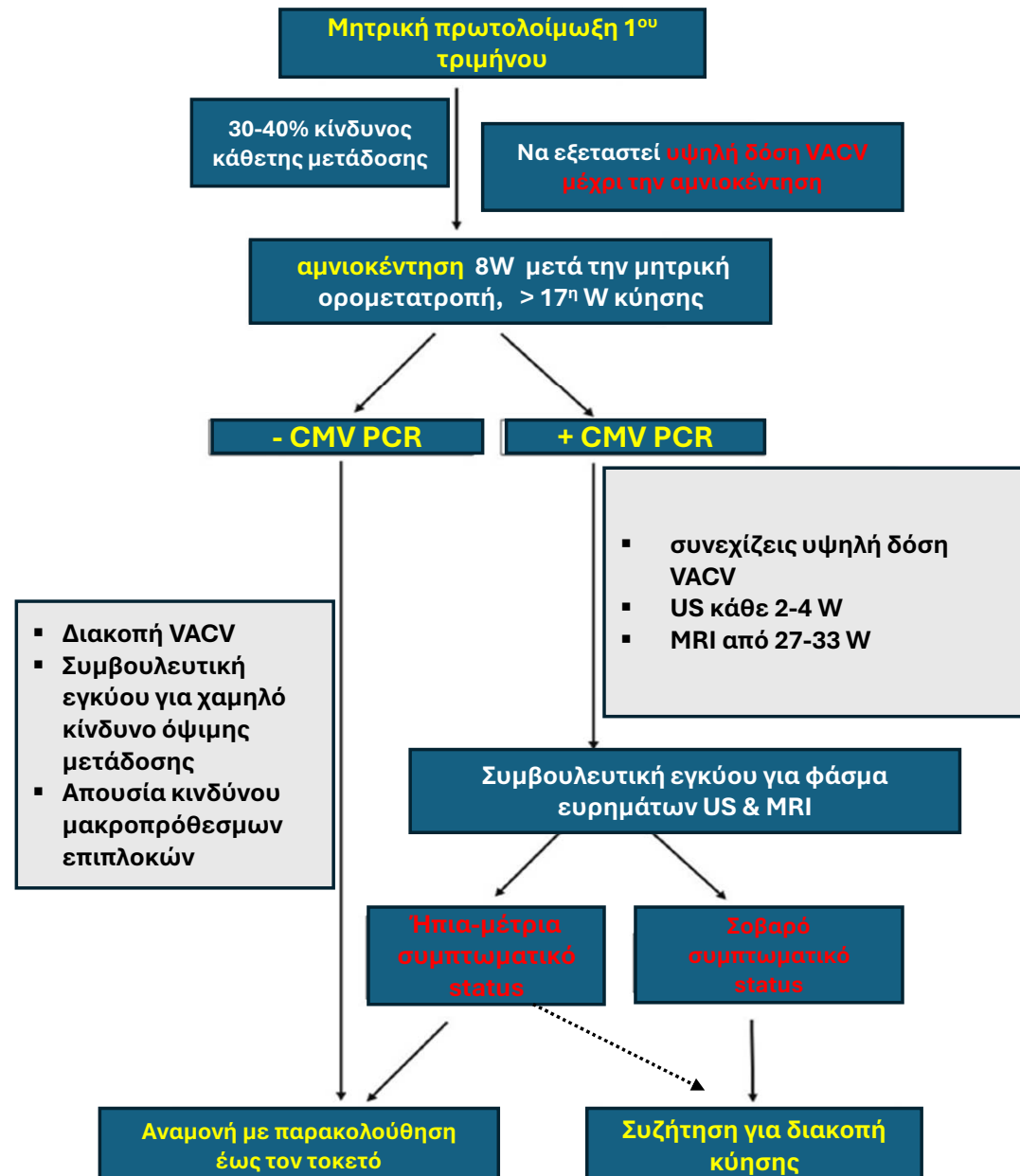
Πρακτικοί περιορισμοί:

- Απαιτεί ενδοφλέβιες εγχύσεις και νοσηλεία
- Αυστηρά κριτήρια έναρξης (όρια αντισωμάτων)

Η CMV-ειδική HIG **δεν συνιστάται** ως προγεννητική θεραπεία

**«και τώρα??...μετά την
διάγνωση της CMV
λοίμωξης, τι επιλογές
έχω??»**







ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ & ΕΥΧΕΣ ΓΙΑ ΚΑΛΑ ΧΡΙΣΤΟΥΓΕΝΝΑ