



Ε Μ Γ Ε

Ελληνική Μαιευτική και
Γυναικολογική Εταιρεία

Κατευθυντήρια Οδηγία
No 29
Απρίλιος 2020

ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΓΑΛΟΪΟ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΟ ΚΑΙ ΤΟ ΝΕΟΓΝΟ (CMV)

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΠΑΝΤΩΝΤΑΙ

- Πρέπει να γίνεται screening των εγκύων και σε ποια εβδομάδα κύησης;
- Ποιος είναι ο αλγόριθμος ανάλογα με το αποτέλεσμα του ορολογικού ελέγχου;
- Πότε συστήνεται ορολογικός έλεγχος για CMV;
- Ποια πρέπει να είναι η αντιμετώπιση της εγκύου με γνωστή πρωτοπαθή λοίμωξη κατά την κύηση;
- Σε ποιες περιπτώσεις ελέγχουμε νεογνά για πιθανή cCMV λοίμωξη και ποιες εξετάσεις πρέπει να διενεργούνται;
- Ποιες είναι οι ενδείξεις θεραπείας του νεογνού και ποια η παρακολούθηση του βρέφους και του παιδιού που βρίσκεται υπό θεραπεία;

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. Εισαγωγή.....	2
II. Screening εγκύων για CMV και αλγόριθμος διάγνωσης	2
III. Αντιμετώπιση εγκύου με γνωστή πρωτοπαθή λοίμωξη κατά την κύηση	5
IV. Έλεγχος σε νεογνά με πιθανή cCMV λοίμωξη	7
V. Ενδείξεις θεραπείας νεογνού / Παρακολούθηση βρέφους υπό θεραπεία / Παρακολούθηση παιδιού με cCMV λοίμωξη	8
VI. Σύνοψη.....	10
VII. Τι αλλάζει από την προηγούμενη κατευθυντήρια οδηγίας της EMGE	11
VIII. Βιβλιογραφία.....	11

I. Εισαγωγή

Η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) είναι η συχνότερη συγγενής λοίμωξη σήμερα και είναι από τα συχνότερα αίτια βαρηκοΐας. Η επιδημιολογία της διαφέρει από χώρα σε χώρα, καθώς και η διαγνωστική προσέγγιση. Στη χώρα μας συνηθίζεται να γίνεται επιδημιολογικός έλεγχος στην εγκυμοσύνη και να ακολουθούνται διάφοροι αλγόριθμοι παρακολούθησης ή/και αντιμετώπισης στη συνέχεια. Η Ομάδα πρόληψης και αντιμετώπισης λοίμωξης από CMV ύστερα από εκτενείς συζητήσεις προσπάθησε ομόφωνα να απαντήσει στα ερωτήματα που ετέθησαν και να μορφοποιήσει κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την πρόληψη και αντιμετώπιση συγγενών λοιμώξεων από CMV στην Ελλάδα.

II. Screening εγκύων για CMV και αλγόριθμος διάγνωσης

- Πρέπει να γίνεται screening των εγκύων και σε ποια εβδομάδα κύησης;
- Ποιος είναι ο αλγόριθμος ανάλογα με το αποτέλεσμα του ορολογικού ελέγχου;
- Πότε συστήνεται ορολογικός έλεγχος για CMV;

- Στην Ελλάδα οι άνοσες έγκυες φαίνεται να πλησιάζουν το 60-65%.
- Δημοσιονομικά, ο πληθυσμός των εγκύων πρέπει να εξετάζεται για CMV.
- Ο πληθυσμιακός έλεγχος των εγκύων για CMV πρέπει να γίνεται στο 1^ο τρίμηνο της κύησης, κατά την πρώτη επίσκεψη και όσο το δυνατόν πιο νωρίς.
- Ανάλογα με το αποτέλεσμα των πρώτων εξετάσεων (IgG & IgM) συστήνεται ο ακόλουθος αλγόριθμος:

Σενάριο 1: IgG (+) & IgM (-)

Η έγκυος θεωρείται άνοση και δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος.

Σενάριο 2: IgG (-) & IgM (-)

Η έγκυος θεωρείται επίνοση και θα πρέπει να γίνει έλεγχος των αντισωμάτων άλλες 3 φορές τουλάχιστον εφόσον τα IgG & IgM παραμένουν αρνητικά (-), στις 16-18 εβδομάδες, στις 24 εβδομάδες και στις 30 εβδομάδες κύησης.

Εάν σε κάποιες από τις επόμενες εξετάσεις (δηλαδή μετά το 1^ο τρίμηνο) παρατηρηθεί αλλαγή στα IgG ή/και στα IgM τότε θα πρέπει να ακολουθείται κάποιος από τους παρακάτω αλγόριθμους (βλέπε Πίνακα 1).

Σενάριο 3: IgG (+) & IgM (+)

Θα πρέπει να γίνεται επανέλεγχος IgG, IgM και IgG avidity σε 10-15 ημέρες (έως την 16^η-18^η εβδομάδα κύησης, χρονικό διάστημα κατά το οποίο αξιολογούνται καλύτερα τα αποτελέσματα). Ανάλογα με το αποτέλεσμα των IgG, IgM και της IgG avidity θα κρίνεται αν πρόκειται για παλαιά λοίμωξη (IgG avidity υψηλή) οπότε δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος ή για πρόσφατη λοίμωξη (IgG avidity χαμηλή) οπότε προγραμματίζεται αμνιοπαρακέντηση ιδανικά μετά την 21^η εβδομάδα της κύησης ή τουλάχιστον 7 εβδομάδες μετά την πιθανή λοίμωξη.

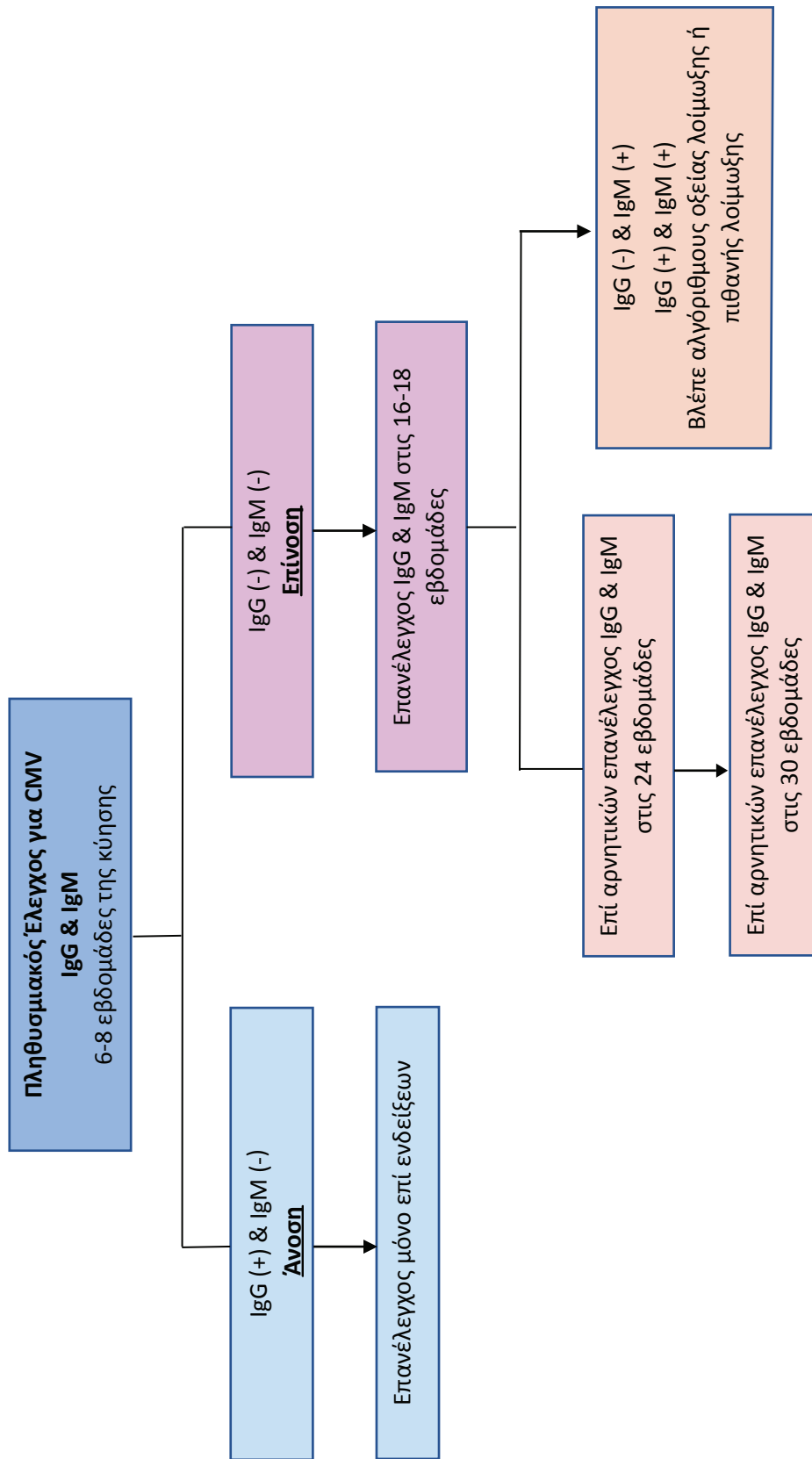
Σενάριο 4: IgG (-) & IgM (+)

Πρόκειται για οξεία λοίμωξη ή ψευδώς θετική εξέταση και συστήνεται επανέλεγχος σε 10-15 ημέρες IgG & IgM.

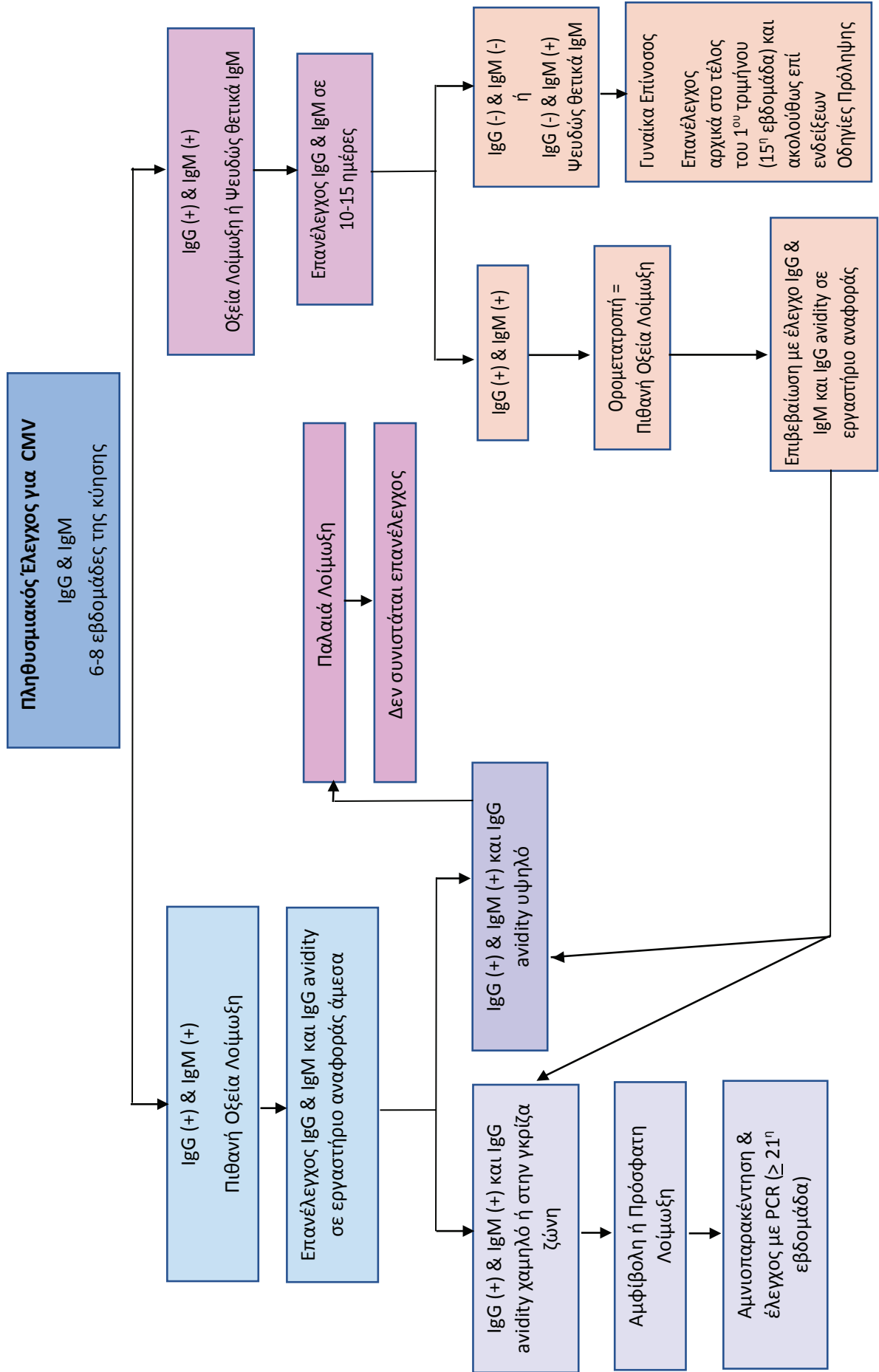
Σενάριο 4^α: Εφόσον στον επανέλεγχο IgG (-) & IgM (-) ή και πάλι IgG (-) & IgM (+), δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος (ψευδώς θετικά αποτελέσματα IgM).

Σενάριο 4^β: Εφόσον στον επανέλεγχο IgG (+) & IgM (+), θα πρέπει να πραγματοποιείται IgG avidity test κατά προτίμηση έως την 16^η-18^η εβδομάδα κύησης. Ανάλογα με το αποτέλεσμα του IgG avidity θα κρίνεται αν πρόκειται για παλαιά λοίμωξη οπότε δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος ή για πρόσφατη λοίμωξη οπότε προγραμματίζεται αμνιοπαρακέντηση ιδανικά μετά την 21^η εβδομάδα της κύησης ή τουλάχιστον 7 εβδομάδες μετά την πιθανή λοίμωξη (βλέπε Πίνακα 2).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Σενάρια αντισωμάτων CMV για εγκύους άνοσες κι επίνοσες



ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Σενάρια αντισωμάτων CMV για εγκύους ύποπτες λοίμωξης



Ορολογικός έλεγχος

- Απαραίτητα δύο δείγματα ορού με μεσοδιάστημα 2-3 εβδομάδων, που φυλάσσονται σε -20°C.
- Πρέπει να εξετάζονται την ίδια μέρα, ταυτόχρονα, από το ίδιο εργαστήριο, με ίδια μέθοδο.

Αμνιοπαρακέντηση: για απομόνωση του ιού μετά την 21^η εβδομάδα κύησης και 7 εβδομάδες μετά την πιθανή μόλυνση.

Μέθοδος ελέγχου του αμνιακού υγρού

- Απομόνωση ιού με καλλιέργεια: ευαισθησία 70-80%.
- Απομόνωση CMV DNA με PCR: ευαισθησία 90-98% (**εξέταση εκλογής**).
- Εξέταση και 2^{ου} δείγματος ύστερα από 7 εβδ. (*Επί αμφιβολίας της χρονικής στιγμής που συνέβη η πιθανή μόλυνση, επανάληψη της αμνιοπαρακέντησης 7 εβδομάδες μετά την 1^η*)
- Η μέτρηση του ιικού φορτίου καθορίζει βαρύτητα νόσου του νεογνού (*Το ύψος του ιικού φορτίου στο αμνιακό υγρό δεν καθορίζει τη βαρύτητα της βλάβης του εμβρύου. Αντιθέτως, υψηλό φορτίο ($\geq 10^5$) στο αίμα του εμβρύου μετά από παρακέντηση της ομφαλικής φλέβας, έχει συσχετισθεί με τη βαρύτητα της προσβολής*).

Σε εγκύους με υπόνοια πρωτολοίμωξης

Ευαισθησία απομόνωσης του ιού ανάλογα με την εβδομάδα κύησης:

- 97% **μετά** την 20^η εβδομάδα κύησης
- 73% **πριν** από την 20^η εβδομάδα κύησης

Ευαισθησία απομόνωσης του ιού ανάλογα με την εβδομάδα μόλυνσης:

- 50% όταν ελέγχεται 8 εβδομάδες μετά τη μόλυνση
- 91,3% όταν ελέγχεται 13 εβδομάδες μετά τη μόλυνση

III. Αντιμετώπιση εγκύου με γνωστή πρωτοπαθή λοίμωξη κατά την κύηση

- Ποια πρέπει να είναι η αντιμετώπιση της εγκύου με γνωστή πρωτοπαθή λοίμωξη κατά την κύηση;

Η οξεία CMV λοίμωξη (primary infection) ορίζεται ως:

- 1) Ορομετατροπή από αρνητικά IgG και IgM αντισώματα έναντι του CMV σε θετικά, ή
- 2) παρουσία θετικών αντισωμάτων IgM και IgG έναντι του CMV ταυτόχρονα με CMV-IgG avidity χαμηλή με ή χωρίς ιαίμια (PCR για CMV DNA θετική στο αίμα της εγκύου).

Με τη διάγνωση της οξείας CMV λοίμωξης στην έγκυο συνιστάται η ενημέρωση των γονέων για την πιθανότητα μετάδοσης ανάλογα με την ηλικία της κύησης κατά την οποία εμφανίζεται η οξεία λοίμωξη και τον κίνδυνο βλάβης στο νεογνό που τη συνοδεύει.

Η πιθανότητα μετάδοσης κατά την πριν -και περι τη σύλληψη περίοδο (10 εβδομάδες πριν από την ημερομηνία τελευταίας εμμηνορρυσίας έως και 4 εβδομάδες και 6 ημέρες μετά) είναι 17-34% αλλά η μετάδοση στο έμβρυο δε συνοδεύεται από συγγενείς ανωμαλίες.

Η πιθανότητα μετάδοσης κατά το πρώτο και δεύτερο τρίμηνο της κύησης είναι 35-45%, με 1 στα 4 παιδιά με συγγενή λοίμωξη να έχει κάποιου είδους υπολειμματικές βλάβες. Η πιθανότητα υπολειμματικής βλάβης είναι μεγαλύτερη και σοβαρότερη αν η μετάδοση γίνει κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (εβδομάδες 5-14). Σε παλαιότερες μελέτες, η μετάδοση κατά το δεύτερο τρίμηνο (εβδομάδες 15-27) είχε κίνδυνο κυρίως βαρηκοΐας, σε ποσοστό 2.5%-8%, ενώ σε πρόσφατη πολύ καλά σχεδιασμένη μελέτη η πιθανότητα βλάβης ύστερα από μετάδοση κατά το δεύτερο τρίμηνο εμφανίζεται μηδενική.

Κατά το τρίτο τρίμηνο (εβδομάδες 28-τέλος κύησης) η πιθανότητα μετάδοσης στο έμβρυο είναι μεγαλύτερη, έως και 70%, αλλά δε συνοδεύεται από βλάβες στο νεογνό.

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

- Δεν υπάρχουν μελέτες με ισχυρή επιστημονική ένδειξη, που να υποστηρίζουν κάποια αγωγή η οποία να μπορεί να αποτρέψει τη μετάδοση στο έμβρυο.
- Έχει δοκιμασθεί η χορήγηση ειδικής για τον CMV σφαιρίνης (CMV-HIG) για την οποία υπάρχουν στοιχεία μικρής/μέτριας ισχύος ότι μπορεί να μειώσει τη μετάδοση στο νεογνό κατά τουλάχιστον 50%.
- Η μόνη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη με σχετικά μικρό αριθμό κύσεων δεν κατέγραψε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα από τη

χορήγηση της CMV-HIG σε δόση 100 IU/Kg ανά μήνα.

- Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν βελτιωμένο αποτέλεσμα αν η CMV-HIG χορηγείται ανά 15ήμερο, σε δόση 200 IU/Kg, μέχρι την αμνιοπαρακέντηση και σε οξείες λοιμώξεις του πρώτου τριμήνου.

A. Στην έγκυο γυναίκα με οξεία CMV λοίμωξη:

- Κατά την περίοδο από 10 εβδομάδες πριν την ημερομηνία τελευταίας εμμηνορροσίας έως και 4 εβδομάδες και 6 ημέρες μετά, όπως και κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται διαβεβαίωση για την καλή πρόγνωση στην έκβαση της κύησης, υποστήριξη για την ολοκλήρωση της εγκυμοσύνης και έλεγχος του νεογνού μετά τη γέννηση.
- Κατά το πρώτο/δεύτερο τρίμηνο της κύησης συνιστάται παρακολούθηση και αμνιοπαρακέντηση στο τέλος της 21^{ης} εβδομάδας της κύησης (και τουλάχιστον 7 εβδομάδες μετά την οξεία λοίμωξη).
- Αν οι γονείς το επιθυμούν συνιστάται η παραπομπή σε ειδικό κέντρο για να συζητηθεί η χορήγηση CMV-HIG μέχρι την αμνιοπαρακέντηση.

Ερώτημα Β. Σε έγκυο γυναίκα με οξεία λοίμωξη από CMV στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο της κύησης, με θετική PCR για CMV DNA στο αμνιακό υγρό, η οποία τεκμηριώνει τη συγγενή λοίμωξη του εμβρύου μπορεί να προληφθούν οι σοβαρές βλάβες στο νεογνό;

- Δεν υπάρχουν ισχυρά δεδομένα για αποτελεσματική θεραπεία.
- Έχει δοκιμασθεί με μικρής/μέτριας ισχύος δεδομένα η χορήγηση σφαιρίνης (CMV-HIG) και η χορήγηση βαλακυκλοβίρης σε μεγάλη δόση (8 g) οι οποίες φαίνεται να αυξάνουν τα ποσοστά γέννησης ασυμπτωματικού νεογνού (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ).
- Η χορήγηση βαλακυκλοβίρης βρίσκεται σε πρώιμο στάδιο μελέτης και δεν συνιστάται έως ότου υπάρξουν περισσότερα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας (μόνο στα πλαίσια μελέτης).

B. Η έγκυος με τεκμηριωμένη συγγενή λοίμωξη του εμβρύου ύστερα από αμνιοπαρακέντηση, παρακολουθείται συχνά υπερηχογραφικά (ανά 15-20 μέρες) καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης

- Η παρουσία φυσιολογικού υπερηχογραφήματος φαίνεται να έχει μεγάλη αρνητική προγνωστική αξία για την παρουσία συμπτωματικής νόσου στο νεογνό (95%).
- Αν οι γονείς το επιθυμούν μπορεί να γίνει παραπομπή σε ειδικό κέντρο για να συζητηθεί η χορήγηση CMV-HIG για την οποία υπάρχουν περισσότερα δεδομένα ασφάλειας.
- Αν υπερηχογραφικά υπάρχουν σοβαρές βλάβες, ειδικά στο ΚΝΣ, συζητείται με τους γονείς η πρόγνωση και η δυνατότητα διακοπής της κύησης.

Σοβαρές U/S εγκεφαλικές ανωμαλίες	Ήπιας βαρύτητας U/S εγκεφαλικές ανωμαλίες	Εξωεγκεφαλικές U/S ανωμαλίες
Κοιλιομεγαλία $\geq 15\text{mm}$	Ήπια κοιλιομεγαλία ($>10-15\text{mm}$)	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	Ολιγοϋδράμιο (βαθύτερη κάθετη δεξαμενή $< 2.5\text{cm}$)
Υποπλασία βερμίου	Ασβεστώσεις στα lenticulostriate αγγεία	Πολυδράμιο (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

IV. Έλεγχος σε νεογνά με πιθανή cCMV λοίμωξη

► Σε ποιές περιπτώσεις ελέγχουμε νεογνά για πιθανή cCMV λοίμωξη και ποιές εξετάσεις πρέπει να διενεργούνται;

Θα πρέπει να ελέγχονται για πιθανή cCMV λοίμωξη:

- Τα νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρα με γνωστή ή ύποπτη CMV λοίμωξη κατά την κύηση (Quality C, Strength 1)
- Τα νεογνά με νευροαισθητήρια βαρηκοΐα (Quality B, Strength 1)
- Τα νεογνά με σημεία, συμπτώματα και εργαστηριακά ευρήματα συμβατά με συγγενή CMV λοίμωξη (Quality B, Strength 1)

Σημεία, συμπτώματα και εργαστηριακά ευρήματα συμβατά με συγγενή CMV λοίμωξη

- Φυσική εξέταση
 - Μικροκεφαλία (PK <-2SD για την ηλικία κύησης και το φύλο)
 - Πετέχειες ή πορφύρα ή blueberry muffin rash που εμφανίζεται τις πρώτες ώρες της ζωής και επιμένει για βδομάδες μέχρι ώρες μετά τη γέννηση
 - Ικτερος (παρατεινόμενος ή αμέσου τύπου)
 - Ηπατοσπληνομεγαλία
 - Σπασμοί
 - Λήθαργος/υποτονία
 - Μειωμένες θηλαστικές κινήσεις
- Εργαστηριακή, απεικονιστική και λοιπή διερεύνηση
 - Θρομβοπενία
 - Αναιμία
 - Λευκοπενία
 - Τρανσαμινασαιμία
 - Νευροαπεικόνιση (περικοιλιακές αποτιτανώσεις, κοιλιομεγαλία, περικοιλιακές κύστες, αγγειοπάθεια φακοραβδωτών αρτηριών, ατροφία φλοιού, παχυγυρία, λευκοεγκεφαλοπάθεια)
- Οφθαλμολογική εκτίμηση (χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, ατροφία οπτικού νεύρου και καταρράκτης).

Σε ότι αφορά τα νεογνά με βάρος γέννησης μικρότερο από αυτό που αντιστοιχεί στην ηλικία κύησης και το φύλο τους (SGA), δεν υπάρχει σαφής τεκμηρίωση για την υποστήριξη του ελέγχου όλων των SGA νεογνών. Οι περισσότεροι συμφωνούν με τον έλεγχο των συμμετρικού τύπου SGA (Quality C, Strength 2). Σε ότι αφορά στον έλεγχο στα πρόωρα νεογνά, θα βοηθούσε στη διαχείριση των <28 εβδομάδων με σκοπό την οριοθέτηση συγγενούς και περιγεννητικής νεογνικής λοίμωξης. Ωστόσο, το κόστος είναι μεγάλο και δεν προτείνεται (Quality B, Strength 2).

Η διαγνωστική προσέγγιση στο νεογνό

Εξέταση εκλογής αποτελεί η ανίχνευση του ιού στα ούρα με τη μέθοδο της PCR, εξέταση με άριστη ευαισθησία στο 100% και ειδικότητα στο 99%. Η λήψη του δείγματος πρέπει να γίνει τις πρώτες 21 ημέρες της ζωής, ιδανικά στις πρώτες 14 ημέρες (Quality B, Strength 1). Εάν το αποτέλεσμα είναι αρνητικό δε συνιστάται επανάληψη. Εναλλακτική επιλογή αποτελεί η λήψη σάλιου πριν από τη σίτιση για ανίχνευση του ιού επίσης με PCR. Ωστόσο, επί θετικού αποτελέσματος είναι απαραίτητη η επιβεβαίωση με δείγμα ούρων προς αποφυγή ψευδώς θετικού αποτελέσματος (Quality B, Strength 1). Μετά την 21^η ημέρα ζωής, μπορεί δυνητικά να χρησιμοποιηθούν ξηρές σταγόνες αίματος που έχουν ληφθεί τις πρώτες ημέρες της ζωής σε κάρτα Guthrie και να γίνει ανίχνευση του DNA του ιού με PCR. Ωστόσο, είναι μια εξέταση με χαμηλή ευαισθησία και το αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει τη διάγνωση της συγγενούς λοίμωξης (Quality B, Strength 1).

Ο συμπληρωματικός έλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει:

- Γενική εξέταση αίματος
- Ηπατική λειτουργία, χολερυθρίνη ολική και άμεση
- Νεφρική λειτουργία
- PCR στο αίμα ως προγνωστικός δείκτης της πορείας της νόσου. Αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει τη νόσο (Quality C, Strength 2)
- PCR, λεύκωμα και κύτταρα ENY (Quality C, Strength 1)
- Ακουολογικός έλεγχος. Δεν αρκεί ο έλεγχος με ωτοακουστικές εκπομπές, απαραίτητη η διενέργεια προκλητών ακουστικών δυναμικών ABR (Quality A, Strength 1).

- Οφθαλμολογικός έλεγχος (Quality A, Strength 1)
- Απεικονιστικός έλεγχος ΚΝΣ:
 - Υπερηχογράφημα (Quality A, Strength 1)
 - Μαγνητική Τομογραφία στα νεογνά με παθολογική νευρολογική σημειολογία ή παθολογικά ευρήματα από το υπερηχογράφημα (Quality C, Strength 1).

V. Ενδείξεις θεραπείας νεογνού / Παρακολούθηση βρέφους υπό θεραπεία / Παρακολούθηση παιδιού με cCMV λοίμωξη

► Ποιες είναι οι ενδείξεις θεραπείας του νεογνού και ποια η παρακολούθηση του βρέφους και του παιδιού που βρίσκεται υπό θεραπεία;

Ενδείξεις θεραπείας νεογνού

Τα νεογνά που έχουν συμπτωματική cCMV λοίμωξη απαντούν καλύτερα στη θεραπεία όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα:

Κριτήρια cCMV λοίμωξης

- >1 από τα παρακάτω:
 - Ικτερος
 - Πετέχειες
 - Πορφύρα (blueberry muffin rash)
 - Ηπατοσπληνομεγαλία (>2cm από το πλευρικό τόξο ή αύξηση για την ηλικία στο U/S)
 - Μικροκεφαλία (ΠΚ < -2SD από ΜΟ)
 - Σπασμοί
 - Λήθαργος/υποτονία
 - Μειωμένες θηλαστικές κινήσεις
 - Ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης (ΒΓ < -2SD από ΜΟ)
 - Χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, ατροφία οπτικού νεύρου, καταρράκτης
- και/ή ≥1 από
 - Παθολογικά ευρήματα εργαστηριακού ελέγχου (PLT<100.000/mm³, AST>80IU/ml, άμεση χολερυθρίνη >2mg/dl)
 - Εκπτώση ακοής (>25 dB στις ABR)
- και/ή ≥1 από
 - παθολογικό US εγκεφάλου
 - παθολογική MRI εγκεφάλου

Κλινικές εκδηλώσεις	Θεραπευτικό σχήμα	Βαθμολόγηση
«Σοβαρή» νόσος		
ΚΝΣ Μικροκεφαλία Ενδοκράνιες επασβεστώσεις Χοριοαμφιβληστροειδίτιδα Διαταραχές της λευκής ουσίας (ή άλλα ευρήματα στην MRI εγκεφάλου συμβατά με cCMV λοίμωξη)	Ganciclovir/Valganciclovir Διάρκεια: 6 μήνες	Ισχυρή
Απειλητική για τη ζωή νόσος Βαρειά πολυοργανική νόσος εκτός ΚΝΣ Βαρειά νόσος με συμμετοχή ενός συστήματος συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής ανεπάρκειας και εκσεσημασμένης ηπατοσπληνομεγαλίας	Ganciclovir/Valganciclovir Διάρκεια: min 6 εβδομάδες έως 6 μήνες	Μέτρια
Μόνο διαταραχές ακοής	Ganciclovir/Valganciclovir Διάρκεια: 6 μήνες	Αδύναμη
«Μέτριας» βαρύτητας νόσος		
<ul style="list-style-type: none"> • Επιμονή (>2 εβδομάδες) παθολογικών αιματολογικών και βιοχημικών παραμέτρων > 2 εκδηλώσεις «ήπιας» νόσου	Συζήτηση με ειδικό Ganciclovir/Valganciclovir Διάρκεια: min 6 εβδομάδες έως max 6 μήνες	Αδύναμη προς μέτρια

«Ήπιας» βαρύτητας νόσος		
Μεμονωμένα (1 ή max 2) ευρήματα χωρίς κλινική σημασία ή παροδικού χαρακτήρα πχ: <ul style="list-style-type: none"> • πετέχειες • ήπια ηπατοσπληνομεγαλία • βιοχημικές/αιματολογικές διαταραχές (ήπια θρομβοπενία, λευκοπενία, αναιμία, οριακή αύξηση ηπατικών ενζύμων ή άμεση υπερχολερυθριναιμία) SGA (< -2SD) χωρίς μικροκεφαλία χωρίς κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα (\pm CMV ιαιμία)	Όχι θεραπεία	Αδύναμη

Η θεραπεία χορηγείται ως εξής:

Στη συζήτηση επικράτησε η άποψη ότι τα συμμετρικά SGA με cCMV λοίμωξη να ελέγχονται για άλλα προβλήματα και να παρακολουθούνται όπως και τα υπόλοιπα παιδιά με cCMV αλλά να μη λαμβάνουν θεραπεία.

Φάρμακο εκλογής:

- 1) po valganciclovir 16mg/kg/δόση x 2
- 2) iv ganciclovir 6mg/kg/δόση x 2

Όταν δεν είναι δυνατή η από του στόματος αγωγή ή υπάρχουν αμφιβολίες ως προς την απορρόφηση του φαρμάκου από το γαστρεντερικό σύστημα (αφορά νεογνά ηλικίας \geq 32 εβδομάδων) χορηγείται iv ganciclovir.

Παρακολούθηση βρέφους υπό θεραπεία

- Γενική αίματος, ηπατικές δοκιμασίες, ουρία και ηλεκτρολύτες ανά εβδομάδα για τις 4 πρώτες εβδομάδες θεραπείας και στη συνέχεια 1 φορά τον μήνα ως το τέλος της θεραπείας
- Ζύγισμα βάρους σώματος με αναπροσαρμογή της δόσης ταυτόχρονα με την διε-νέργεια του εργαστηριακού ελέγχου
- Μέτρηση ιικού φορτίου στην έναρξη της θεραπείας

Η μέτρηση του ιικού φορτίου ανά 2-4 εβδομάδες (όχι ομοφωνία, αδύναμη βαθμολόγηση) τέθηκε σε συζήτηση αλλά προς το παρόν δεν προτάθηκε να γίνεται.

Διαφοροποίηση της αγωγής αν:

- εμφανισθούν σημεία τοξικότητας (αυξημένη πιθανότητα σε ηλικία <36 εβδομάδων ή σε νεφρική ανεπάρκεια)

Παρακολούθηση παιδιού με cCMV λοίμωξη

Παρακολούθηση παιδιού με cCMV λοίμωξη στο οποίο ΔΕΝ χορηγήθηκε θεραπεία

Ακουολογικός έλεγχος: ανά 3 μήνες το πρώτο έτος

- ανά 6 μήνες ως 3 ετών
- ανά 1 έτος ως 5 ετών

Νευροαναπτυξιακή παρακολούθηση από ειδικό στο 1^ο - 2^ο έτος ζωής και στη συνέχεια ως την ηλικία των 5 ετών ανά έτος

Οφθαλμολογικός έλεγχος στην αρχή και μόνο επί κλινικών ευρημάτων τακτικός επανέλεγχος

Παρακολούθηση παιδιού με cCMV λοίμωξη στο οποίο χορηγήθηκε θεραπεία

Ακουολογικός έλεγχος: ανά 3 μήνες το πρώτο έτος

- ανά 6 μήνες ως 3 ετών
- ανά 1 έτος ως 5 ετών

Νευροαναπτυξιακή παρακολούθηση από ειδικό στο 1^ο – 2^ο έτος ζωής και στη συνέχεια ως την ηλικία των 5 ετών ανά έτος

Οφθαλμολογικός έλεγχος στην αρχή και ανά έτος ως την ηλικία των 5 ετών

VI. Σύνοψη

- Ο πληθυσμιακός έλεγχος των εγκύων για CMV πρέπει να γίνεται στο 1^ο τρίμηνο της κύησης.
- Ανάλογα με τα αποτελέσματα του πρώτου ελέγχου υπάρχουν τέσσερις περιπτώσεις:

Σενάριο 1: IgG (+) & IgM (-). Δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος.

Σενάριο 2: IgG (-) & IgM (-). Προτείνεται έλεγχος των αντισωμάτων στις 16-18, στις 24 και στις 30 εβδομάδες κύησης, εφόσον τα IgG & IgM παραμένουν αρνητικά. Εάν παρατηρηθεί αλλαγή τότε θα πρέπει να ακολουθείται ο αντίστοιχος αλγόριθμος.

Σενάριο 3: IgG (+) & IgM (+). Θα πρέπει να γίνεται επανέλεγχος IgG, IgM και IgG avidity σε 10-15 ημέρες, ώστε να διευκρινιστεί αν πρόκειται για παλαιά λοίμωξη (IgG avidity υψηλή) οπότε δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος ή για πρόσφατη λοίμωξη (IgG avidity χαμηλή) οπότε προτείνεται αμνιοπαρακέντηση, μετά την 21^η εβδομάδα της κύησης ή τουλάχιστον 7 εβδομάδες μετά την πιθανή λοίμωξη.

Σενάριο 4: IgG (-) & IgM (+). Πρόκειται για οξεία λοίμωξη ή ψευδώς θετική εξέταση και συστήνεται επανέλεγχος σε 10-15 ημέρες των IgG & IgM.

Σενάριο 4^α: Εφόσον στον επανέλεγχο IgG (-) & IgM (-) ή IgG (-) & IgM (+), δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος (ψευδώς θετικά αποτελέσματα IgM).

Σενάριο 4^β: Εφόσον στον επανέλεγχο IgG (+) & IgM (+), θα πρέπει να πραγματοποιείται IgG avidity test κατά προτίμηση έως την 16^η-18^η εβδομάδα κύησης, οπότε ακολουθείται η ίδια προσέγγιση όπως στο σενάριο 3.

- Με τη διάγνωση της οξείας CMV λοίμωξης στην έγκυο συνιστάται η ενημέρωση των γονέων για την πιθανότητα μετάδοσης ανάλογα με την ηλικία της κύησης κατά την οποία εμφανίζεται η οξεία λοίμωξη και τον κίνδυνο βλάβης στο νεογνό που τη συνοδεύει. Η μετάδοση στο έμβρυο συνοδεύεται από συγγενείς ανωμαλίες όταν γίνεται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (εβδομάδες 5-14).
- Θα πρέπει να ελέγχονται για πιθανή συγγενή CMV λοίμωξη τα νεογνά α) που γεννήθηκαν από μητέρα με γνωστή ή ύποπτη CMV λοίμωξη κατά την κύηση, β) με νευροαισθητήρια βαρηκοΐα και γ) με σημεία, συμπτώματα και εργαστηριακά ευρήματα συμβατά με συγγενή CMV λοίμωξη
- Εξέταση εκλογής αποτελεί η ανίχνευση του ιού στα ούρα με τη μέθοδο της PCR, ιδανικά στις πρώτες 14 ημέρες ζωής. Εναλλακτική επιλογή αποτελεί η λήψη σάλιου πριν από τη σίτιση για ανίχνευση του ιού επίσης με PCR. Μετά την 21^η ημέρα ζωής, μπορεί δυνητικά να χρησιμοποιηθούν ξηρές σταγόνες αίματος που έχουν ληφθεί τις πρώτες ημέρες της ζωής.
- Μόνο τα νεογνά που έχουν συμπτωματική cCMV λοίμωξη θεραπεύονται σύμφωνα με τα συγκεκριμένα κριτήρια της συμπτωματικής λοίμωξης.
- Η παρακολούθηση του βρέφους υπό θεραπεία περιλαμβάνει εργαστηριακό έλεγχο, ζύγισμα και ενδεχομένως μέτρηση του ιικού φορτίου.
- Η παρακολούθηση παιδιού με συγγενή λοίμωξη περιλαμβάνει ακουολογικό, οφθαλμολογικό έλεγχο και νευροαναπτυξιακή παρακολούθηση μέχρι την ηλικία των 5 ετών.

VII. Τι αλλάζει από την προηγούμενη κατευθυντήρια οδηγία της ΕΜΓΕ

- Δεν υπάρχει προηγούμενη κατευθυντήρια οδηγία της ΕΜΓΕ

Ομάδα σύνταξης

Αναστασία Αντωνιάδου

Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος, Αθήνα

Απόστολος Αθανασιάδης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Παναγιώτης Αντσακλής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

Παρασκευή Γιαξή

Μαία, Αθήνα

Ελευθερία Χατζηδάκη

Παιδίατρος-Νεογνολόγος, Ηράκλειο

Όλγα Τσιάτσιου

Παιδίατρος, Θεσσαλονίκη

Εμμανουήλ Ροηλίδης

Παιδίατρος-Λοιμωξιολόγος, Θεσσαλονίκη

Ομάδα συντονισμού

Απόστολος Αθανασιάδης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Θεμιστοκλής Δαγκλής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Παναγιώτης Μπεναρδής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

Βασίλειος Περγιαλιώτης,

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

5. Kagan KO, Hamprecht K. Cytomegalovirus infection in pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2017; 296:15–26.
6. Kagan KO, Hamprecht K. Antenatal treatment options for primary cytomegalovirus infections. Curr Opin Obstet Gynecol 2018, 30:355–60.
7. Leruez-Ville M, Stirnemann J, Sellier Y, et al. Feasibility of predicting the outcome of fetal infection with cytomegalovirus at the time of prenatal diagnosis. Am J Obstet Gynecol 2016; 215: 342.e1–342.e9.
8. 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;1-7.
9. Faure-Bardon V, Magny JF, Parodi M, et al. Sequelae of congenital cytomegalovirus following maternal primary infections are limited to those acquired in the first trimester of pregnancy Clin Infect Dis 2019 (XX:XXXX).
10. Enders G, Daiminger A, Bäder U et al. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. J Clin Virol. 2011; 52: 244-6.
11. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Hughes, BL, Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Consult Series I #39, smfm.org.
12. Khalil A, Heath P, Jones C, et al, on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Congenital cytomegalovirus infection: Update on treatment. Scientific Impact Paper No. 56. BJOG 2018;125:e1–e11.

VIII. Βιβλιογραφία

1. Luck SE, Wieringa JW, Blazquez-Gamero D, et al. Pediatr Infect Dis J. 2017; 36(12): 1205-1213.
2. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. Lancet Infect Dis. 2017;17(6): e177-e188.
3. Gant S, et al. Diagnosis and management of infants with congenital cytomegalovirus infections. Paediatr Child Health. 2017; 22(2): 72-74.
4. American Academy of Pediatrics. Red Book (2018).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες εκπονήθηκαν από μεικτή ομάδα εξειδικευμένων ιατρών, υπό τον γενικό συντονισμό της Καθηγήτριας Παιδιατρικής – Λοιμωξιολογίας Βασιλικής Παπαευαγγέλου.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που αναρτώνται στην επίσημη ιστοσελίδα της Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας, βασίζονται σε αντίστοιχες οδηγίες/κείμενα Μαιευτικών και Γυναικολογικών Εταιρειών του εξωτερικού προσαρμοσμένες στην Ελληνική πραγματικότητα και για τη σύνταξή τους χρησιμοποιούνται έγκυρες βιβλιογραφικές αναφορές.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε όλες ανεξαιρέτως τις περιπτώσεις και δεν έχουν σκοπό να υποκαταστήσουν την κλινική κρίση του θεράποντος γιατρού. Η περίπτωση κάθε ασθενούς είναι ξεχωριστή και ο γιατρός οφείλει να προσαρμόσει την επιστημονική γνώση στις ιδιαιτερότητες του συγκεκριμένου περιστατικού.