



MANEIG DEL NADÓ AMB INFECCIÓ CONGÈNITA PER CITOMEGALOVIRUS

Servei de Pediatria - Neonatologia
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Gener 2023

Data d'elaboració del protocol:

ID: PE186

Títol: MANEIG DEL NADÓ AMB INFECCIÓ CONGÈNITA PER CITOMEGALOVIRUS

Paraules clau: Nado, Infecció Congènita, Citomegalovirus

Versió núm.: 1

Elaboració

Adaptació

Actualització

COMISSIÓ / COMITÈ / GRUP DE TREBALL (si s'escau):

Autors (marcar el coordinador)	Serveis / Àrea	Directors de Servei/Unitat i signatures
Dra. Elisenda Moliner Dra. Esther López Dra. M Jose García	Neonatologia (Pediatria)	Dra Susana Boronat SUSANA BORONAT GUERRERO / num:08324155 <small>Firmado digitalmente por SUSANA BORONAT GUERRERO / num:08324155 Número de reconocimiento DNE: 045.15-BARCELONA, su-Colegi Oficial de Médicos de Barcelona / CCIBB / 1005, su-CA-EGMAT, su-PE-PTA I ARES ISD., su-HORONAT GUERRER, su-Guerrero-SUSANA, su-IdBoronat-08324155, su-SUSANA BORONAT GUERRERO / num:08324155, email=sboronat@ggpnet.com Fecha: 2023.02.15 08:56:41+01'00'</small>
Dra M ^a del Prado Venegas	Otorrinolaringologia	Dr Miquel Quer 40281038B MIQUEL QUER AGUSTI (R: B65734170) B65734170) <small>Signat digitalment per 40281038B MIQUEL QUER AGUSTI (R: B65734170) Data: 2023.02.09 11:52:41 +01'00'</small>
Dra Sabina Luna Dr. Jesús Díaz	Oftalmologia	Dra Noemí Roselló NOEMI ROSELLO SILVESTRE - DNI 52218914J <small>Firmado digitalmente por NOEMI ROSELLO SILVESTRE - DNI 52218914J Fecha: 2023.02.15 18:06:40 +01'00'</small>
Dra Edurne Fdez de Gamarra	Farmàcia	Dra M. Antònia Manges María Antonia Manges Bafalluy - DNI 40858849Q (AUT) <small>Firmado digitalmente por M. Antònia Manges Bafalluy Número de reconocimiento DNE: 045.15-BARCELONA, su-Colegi Oficial de Médicos de Barcelona / CCIBB / 1005, su-CA-EGMAT, su-PE-PTA I ARES ISD., su-HORONAT GUERRER, su-Guerrero-SUSANA, su-IdBoronat-08324155, su-SUSANA BORONAT GUERRERO / num:08324155, email=sboronat@ggpnet.com Fecha: 2023.02.15 08:56:41+01'00'</small>
Dra Núria Rabella Dra Carla Berengua	Microbiologia	Dr Ferran Navarro FERRAN NAVARRO NAVARRO RISUEÑO - DNI 38558243P <small>Signat digitalment per FERRAN NAVARRO RISUEÑO - DNI 38558243P Data: 2023.02.08 15:28:47 +01'00'</small>
Dra Obdulía Alejos Dr Juan Parra	Ginecologia i Obstetrícia	Dra Elisa Llubra LLURBA OLIVE ELISA - 46733121L <small>Digitally signed by LLURBA OLIVE ELISA - 46733121L Date: 2023.02.15 20:02:06 +01'00'</small>

Àmbit d'aplicació del Protocol/GPC:

- Ambulatori Hospitalització Laboratori Rehabilitació
 Urgències Quirúrgic Diagnòstic per la Imatge

El protocol/guia conté:

a) Fàrmacs? Sí No

En cas de resposta afirmativa, cal contactar amb el farmacèutic consultor del servei corresponent per tal que validi la informació dels medicaments inclosos.

b) Canvis substancials en la petició de proves d'imatge? Sí No

c) Pautes analgèsiques per al control de dolor que són noves i/o modifiquen les existents? Sí No
Si les respostes b) i/o c) són afirmatives i entre els autors no hi ha cap representant de Diagnòstic per la Imatge i/o Clínica del dolor, caldrà la revisió pels serveis esmentats.

Data d'entrada del protocol al PQA:

Data d'institucionalització:

Dra. Xènia Acebes
Direcció Assistencial

Dr. Alfons Torrego
Direcció Mèdica

Sra. Eugènia Masip
Direcció Infermera



ÍNDEX

ABREVIACIONS	4
INTRODUCCIÓ	5
OBJECTIU	5
EPIDEMIOLOGIA	5
VIROLOGIA	7
TERMINOLOGIA.....	7
CLINICA DE LA INFECCIÓ CMV _c EN EL FETUS	8
CLINICA DE LA INFECCIÓ CMV _c EN EL NADÓ	9
CLASSIFICACIÓ DE LA GRAVETAT DE LA INFECCIÓ CMV _c	11
INDICACIONS DE CRIBRATGE NEONATAL PER CMV _c	12
DIAGNÒSTIC EN EL NADÓ	13
ESTUDI D'EXTENSIÓ DE LA CMV _c	15
DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL	15
TRACTAMENT	17
SEGUIMENT DE TOXICITAT ANTIVIRAL DURANT EL TRACTAMENT	19
AÏLLAMENT.....	21
CIRCUMSTÀNCIES ESPECIALS	21
EVOLUCIÓ.....	22
SEGUIMENT DEL NADÓ AMB CMV _c	22
CONTROVERSIES EN LES RECOMANACIONS DESPRÉS DE CONFIRMAR UN DIAGNÒSTIC DE CMV _c	24
ANNEX 1: ALGORITME DIAGNÒSTIC I TERAPÈUTIC DE CMVC.....	25
BIBLIOGRAFIA.....	26



ABREVIACIONS

CMV: Citomegalovirus

CMVc: Citomegalovirus congènit

G-CSF: Factor estimulant de colònies granulocítiques

HLH: Limfohistiocitosi hemofagocítica

IDP: Immunodeficiència primària

IgG: Immunoglobulina G

IgM: Immunoglobulina M

IV: intravenós

NK: Limfòcits Natural Killer

PCR: Reacció en cadena de la polimerasa

RM: Ressonància

SNHL: Hipoacúcia neurosensorial

TC: Tomografia

VIH: Virus de la immunodeficiència humana

VMI: Ventilació mecànica invasiva

VMNI: Ventilació mecànica no invasiva



INTRODUCCIÓ

La infecció congènita per citomegalovirus (CMVc) es produeix aproximadament entre el 0,5% i el 2% de tots els nadons vius (1). Tot i que la majoria (aproximadament el 90%) dels nadons infectats són asimptomàtics al néixer, aproximadament el 20% tindran seqüeles permanents. El CMVc és ara la principal causa de pèrdua auditiva neurosensorial i anomalies del neurodesenvolupament en nadons nascuts als països desenvolupats i només per darrere de la paràlisi cerebral. Diferents factors contribueixen a la morbiditat de la infecció congènita per CMV com són: l'escassa conscienciació dels metges i gestants sobre la infecció durant l'embaràs, l'absència de programes de cribatge matern i neonatal, l'evidència de l'eficàcia i toxicitat dels tractaments actuals o la manca de coneixement pels professionals i l'absència de vacunes autoritzades. En part, a causa d'aquestes limitacions, el CMVc i les mesures preventives per adquirir citomegalovirus durant l'embaràs no es discuteixen de manera rutinària o coherent amb les dones embarassades. S'ha demostrat que la implementació de mesures higièniques per prevenir la infecció per CMV en les dones embarassades redueix la probabilitat d'infecció materna i es actualment l'única mesura a l'abast.

Com que la majoria de les infeccions són subclíniques o presenten troballes inespecífiques, molts dels nadons amb CMVc no s'identifiquen en el període neonatal. Els avenços en el diagnòstic i el tractament del CMVc en els darrers anys han augmentat la identificació de nens amb malaltia congènita per CMV i gestants amb primoinfecció i cal reconsiderar la implementació de programes de cribatge en gestants i lactants en el nostre entorn.

OBJECTIU

L'objectiu del protocol es sistematitzar el cribatge, diagnòstic, tractament i seguiment de la malaltia congènita per CMV en el nostre hospital.

EPIDEMIOLOGIA

La infecció congènita per CMV es produeix a tot el món i la taxa d'infecció congènita per CMV, però no necessàriament la malaltia congènita per CMV, és proporcional a la seroprevalença de CMV en dones en edat fèrtil. A les zones d'alta seroprevalença (80-100%), les taxes d'infecció congènita per CMV oscil·len entre l'1 i el 5%, mentre que a



les àrees de baixa seroprevalença (40-70%) les taxes d'infecció congènita per CMV varien entre el 0,4 i el 2% (1). La infecció materna per CMV durant l'embaràs es produeix per contacte de la gestant amb nens petits, especialment nens < 2 anys. El risc de transmissió vertical al fetus és més elevat durant la infecció materna primària que amb la infecció recurrent (32 versus 1,4%). Altres factors de risc per a la transmissió de la infecció per CMV durant l'embaràs són l'edat materna entre 25-30 anys, la major paritat, els estrats socioeconòmics més baixos, la raça negra (2).

Els nadons infectats durant la infecció materna primària tenen més probabilitat de patir simptomatologia i que aquesta sigui més greu amb possibilitat de seqüeles neurològiques més importants a llarg termini. El risc de pèrdua auditiva sembla ser similar en ambdós grups.

Les taxes de seroconversió en dones embarassades varien segons l'ocupació laboral i proximitat a individus infectats (2), per exemple:

- Treballadores sanitàries 2,3%
- Treballadores de guarderia 8,5%
- Mares d'un nen amb infecció CMV: si no elimina el CMV un 2,1% i amb eliminació del CMV un 24%.

El 15,6% de les gestants seronegatives per CMV en el primer embaràs seroconverteixen en l'embaràs posterior quan aquest es produeix en els dos anys següents i el 30% d'aquestes dones ho fan durant el primer trimestre.

La implementació de mesures higièniques en dones embarassades encaminades a la prevenció de la infecció per CMV redueix la infecció durant l'embaràs d'un 7,6% a un 1,2% (3).

Mesures Higièniques

- Practicar una bona higiene personal durant tot l'embaràs, especialment rentar-se les mans amb aigua i sabó, durant almenys 30 segons, després del contacte amb bolquers o secrecions orals i nasals (especialment amb un nen que està a la guarderia).
- Evitar petons als nens menors de 6 anys a la boca o a la galta; en canvi, fes-los un petó al cap o fes-los una abraçada.
- No compartir menjar, begudes o estris orals (per exemple, forquilla, cullera, raspall de dents, xumet) amb nens petits.
- Netejar les joguines, els taulells i altres superfícies que entren en contacte amb l'orina o la saliva dels nens.



VIROLOGIA

El CMV és un virus membre de la família dels herpesvirus, juntament amb el virus d'Epstein-Barr, els virus de l'herpes simple tipus 1 i 2, el virus de la varicel·la-zòster i els virus de l'herpes humà (HHV) 6, 7 i 8. Aquests virus comparteixen propietats estructurals, com ara un genoma d'ADN lineal de doble cadena, una càpsida viral de simetria icosaèdrica i un embolcall. Es coneixen diferents soques de CMV que no confereixen immunitat entre elles, encara que el fet de tenir una infecció per una soca fa que la infecció posterior per un altre de les soques durant l'embaràs tingui un risc de transmissió i una gravetat similar a la reactivació.

Com altres herpesvirus, el CMV té les propietats biològiques de latència i reactivació. En la infecció latent per CMV, es detecta un nivell baix de replicació del virus i el genoma viral pot estar present a les cèl·lules mononuclears de la sang perifèrica i la medul·la òssia. Les infeccions recurrents amb CMV es produeixen mitjançant la reactivació de la soca endògena de CMV de l'hoste o la reinfecció amb una nova soca exògena. Les soques de CMV poden compartimentar-se de manera que la soca a l'orina, per exemple, pot ser diferent de la de la sang, l'ull o el sistema nerviós central.

El CMV es replica lentament, sovint triga fins a 24 hores a les cèl·lules infectades i de dies a setmanes per produir un efecte citopàtic visible al cultiu cel·lular. Les mostres clíniques amb un títol elevat de virus donen lloc a focus d'efecte citopàtic visibles als pocs dies d'incubació, mentre que les mostres clíniques amb un títol baix de virus poden requerir d'una a tres setmanes d'incubació del cultiu per mostrar l'efecte citopàtic clàssic (4).

TERMINOLOGIA

Els nadons amb infecció congènita per CMV es classifiquen segons la presència o absència de símptomes en el moment del naixement (2).

Simptomàtic. Fa referència als nadons amb un o més símptomes en néixer. Inclou nadons amb manifestacions lleus, moderades o greus.

Neurofenotip primari. Nadons amb manifestacions solament del sistema nerviós central. Els nadons d'aquesta categoria poden semblar completament sans al néixer o poden tenir una microcefàlia lleu. A mesura que creixen, desenvolupen una microcefàlia i manifestacions neurològiques més significatives i mostren a la neuroimatge polimicrogiria associada o no a displàsia cortical.



Asimptomàtic. Inclou nadons sense símptomes aparents en néixer, encara que alguns d'aquests nadons poden desenvolupar pèrdua auditiva o retard psicomotor lleu.

Asimptomàtic amb pèrdua auditiva aïllada. Nadons amb pèrdua auditiva aïllada en néixer però sense altres símptomes. Actualment amb el cribratge universal de l'audició aquests nadons són simptomàtics, però la seva malaltia és generalment més lleu que la de la resta de nadons simptomàtics.

CLINICA DE LA INFECCIÓ CMVc EN EL FETUS

El fetus pot manifestar la malaltia per CMV intraúter que pot ser evidenciada per troballes ecogràfiques com són calcificacions periventriculars, ventriculomegàlia, anomalies migratòries del cervell: polimicrogíria, paquigíria i lissencefàlia, microcefàlia, budell fetal hiperecogènic, restricció del creixement fetal, ascites i/o vessament pleural i hepatosplenomegàlia (5).

Les proves de serologia de CMV (IgM i IgG front CMV i avidesa de les IgG si és el cas) s'han d'oferir quan una dona embarassada desenvolupa una malaltia amb símptomes semblants a la grip (febre, odinofàgia, exantema, fatiga i mal de cap) no atribuïble a una altra infecció específica, o quan hi ha troballes ecogràfiques o de RM fetal que suggereixen una infecció fetal per CMV. El diagnòstic de la infecció primària materna per CMV s'ha de basar en la detecció tant d'anticossos IgM com de l'avidesa, baixa i moderada, dels anticossos IgG front CMV (6,7).

Interpretació serològica en la gestant:

Anticossos CMV	Avidesa IgG	Interpretació
IgM+ i IgG-	No aplicable	- Pot ser fals positiu (90%) a causa d'un altre virus, malaltia autoimmune, mètodes de laboratori
IgM+ i IgG+	Baix	- Infecció recent - La seroconversió és el diagnòstic de la infecció primària
IgM+ i IgG+	Alt	- Infecció passada versus infecció recurrent - Un augment significatiu (almenys el doble) dels títols d'IgG en sèrie suggereix una reactivació o reinfecció
IgM- i IgG+	Alt	- Infecció passada - L'absència d'un augment significatiu dels títols d'IgG en sèrie suggereix l'absència de reactivació o reinfecció
IgM- i IgG-	Baix	- Poc clar perquè tots els estudis de validació de l'avidesa han estat en l'entorn d'IgM positiva veritable



CLINICA DE LA INFECCIÓ CMVc EN EL NADÓ

La infecció asimptomàtica es dona en aproximadament el 90% dels nadons amb CMVc. S'han observat diferències subtils, com ara menor pes al néixer i una edat gestacional més primerenca, en nounats amb infecció congènita asimptomàtica com a úniques troballes. D'un 10-15% dels nadons amb CMVc aparentment asimptomàtics tenen pèrdua auditiva i entre un 1 i un 2% presenten anomalies oculars com lesions de la retina i estrabisme. També s'han observat alteracions cerebrals en la neuroimatge com leucomalacia periventricular, ventriculomegàlia i calcificacions puntuals en el 5-20% dels nadons amb CMVc aparentment asimptomàtics (8.9).

Solament el 10% dels nadons amb CMVc tenen símptomes al néixer. Les troballes clíniques en el nounat simptomàtic poden ser similars a les d'altres infeccions congènites i aquests nens poden mostrar:

- Petèquies (50-75%)
- Icterícia al primer dia de vida (40-70%)
- Hepatosplenomegàlia (40-60%)
- Baix pes al néixer (40-50%)
- Prematuritat (35%)
- Microcefàlia (35-50%)
- Pèrdua auditiva neurosensorial (al néixer 35-50%, un 30% apareix posteriorment)
- Letargia i/o hipotonia (30%)
- Alteracions en l'alimentació (20%)
- Coriorretinitis (10-15%)
- Convulsions (5-10%)
- Anèmia hemolítica (5-10%)
- Pneumònia/pneumonitis (5-10%)

Aproximadament entre el 8 i el 10% dels nounats amb infecció congènita simptomàtica tenen una malaltia greu i potencialment letal (10). Aquestes manifestacions poden incloure alteracions similars a la sèpsia, miocarditis amb afectació hemodinàmica, limfohistiocitosi hemofagocítica induïda per virus i d'altres afectacions greus d'un òrgan vital. Els nadons prematurs i els nadons amb trastorns immunològics primaris de cèl·lules T i limfòcits NK tenen un major risc de mortalitat per CMVc.

Les alteracions de laboratori associades amb CMVc simptomàtic inclouen

- Augment de les transaminases hepàtiques (50-83%)



- Trombocitopènia (48-77%)
- Anèmia (11-30%)
- Augment bilirubina sèrica directa i indirecta (36-69%)

Altres troballes menys freqüents inclouen anèmia hemolítica, leucopènia, neutropènia, limfopènia, limfocitosi, trombocitosi o reacció leucemoide. En els nounats que se sotmeten a punció lumbar, les proteïnes al líquid cefalorraquidi poden estar elevades (46%).

Les alteracions en la neuroimatge detectades per ecografia, tomografia computada (TC) o ressonància magnètica (RM) es detecten en el 70% dels nadons amb infecció CMVc simptomàtica. Les anomalies del SNC especialment la microcefàlia, les calcificacions intracranials i les anomalies migratòries, es correlacionen amb un mal resultat del neurodesenvolupament a llarg termini.

Les alteracions en el SNC inclouen:

- Calcificacions intracranials, generalment periventriculars (34-70%)
- Vasculopatia lenticuloestriada (27- 68%)
- Malaltia de la substància blanca (22-57%)
- Ventriculomegàlia (10-53%)
- Anormalitats migratòries, incloses la polimicrogíria focal, la paquigíria i la lisencefàlia (10-38%)
- Leucomalacia periventricular i anomalies quístiques (11%)
- Les troballes addicionals que s'han informat inclouen septacions i adherències ventriculars, atròfia cerebral, disgènesi del cos callós i hipoplàsia cerebel·losa.

Neurofenotip primari per CMVc. Alguns nadons presenten troballes principalment neurològiques sense manifestacions extraneurològiques típiques, com la icterícia, les petèquies o l'hepatosplenomegàlia. A mesura que creixen, desenvolupen microcefàlia i manifestacions neurològiques més significatives com retard global del desenvolupament, to anormal, convulsions i trastorn de la conducta. També s'ha descrit una presentació similar a una leucodistròfia genètica amb polimicrogíria i/o displàsia cortical.

Síndrome hemofagocítica. És la síndrome d'hiperactivació immune més freqüent en prematurs, però que pot afectar pacients de qualsevol edat. els pacients estan greument malalts amb afectació multiorgànica; Les troballes clíniques i de laboratori habituals inclouen febre, hepatosplenomegàlia, erupció cutània, limfadenopaties, símptomes neurològics, citopènies, ferritina sèrica elevada, fibrinogen baix i anomalies



en les proves de funció hepàtica. El diagnòstic d'HLH es basa en criteris clínics compatibles i amb marcadors inflamatoris i immunològics.

Criteris diagnòstics (HLH-2004)

- Febre $\geq 38,5$ °C
- Esplenomegàlia
- Citopènies en ≥ 2 llinatges sanguinis
- Hipertrigliceridèmia i/o hipofibrinogenèmia
- Hemofagocitosi a la medul·la òssia, la melsa, els ganglis limfàtics o el fetge
- Ferritina > 500 ng/ml (normalment considerablement més alta)
- Activitat baixa o absent de cèl·lules NK
- SCD25 elevat
- CXCL9 elevat

Tractament. El tractament específic inclou el tractament del CMV juntament amb immunomoduladors, principalment dexametasona sola o combinada amb altres agents immunomoduladors segons el defecte immunològic associat. Dosis de dexametasona: 10 mg/m² al dia per 2 setmanes, 5 mg/m² per 2 setmanes, 2,5 mg/m² per 2 setmanes i finalment 1,25 mg/m² per 2 setmanes, es pot associar a IGIV 500 mg/Kg/dia per 5 dies.

Complicacions tardanes.

La pèrdua auditiva és, amb diferència, la seqüela tardana més freqüent observada i produeix fins al 25% dels casos. També es poden produir problemes vestibulars i d'equilibri, amb o sense SNHL associada. Alguns estudis han identificat retards neurocognitius i del llenguatge en nens amb CMVc asimptomàtic (12).

CLASSIFICACIÓ DE LA GRAVETAT DE LA INFECCIÓ CMVc

Els nadons amb CMVc es classifiquen segons la presència o absència de símptomes en el moment del naixement i en funció de la gravetat dels símptomes que presenten (10.11):



CMVc. Es refereix a aquell nadó en el què es detecta CMV en orina, saliva, sang o LCR en les 3 primeres setmanes de vida i també s'inclouen aquells casos amb diagnòstic posterior però a partir de l'anàlisi de la sang seca de la prova de detecció precoç.

CMVc simptomàtic. Nadó que presenta infecció per CMV demostrada per cultiu i/o PCR i 1 o més alteracions compatibles amb CMVc a l'exploració física o a les proves complementàries realitzades.

- **CMVc simptomàtic lleu.** Nadó amb fins a 2 troballes clíniques no neurològiques com petèquies, hepatomegàlia o esplenomegàlia lleu, alteracions hematològiques/bioquímiques transitòries (trombocitopènia, anèmia, leucopènia, hipertransaminèmia amb títol de transaminases > a 5 vegades els valors normals o hiperbilirrubinèmia) o retard de creixement intrauterí (RCIU) sense microcefàlia.
- **CMVc simptomàtic greu.** Nadó amb afectació del sistema nerviós central (SNC) (hipoacúsia neurosensorial, afectació oftalmològica, neurològica o de neuroimatge compatible amb CMVc), malaltia amb afectació orgànica greu (inclou insuficiència hepàtica i marcada hepatosplenomegàlia). L'afectació neurològica inclou: calcificacions, ventriculomegàlia moderada-greu, quists periventriculars, alteracions de la substància blanca, hipoplàsia del cerebel, displàsia de l'hipocamp, alteracions de la migració neuronal entre d'altres, també afectació auditiva i de la retina.
- **CMVc simptomàtic moderat.** Nadons que no compleixen els criteris recollits als dos grups anteriors. Per exemple, alteracions analítiques persistents (més de dues setmanes), o més de dues manifestacions lleus.

INDICACIONS DE CRIBRATGE NEONATAL PER CMVc

S'ha de realitzar cribratge de CMV congènit en els següents casos (13):

1. Nounats amb signes i símptomes compatibles amb la malaltia congènita per CMV: microcefàlia, petits per a l'edat gestacional (SGA), trombocitopènia, hepatosplenomegàlia, icterícia patològica o hiperbilirrubinèmia directa al néixer. El rendiment de les proves de detecció de CMV és més elevat quan hi ha múltiples troballes clíniques suggestives.
2. Nounats amb neuroimatge anòmala compatible amb CMV quan les troballes no s'expliquen per altres causes.



3. Nounats que tenen una pèrdua auditiva neurosensorial documentada tinguin o no altres símptomes de CMVc.
4. Nounats nascuts de mares amb infecció per CMV coneguda o sospitosa durant l'embaràs o amb troballes fetals anormals que suggereixen una infecció per CMV intraúter.
5. Nounats immunodeprimits i fills de mare amb infecció VIH.
6. Nadons prematurs de < 34 setmanes de gestació.

DIAGNÒSTIC EN EL NADÓ

El diagnòstic microbiològic de la infecció congènita per CMV s'aconsegueix mitjançant l'aïllament del CMV en el cultiu o amb la detecció molecular del CMV a partir de mostres d'orina o saliva recollides durant les 3 primeres setmanes de vida.

Es preferible una mostra d'orina a les mostres de saliva per a les proves de CMV. Tot i que la saliva sembla més fàcil de recollir, els falsos negatius i els falsos positius són més freqüents amb mostres de saliva en comparació amb l'orina (14). Els falsos negatius són deguts a que les mostres de saliva són més susceptibles d'errors de mostreig. De vegades es poden produir falsos positius en nadons amb mares infectades per CMV a causa de la contaminació de la mostra de saliva amb llet materna retinguda a la boca del nadó. Quan això passa, el nivell quantitatiu d'ADN de CMV sol ser més baix que en els nounats amb infecció real.

El cultiu viral, el cultiu en Shell-Vial o cultiu-centrifugació i la reacció en cadena de la polimerasa (PCR) són les tècniques preferides pel diagnòstic dels nounats amb sospita de CMVc. La PCR és més sensible en comparació amb el cultiu, més ràpida i proporciona resultats quantitatius encara que el valor predictiu positiu no és del 100%. La majoria dels nounats amb CMVc tenen nivells alts d'ADN de CMV a l'orina i la saliva. Si es detecta una càrrega vírica baixa en la PCR de CMV, els resultats s'han de confirmar mitjançant un cultiu o una 2^a prova de PCR. No es recomana fer proves de sang per a CMV com a prova de primera línia perquè no tots els nadons infectats presenten virèmia (8,14).

Després de les tres setmanes de vida, la detecció de CMV a l'orina o la saliva no indica necessàriament una infecció per CMV congènita sinó que també pot ser deguda a una transmissió postnatal. La infecció postnatal per CMV sol ser clínicament benigna i autolimitada i no sol precisar tractament. La infecció congènita per CMV es pot diagnosticar retrospectivament a partir de l'anàlisi per PCR de mostres de sang seca



(targetes de Guthrie) obtingudes per a les proves de detecció precoç de metabolopaties. La detecció d'ADN del CMV a la mostra de sang seca indica virèmia per CMV i confirma la infecció congènita. Aquesta mostra pot recuperar-se del Institut de bioquímica clínica de Barcelona (IBCB) amb el permís dels pares per escrit. La PCR positiva per CMV en una mostra de sang seca confirma el diagnòstic de CMVc però un resultat negatiu no exclou la infecció per CMV. Les mostres de sang seca en targetes de Guthrie es conserven al IBCB durant 5 anys (8).

Infecció congènita per CMV confirmada. Aïllament o detecció molecular de CMV a partir de mostres biològiques recollides durant les tres primeres setmanes de vida. Les mostres de sang seca són mostres que s'obtenen entre el 2 i 5 dia de vida per tant un resultat positiu confirmaria el diagnòstic de CMVc.

Possible infecció congènita per CMV. Es possible que no es pugui confirmar el diagnòstic d'infecció congènita per CMV si la prova es realitza després de les tres primeres setmanes de vida (a causa de la possibilitat d'adquisició postnatal). Les proves de sang seca del nounat poden ser útils si estan disponibles, però els resultats negatius no exclouen la infecció congènita per CMV. Es pot fer un diagnòstic de presumpció de infecció congènita per CMV si es compleixen tots els criteris següents:

- Un o més signes o símptomes de CMV congènit
- S'han exclòs altres condicions que causen aquestes anomalies
- El CMV es detecta en mostres d'orina o de saliva a la sang després de les tres primeres setmanes de vida

Nadons no infectats. Els nadons en els quals no es detecta CMV a l'orina durant el període neonatal no tenen CMVc. A causa de l'alta especificitat d'aquestes proves un resultat negatiu exclou el diagnòstic d'infecció congènita. Davant d'una alta sospita de CMV es recomana fer almenys dues proves per excloure el diagnòstic. La infecció congènita per CMV també es pot excloure més enllà del període del nounat si la prova d'anticossos IgG contra CMV és negativa (8).



ESTUDI D'EXTENSIÓ DE LA CMVc

Als pacients afectes de CMVc se'ls ha d'avaluar mitjançant les exploracions complementàries adients en busca de les manifestacions clíniques associades al CMVc.

Tipus d'avaluació	Comentaris
Avaluació pediàtrica	Inclusa una història completa i examen físic amb antropometria
Laboratori	Aïllament viral o detecció de CMV per PCR a orina/saliva/sang Recompte sanguini complet Transaminases hepàtiques inclosa bilirubina Coagulació Urea i creatinina sèrica Càrrega viral plasmàtica CMV LCR (cèl·lules, proteïnes, glucosa i PCR-CMV) si alteracions SNC
ORL	PEATC, OEA, Audiometria infantil
Neuroimatge	Ecografia cranial (totes) Considerar TC o RM.
Oftalmologia	Examen fons d'ull
Neurologia	Valoració de l'estat neurològic neonatal

DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL

- **Altres infeccions congènites i neonatals.** Les troballes clàssiques de la infecció congènita simptomàtica per CMV inclouen petèquies, icterícia, hepatosplenomegàlia, petits per l'edat gestacional i microcefàlia. Aquestes troballes també es poden trobar en infeccions per toxoplasma, pel treponema causant de la sífilis o per altres virus com els de la rubèola, l'herpes simple, o el Zika.



- **Sèpsia neonatal per *Listeria monocytogenes*.**
- **Troballes neurològiques anormals.** Una varietat de trastorns genètics i metabòlics, i també l'exposició intraúter a drogues i toxines (alcohol, cocaïna, isotretinoïna), mostren similituds neurològiques a la infecció congènita per CMV. La presència i el patró de calcificacions en la TC cerebral poden ser útils per diferenciar entre la infecció per CMV i altres causes de malaltia neurològica. Les calcificacions intracranials, especialment en la distribució periventricular, són una troballa freqüent en nounats infectats per CMV. Es poden utilitzar proves addicionals per excloure altres causes de malalties neurològiques en nounats, com son:
 - Esclerosi tuberosa
 - Síndrome de Sturge-Weber
 - Galactosèmia
 - Deficiències del cicle de la urea
 - Acidèmies orgàniques
 - Trastorns d'emmagatzematge lisosomal
 - Trastorns peroxisòmics (Síndrome de Zellweger, Malaltia infantil de Refsum, adrenoleucodistròfia)
 - Altres leucodistròfies hereditàries (Leucodistròfia metacromàtica i Malaltia d'Alexander)
 - Exposició intraúter a drogues i toxines (alcohol, cocaïna, isotretinoïna)
- **Hepatitis i hiperbilirrubinèmia.** La afectació hepàtica que es troba en la CMVc pot presentar-se en altres entitats patològiques. El curs clínic i les proves virològiques adequades distingeixen el CMVc d'altres causes. Els nadons amb CMV congènit i disfunció hepàtica persistent o hiperbilirrubinèmia conjugada persistent s'han d'avaluar per atrèsia biliar o deficiència d'alfa-1 antitripsina, ja que el CMV pot coexistir amb altres trastorns de la funció hepàtica. Les diferents entitats amb afectació hepàtica inclou:
 - Altres causes d'hepatitis viral: hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, virus d'Epstein-Barr, virus de l'herpes simple, enterovirus, adenovirus.
 - Hepatitis hipòxico-isquèmica
 - Trombosi
 - Malaltia hemolítica
 - Atrèsia biliar
 - Trastorns metabòlics i genètics amb afectació hepàtica



TRACTAMENT

Els fàrmacs amb indicació per al tractament de la infecció congènita per a CMVc són el Ganciclovir, d'administració parenteral, i el seu precursor Valganciclovir, d'administració oral.

L'objectiu del tractament és aconseguir la supressió de la càrrega viral plasmàtica i la negativització del CMV. Aquests medicaments s'han avaluat en assaigs clínics multicèntrics en nadons amb CMVc simptomàtics i han demostrat un benefici quan s'inicia el tractament durant el primer mes de vida. Els antivirals Foscarnet i Cidofovir es reserven per a casos d'infecció refractària per CMV, resistència al Ganciclovir, toxicitat per Ganciclovir i coinfecció amb altres virus com herpes virus i adenovirus (16,17).

A causa de la toxicitat dels antivirals front CMV, el seu ús en nadons amb CMVc s'han de contrapesar els riscos possibles (neutropènia, disgènesi gonadal i carcinogenicitat) amb els beneficis potencials.

A qui tractar

La decisió de tractar un nadó infectat amb teràpia antiviral es basa en la presència de símptomes i de l'estat immunològic del nadó.

1. Infecció simptomàtica. Recomanem tractament antiviral per a nadons amb infecció congènita simptomàtica moderada-greu (≥ 2 signes clínics), en els que presenten afectació del SNC o pèrdua auditiva. En els nadons amb infecció congènita simptomàtica per CMV, s'ha demostrat que el tractament amb Ganciclovir i/o Valganciclovir durant 6 mesos millora els resultats auditius i de neurodesenvolupament a llarg termini. S'ha demostrat que el tractament antivíric millora el neurodesenvolupament, protegeix de la progressió de la pèrdua auditiva, millora el creixement del perímetre cranial i augmenta les puntuacions de llenguatge i comunicació.
2. Immunodeficiència primària. El tractament antiviral també està indicat en els nadons amb IDP, independentment de la gravetat de la infecció.

Presentacions disponibles de cada fàrmac i circuit de prescripció-preparació-dispensació de Ganciclovir, Foscarnet y Cidofovir.

Valganciclovir: Valcyte^R 50 mg/ml pols per solució oral. Medicament hospitalari de dispensació ambulatoria.



Foscarnet: la presentació comercial es un vial amb 24 mg/ml solució per perfusió, 250 ml (dosis total per vial 6.000 mg). Al Servei de Farmàcia es fracciona en les següents presentacions:

- Forcarnet 24 mg/ml 125 ml (3.000 mg)
- Forcarnet 24 mg/ml 62,5 ml (1.500 mg)

Cidofovir: es prepara de forma centralitzada al Servei de Farmàcia la dosi exacta per cada pacient.

Ganciclovir: es prepara de forma centralitzada al Servei de Farmàcia amb les següents presentacions (en xeringa):

- Ganciclovir 20 mg/20 ml: s'utilitzarà aquesta presentació per dosis ≤ 17 mg (et pot administrar la dosi i queda un volum suficient per purgar l'equip).
- Ganciclovir 50 mg/20 ml: s'utilitzarà aquesta presentació per dosis en el rang 18-40 mg (et pot administrar la dosi i queda un volum suficient per purgar l'equip).

Si un pacient hagués de començar tractament en un horari en el que no es pugui preparar la presentació adient es dispensaria la presentació de ganciclovir 100 mg que tenim en estoc per poder començar un tractament de forma urgent.

Tractament farmacològic

Fàrmac	Ganciclovir	Valganciclovir	Foscarnet	Cidofovir
Dosi	6 mg/Kg/12 h	16 mg/Kg/12 h	Inducció: 60 mg/kg/8h, 2-3 setmanes Manteniment: 90 mg/kg/24h, 2-3 setmanes	Inducció: 5 mg/Kg/7 dies->2 setmanes Manteniment: 5 mg/Kg/14 dies->4 setmanes
Nom comercial	Cymevene ^R	Valcyte ^R 50 mg/ml	Foscavir ^R	Mar-Cidofovir ^R
Via Administració	Endovenosa	Oral	Endovenosa	Endovenosa*
Durada tractament	6 mesos	6 mesos	No clarament establert	No clarament establert
Toxicitat	Neutropènia, toxicitat hepàtica i renal, trombopènia, febre, reaccions cutànies	Neutropènia, toxicitat hepàtica i renal, trombopènia, febre, reaccions cutànies, vòmits, diarrea	Insuficiència renal, alteracions gastrointestinals, anèmia, alteracions iòniques	Neutropènia i nefrotoxicitat



* Per reduir els efectes adversos renals i metabòlics, s'ha d'administrar Cidofovir amb probenecid una hora abans i a les 3 i 6 hores post administració de Cidofovir. A més, s'ha d'administrar un bol de líquid IV una hora abans i una hora després de la infusió de Cidofovir. La quantitat de líquid administrada dependrà de la capacitat del nadó per tolerar el bol de líquid.

Tractament antiviral d'elecció en funció de l'estat i malaltia CMV

	Ganciclovir	Valganciclovir
Simptomatologia condicionada per Infecció per CMV	Afectació Greu: Sèpsia viral Pneumonitis Miocarditis Hepatitis greu Enterocolitis Trombocitopènia greu i refractària Retinitis amb risc de ceguesa	Afectació Menys Greu: Microcefàlia, calcificacions intracranials sense convulsions ni encefalopatia Icterícia o hepatosplenomegàlia sense hepatitis greu o trombocitopènia Pèrdua auditiva aïllada Afectació Greu: Els nadons amb 1 o més de les condicions que s'enumeren a la columna anterior poden ser candidats a Valganciclovir oral si compleixen tots els criteris de malaltia general que s'indiquen a continuació.
Condició Mèdica General	Malalt greu que requereix atenció a la UCIN amb necessitat de VMI, VMNI o oxigen suplementari, o incapaç de tolerar l'alimentació oral per malabsorció	Estat general conservat. Sense necessitat de suport respiratori, hemodinàmic i capaç de tolerar l'alimentació oral
Estat Immunitari	Immunodeficiència	Immunocompetència

SEGUIMENT DE TOXICITAT ANTIVIRAL DURANT EL TRACTAMENT

Els efectes adversos dels nadons en tractament amb Ganciclovir o Valganciclovir s'han de monitoritzar amb:

- Hemograma complet i recompte.
- Proves de funció hepàtica (AST, ALT, BT i BD)
- Proves de funció renal (BUN i creatinina)

Setmanalment durant les primeres 4 setmanes, cada 15 dies fins els 3 mesos i posteriorment mensualment fins a finalitzar el tractament.

Els efectes adversos associats al tractament amb Ganciclovir i Valganciclovir inclouen:

- Neutropènia. Sols aparèixer als 15 dies de tractament i es produeix entre el 25 i el 60% dels nounats tractats amb Ganciclovir IV i aproximadament el 20% dels nadons tractats amb Valganciclovir oral. Si apareixen xifres de neutròfils < 500 cel/ml suspendre l'antivíric 7 dies i reiniciar-lo a la mateixa dosi després de la



recuperació de neutròfils > 1000 cel/ml. No es recomana utilitzar dosi més baixa de Ganciclovir ja que afavoreix l'aparició de resistències. També es pot optar per a mantenir el tractament i afegir G-CSF 5 ug/Kg (Neupogen^R) si els valors de neutròfils són < 500 /ml.

Si els neutròfils són < 500 cel/ml en 2 dies consecutius, suspendrem la teràpia antiviral i investiguem altres causes de neutropènia, i es controlen el recompte 2 cops a la setmana fins que siguin > 1000 /ml reiniciant la teràpia antiviral a la dosi indicada.

Si els neutròfils no es recuperen ràpidament després de la interrupció de la teràpia, es pot justificar l'administració d'un agent antiviral alternatiu com Foscarnet, especialment si el nadó presenta símptomes greus d'infecció per CMV.

En alguns nadons amb CMVc tenen una neutropènia resultat de la infecció. En aquests casos es pot iniciar tractament amb G-CSF 5-10 ug/Kg i el tractament antiviral.

- Trombocitopènia. Les plaquetes < 50.000 cèl·lules/ml apareixen en el 6% durant la teràpia amb Ganciclovir. Però habitualment els nadons amb CMVc solen tenir plaquetopènia i la contribució del Ganciclovir a la trombocitopènia no està clara. L'empitjorament de la trombocitopènia durant la teràpia antiviral mentre els nivells de virèmia són disminuint pot suggerir una trombocitopènia induïda pel fàrmac o un efecte de segrest esplènic si el nadó té esplenomegàlia.
- Hepatitis. S'ha observat hepatotoxicitat en nadons que reben Ganciclovir, a dosis superiors a 6 mg/kg/12 h. Les elevacions lleus de les transaminases (< 100 unitats int./L) són freqüents, especialment en nadons que reben Valganciclovir, perquè el metabolisme hepàtic és necessari per escindir l'èster de valina del compost. En general, aquestes elevacions lleus no requereixen fer cap acció sobre l'administració del fàrmac. El Ganciclovir i el Valganciclovir s'han de suspendre si les transaminases augmenten a > 250 UI/L. Si això passa s'han de monitoritzar els enzims hepàtics setmanalment i, quan disminueixen, es pot reiniciar la teràpia antiviral.

Si els nivells de transaminases tornen a augmentar, s'ha d'aturar el Ganciclovir i en els nadons amb malaltia lleu per CMV es poden controlar sense tractament antiviral.

Els nadons amb infecció greu s'ha de iniciar un tractament amb Foscarnet.



- Nefrotoxicitat. Apareix augment de creatinina en <1% dels nounats tractats amb Ganciclovir i Valganciclovir i en aquests casos les dosis dels antivírics s'ha d'ajustar en cas d'insuficiència renal.
- Associats a l'administració del fàrmac endovenós. Les complicacions relacionades amb el catèter IV durant el tractament són freqüents. L'extravasació de la solució de Ganciclovir IV pot produir reaccions locals i úlceres. Per tant, es recomana que el Ganciclovir s'administra a través d'un catèter venós central quan sigui possible. Si es preveu un tractament breu (<2 setmanes), es pot utilitzar un catèter perifèric però s'ha de controlar durant la infusió . Si s'observen signes d'extravasació, s'ha d'interrompre la infusió i buscar un altre accés IV. Si es preveu la teràpia amb ganciclovir durant ≥ 2 setmanes es recomana la col·locació d'un catèter central. La infecció associada al catèter és un risc en els nadons que reben teràpia amb ganciclovir, especialment en nadons amb immunodeficiència primària o neutropènia induïda per ganciclovir. Fins un 67% desenvolupen infeccions per catèter.

AÏLLAMENT

A nivell hospitalari s'han d'emprar les mesures d'higiene estàndard. El virus s'inactiva amb el sabó i solucions hidro-alcohòliques, amb una correcta higiene de les mans és una mesura suficient per evitar la transmissió.

La lactància materna no està contraindicada.

Posteriorment a l'alta, el nen amb CMVc pot realitzar una vida normal i únicament les dones embarassades que tenen contacte amb el nen han d'extremar les mesures d'higiene.

CIRCUMSTÀNCIES ESPECIALS

Coriorretinitis. Es precisa tractament amb Ganciclovir IV i control les lesions de la retina setmanalment. Per als nadons amb coriorretinitis greu per CMV que amenaça la visió, és possible que es requereixi teràpia antiviral intravítrea. En aquests casos s'han utilitzat Ganciclovir i Foscarnet.



Coinfecció amb altres virus. Els nadons amb malaltia congènita per CMV que estan coinfectats amb el virus de l'herpes simple resistent a l'aciclovir poden ser tractats amb Foscarnet. En nadons coinfectats amb adenovirus, està indicat el tractament amb Cidofovir.

EVOLUCIÓ

En estudis de seguiment, realitzats abans del tractament del CMV congènit simptomàtic, inclouen seqüeles com:

- Pèrdua auditiva (del 50 al 58%)
- Discapacitat intel·lectual (quocient intel·lectual <70; 47 a 55%)
- Microcefàlia (37%)
- Estrabisme (del 25 al 30%)
- Malaltia dental (27%)
- Convulsions (23%)
- Discapacitat visual cortical (del 14 al 22%)
- Coriorretinitis (20%)
- Paràlisi cerebral (del 13 al 27%)

En nadons simptomàtics, el tractament amb medicaments antivirals en la primera infància sembla reduir les seqüeles a llarg termini, especialment la pèrdua auditiva.

Dels nadons amb infecció asimptomàtica el 14% desenvolupen discapacitat (7% deteriorament lleu, un 4% deteriorar moderat i el 3% discapacitat greu).

La discapacitat greu es més probable en nadons amb microcefàlia, coriorretinitis i alteracions en la neuroimatge. L'absència d'aquests factors prediu un resultat cognitiu normal per a la majoria dels nadons.

La presència de petèquies i la restricció del creixement intrauterí en el nounat són predictius de hipoacúsia encara que el dèficit auditiu és més probable en nadons amb afectació del SNC.

Una virèmia indetectable durant el període neonatal s'associa amb un baix risc de dèficit auditiu.

SEGUIMENT DEL NADÓ AMB CMVc

Es precisa un seguiment multidisciplinari en aquests nadons, especialment quan es tracta de nadons amb simptomatologia moderada o greu.



1. OTORRINOLARINGOLOGIA. La hipoacúsia pot aparèixer postnatalment i ser progressiva, per la qual cosa s'han de realitzar controls fins al final de l'edat escolar (7 anys). Es realitzarà control de PEATC i OEA al naixement, 3, 6, 9 mesos i 12 mesos. Posteriorment si el pacient no té problemes neurològics que impedeixin mantenir-se assegut es realitzarà una audiometria de condicionament visual (Suzuky) als 12 mesos, una audiometria condicionada pel joc cada 6 mesos fins als 3 anys i posteriorment es realitzarà una audiometria convencional anual fins als 9 anys. Els infants amb hipoacúsia unilateral o bilateral lleu o moderada s'han de tractar amb audiòfons i rehabilitació auditiva. En cas d'hipoacúsia neurosensorial greu o profunda bilateral o hipoacúsia profunda en una oïda i moderada o greu en l'altre s'ha de valorar la possibilitat d'un implant coclear, excepte en els casos amb retard psicomotor greu.

2.- OFTALMOLOGIA. S'ha de realitzar una exploració oftalmològica amb fons d'ull al naixement, si és normal es repetirà als 3 mesos i si no es detecta patologia podrà donar-se d'alta. En el cas que el fons d'ull sigui patològic el seguiment i control de la malaltia s'individualitzarà segons oftalmologia pediàtrica.

3.- NEUROLOGIA. És fonamental un seguiment neurològic per detectar precoçment les alteracions del neurodesenvolupament. Si el pacient té alteracions en la neuroimatge o presenta símptomes neurològics al naixement o durant el seguiment es derivarà a atenció precoç i a medicina física i rehabilitació hospitalària.

4.- REHABILITACIÓ. En els nens amb microcefàlia, clínica neurològica o alteracions estructurals cerebrals és fonamental un tractament rehabilitador precoç.

5.- INFECTOLOGIA. S'ha de controlar el pacient als 1, 3, 6, 9, 12 mesos de vida i posteriorment cada 6 mesos fins als 2 anys i posteriorment amb cadència anual fins els 7 anys. En cada visita és necessari realitzar una exploració física i neurològica minuciosa, mesurar la somatometria incloent perímetre cefàlic, valorar el desenvolupament psicomotor i controlar les visites a altres especialistes especialment ORL i Oftalmologia. Si el pacient rep tractament són necessaris controls analítics (hemograma i bioquímica amb ionograma, funció renal i hepàtica) inicialment a la setmana d'iniciar el tractament, posteriorment cada 2 setmanes i si es manté normal de forma mensual fins al final del tractament. No cal mesurar la virèmia durant el tractament, a excepció dels casos amb mala evolució clínica.

6. ODONTOLOGIA. El CMV congènit s'associa amb hipoplàsia i hipocalcificació de l'esmalt dental, que afecta principalment la dentició primària. Les dents afectades són susceptibles de lesions mecàniques per traumatismes menors i les càries es



produeixen amb major freqüència. Les visites dentals anuals es recomanen d'entrada en d'aquests nens.

CONTROVERSIES EN LES RECOMANACIONS DESPRÉS DE CONFIRMAR UN DIAGNÒSTIC DE CMVc

1. La ressonància magnètica és la modalitat de neuroimatge preferida i s'ha de realitzar en nadons amb troballes neurosonogràfiques o anomalies clíniques. Només una minoria diu de fer una RM a tots els nadons infectats per CMV encara que estiguin asimptomàtics al·legant que la RM pot donar informació addicional a la neurosonografia, però no hi ha evidència que la RM aporti informació pronòstica addicional a la neurosonografia.
2. La quantificació per PCR del CMV s'ha de realitzar a la sang a l'inici. Diversos estudis han demostrat que l'absència de virèmia del CMV s'associa amb millors resultats a llarg termini. No obstant això, la virèmia en sang no s'hauria d'utilitzar per descartar la infecció per CMV perquè, paradoxalment, l'absència de CMV a la sang s'ha descrit fins i tot en nadons amb malaltia greu de CMVc.
3. Examen del LCR. No hi ha evidència actual que recolzi l'examen del LCR com a part del treball diagnòstic de rutina. Alguns estudis suggereixen que la PCR-CMV a LCR, i els biomarcadors elevats com la β 2-microglobulina suggereixen un pronòstic dolent però d'altres no han mostrat cap valor pronòstic addicional. Malgrat aquesta manca d'evidència, hi havia una opinió majoritària que la punció lumbar no s'hauria de realitzar de manera rutinària en nadons amb infecció per CMVc asimptomàtica.



ANNEX 1: ALGORITME DIAGNÒSTIC I TERAPÈUTIC DE CMVC

A qui hem de realitzar PCR-CMV a orina?

- Nounats amb clínica compatibles amb CMVc
- Nounats amb alteracions en la neuroimatge
- Nounats amb pèrdua auditiva neurosensorial
- Nounats amb mares amb infecció gestacional per CMV coneguda o sospitada
- Nounats immunodeprimits i fills de mare amb infecció VIH.
- Nadons amb edat gestacional < 34 setmanes

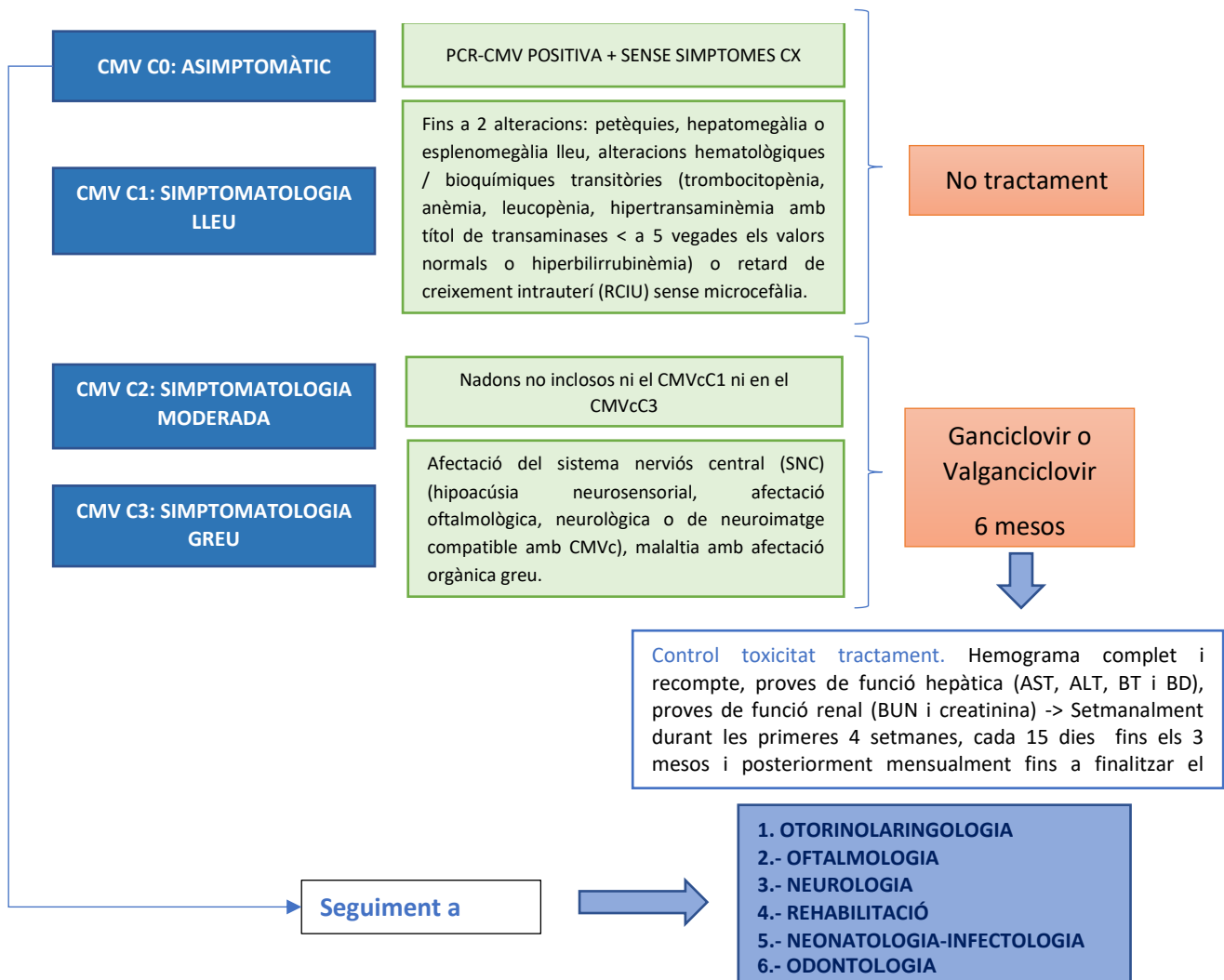
Estudi d'extensió

Avaluació pediàtrica	Inclou una història completa i examen físic amb antropometria
Laboratori	Aïllament viral o detecció de CMV per PCR a orina/saliva/sang Recompte sanguini complet Transaminases hepàtiques inclosa bilirubina Coagulació Urea i creatinina sèrica Càrrega viral plasmàtica CMV LCR (cèl·lules, proteïnes, glucosa i PCR-CMV) si alteracions SNC
ORL	PEAT
Neuroimatge	Ecografia cranial (totes) Considerar TC o RM.
Oftalmologia	Examen fons d'ull
Neurologia	Valoració de l'estat neurològic neonatal

GRU P

CLÍNICA

TRACTAMENT





BIBLIOGRAFIA

1. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 86-102.
2. G.J. Demmler-Harrison. Congenital cytomegalovirus infection: clinical features and diagnosis. Uptodate, last up date: Nov 2022.
3. Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, et al. Prevention of primary cytomegalovirus infection in pregnancy. *EBioMedicine* 2015;2: 1205-10.
4. Harrison GJ. Cytomegalovirus. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 7th ed, Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, et al (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2014. p.1969.
5. Ornoy A, Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reprod Toxicol* 2006; 21:399.
6. Leruez-Ville M, Sellier Y, Salomon LJ, Stirnemann JJ, Jacquemard F, Ville Y. Prediction of fetal infection in cases with cytomegalovirus immunoglobulin M in the first trimester of pregnancy: a retrospective cohort. *Clin Infect Dis*. 2013;56(10):1428-35. doi:10.1093/cid/cit059.
7. Lazzarotto T, Guerra B, Gabrielli L, Lanari M, Landini MP. Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1285–93.
8. G.J. Demmler-Harrison. Congenital cytomegalovirus infection: management and outcome. Uptodate, last up date: Nov 2022.
9. 7. Dreher AM, Arora N, Fowler KB, et al. Spectrum of disease and outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 2014;164(4):855-9.
10. Britt W. Cytomegalovirus. In: Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 8th ed, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, Remington JS, Klein JO (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2016. p.724.
11. Carmona AS, Kakkar F, Gantt S. Perinatal Cytomegalovirus Infection. *Curr Treat Options Pediatr*. 2022;8(4):395-411. doi:10.1007/s40746-022-00261-y.
12. Hanshaw JB, Scheiner AP, Moxley AW, Gaev L, Abel V, Scheiner B. School failure and deafness after "silent" congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 1976;295(9):468-70. doi:10.1056/NEJM197608262950902.
13. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, et al. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(12):1205-13. doi:10.1097/INF.0000000000001763.
14. Exler S, Daiminger A, Grothe M, Schalasta G, Enders G, Enders M. Primary cytomegalovirus (CMV) infection in pregnancy: Diagnostic value of CMV PCR in saliva compared to urine at birth. *J Clin Virol*. 2019;117:33-6. doi:10.1016/j.jcv.2019.05.015.



15. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, Daly K, Doutré S, Gibson L, Giles ML, Greenlee J, Hamilton ST, Harrison GJ, Hui L, Jones CA, Palasanthiran P, Schleiss MR, Shand AW, van Zuylen WJ. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2017 Jun;17(6):e177-e188. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3. Epub 2017 Mar 11. PMID: 28291720.
16. Chiopris G, Veronese P, Cusenza F, Procaccianti M, Perrone S, Daccò V, Colombo C, Esposito S. Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Diagnosis and Treatment. *Microorganisms.* 2020 Oct 1;8(10):1516. doi: 10.3390/microorganisms8101516. PMID: 33019752; PMCID: PMC7599523.
17. Gantt S, Brophy J, Dunn J, et al. AMMI Canada: Response to FAQs about the management of children with congenital cytomegalovirus infection in Canada. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can.* 2019;4(4):208-14. Published 2019 Nov 29. doi:10.3138/jammi.2019-08-21