



Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino - SDB
U.O.C. Clinica Ginecologica e Ostetrica
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni B. Nardelli

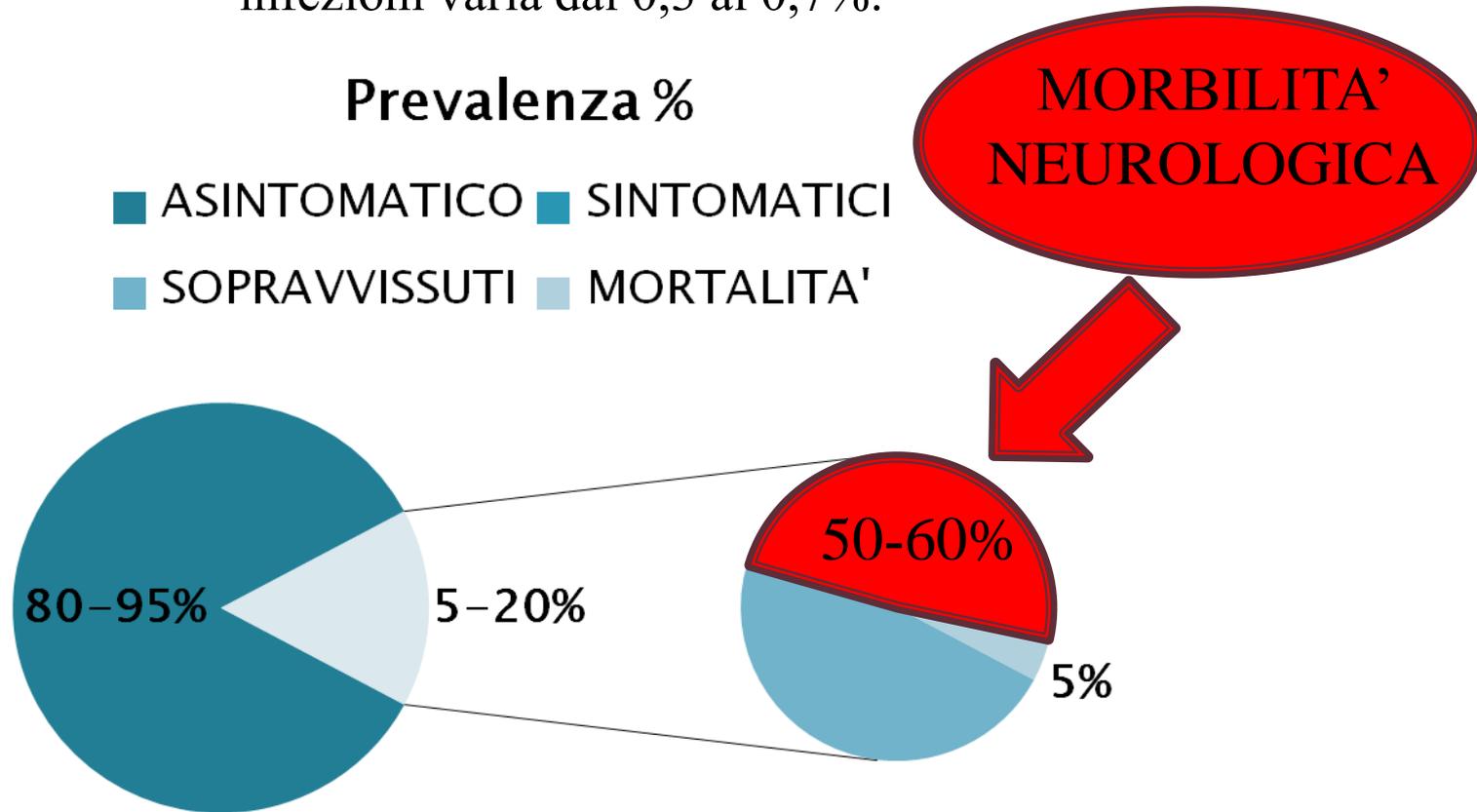
MIOCARDIOPERICARDITE FETALE IN INFEZIONE DA CMV: CASE REPORT

Dott.ssa Mirvana Gjergji

“Il CMV è un’ Herpes virus DNA che causa una ampia varietà di manifestazioni cliniche. È diventata una delle più comuni infezioni che causano **malformazioni congenite**. La stima globale su nati vivi delle infezioni varia dal 0,3 al 0,7%.”

Prevalenza %

- ASINTOMATICO ■ SINTOMATICI
- SOPRAVVISSUTI ■ MORTALITA'



Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology 2016

CLASSIFICAZIONE

PRIMARIA

Siero-
conversione da
NEGATIVO a
POSITIVO in
corso di
gravidanza

NON-PRIMARIA

Anticorpi
materni
presenti
prima del
concepimento

Rischio di riattivazione
del virus latente

Reinfezione da nuovo
ceppo

Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention Zin W. NAING, Gillian M. SCOTT, Antonia SHAND, Stuart T. HAMILTON,^{1,4} Wendy J. van ZUYLEN,^{1,2} James BASHA,¹ Beverly HALL,¹ Maria E. CRAIG⁶, and William D. RAWLINSON. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology 2016

TRASMISSIONE MATERNO-FETALE

- **INFEZIONE MATERNA PRIMARIA**

Rischio di trasmissione I trimestre : 36 %
II trimestre : 40,1 %
III trimestre : 65%



- **INFEZIONE MATERNA NON PRIMARIA**

Rischio di trasmissione: 0,15-2%

TRASMISSIONE MATERNO-FETALE

➤ INFEZIONE MATERNA PRIMARIA PRECONCEZIONALE

2 mesi fino a 3 settimane prima del concepimento
Rischio di trasmissione : 5,2%

➤ INFEZIONE MATERNA PRIMARIA PERICONCEZIONALE

3 settimane prima fino a 3 settimane dopo il concepimento
Rischio di trasmissione : 16,4 %

DIAGNOSI DI INFEZIONE MATERNA

DIAGNOSI SIEROLOGICO

CMV IgG e IgM devono essere dosate nei primi due mesi

CMV IgG + IgM - ➡ pregressa infezione (avidity test richiesto in caso di dubbio clinico)

CMV IgG + IgM + ➡ infezione primaria recente ➡ CMV IgG Avidity

Screening familiare:

- marito
- figli

Low IgG Avidity Infezione primaria negli ultimi 3-4 mesi

High IgG Avidity Esclude infezione primaria negli ultimi 3 mesi

CMV IgG - IgM + ➡ infezione molto recente ➡ CMV IgG Avidity

CMV IgG - IgM - ➡ recettività per CMV ➡ Prevenzione

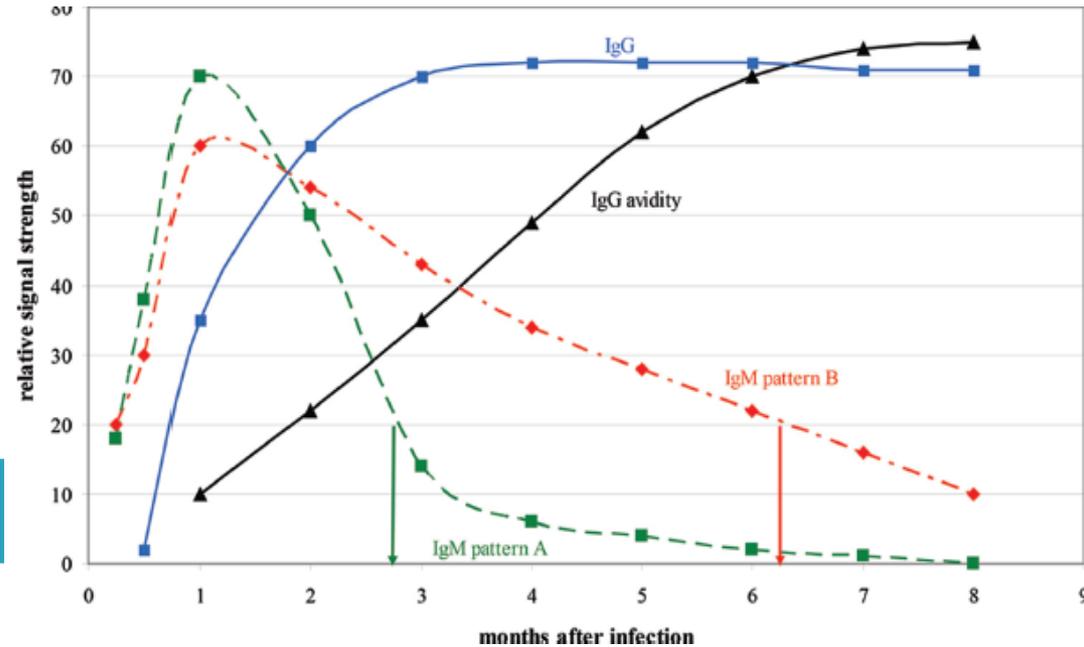
Decreto Bindi 1998 non prevede screening per CMV

DIAGNOSI DI INFEZIONE MATERNA

DIAGNOSI SIEROLOGICO :

- CMV IgM (alta sensibilità, bassa specificità)
- CMV IgG
- CMV IgG Avidity

Avidity = marker di cronicità



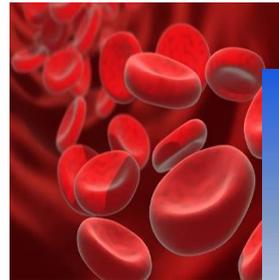
- **PRIMO TRIMESTRE:** Avidity test alto o intermedio ➡ esclude l'infezione primaria post-concezionale.
- **SECONDO E TERZO TRIMESTRE:** Avidity test alto o intermedio ➡ non esclude l'infezione primaria post-concezionale, aumenta il rischio di trasmissione.

DIAGNOSI DI INFEZIONE MATERNA

DIAGNOSI VIROLOGICA:

Ricerca del virus e/o dei suoi componenti nel sangue o nei liquidi biologici materni

- Urine
- Secrezioni cervicovaginali



La positività non è associato a maggiore rischio di trasmissione materno fetale

Nella maggior parte delle infezioni non primarie la viremia è negativa

DIAGNOSI DI INFEZIONE MATERNA

Study of Human Cytomegalovirus Replication in Body Fluids, Placental Infection, and Miscarriage During the First Trimester of Pregnancy

Xiao Chuan Yan,¹ Jian Hua Wang,^{2*} Bo Wang,² Li Li Huang,² Li Qin Zhou,³ Bo Zhu,⁴ and Yun Liang⁵

Journal of Medical Virology

© Wiley Periodicals, Inc.



Edited By: SHOU-JIANG (SJ) GAO

Impact Factor: 2.347

ISI Journal Citation Reports © Ranking

Online ISSN: 1098-9071

In conclusion, in immunocompetent first-trimester pregnant women, HCMV DNA level in blood was much lower than that in cervicovaginal secretion and urine, HCMV replication in cervicovaginal secretion could involve in its interuterine infection and vertical transmission, and high HCMV replication in cervicovaginal secretion and placental villi/deciduas might increase the risk of miscarriage.

DIAGNOSI PRE-NATALE INVASIVA

metodiche invasive AMNIOCENTESI

L'amniocentesi viene esclusivamente proposta tra la 21° e la 23° sg in donne che hanno contratto l'infezione primaria nella prima parte di gravidanza

Occorrono 6-9 settimane dopo l'infezione materna perché venga eliminato dal feto con l'urina in quantità sufficiente

➤ Il liquido amniotico è sottoposto

1. **Ricerca diretta del CMV mediante esame colturale**
(Sensibilità non molto elevata 70-80%)
2. **Quantificazione del genoma virale (PCR Real Time)**



Tracce di DNA virale

(inferiori a 500 0 1000 coppie/ml)

esclude con elevata probabilità eventuali compromissioni del neonato

Quantità elevate di virus nel liquido Amniotico ($> 10^5$ - 10^6 copie /ml)

riferibili a feti/neonati affetti da severe infezioni

**Valutare la possibilità dell'interruzione volontaria di gravidanza
in base alle leggi Italiane**



DIAGNOSI DI INFEZIONE MATERNA

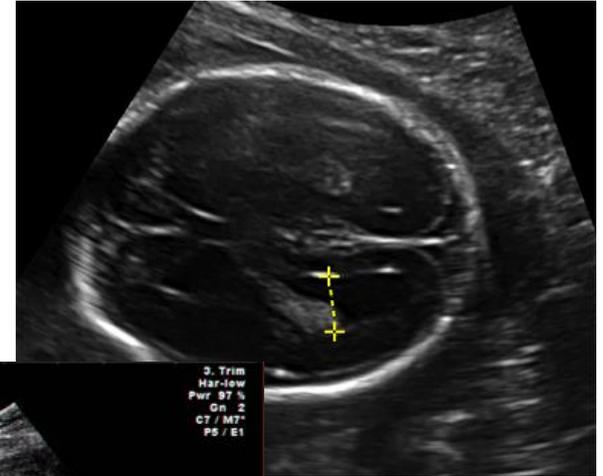
ECOGRAFIA FETALE

ANOMALIE CEREBRALI

- Ventricolomegalia
- Calcificazioni cerebrali
- Microcefalia

NON ANOMALIE CEREBRALI

- Iperecogenità intestinale
- IUGR
- Epatomegalia
- Ascite
- Cardiomegalia



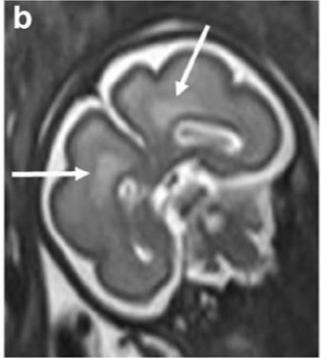
Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention

Australian and New Zealand of Obstetrics and Gynaecology 2016

DIAGNOSI DI INFEZIONE MATERNA

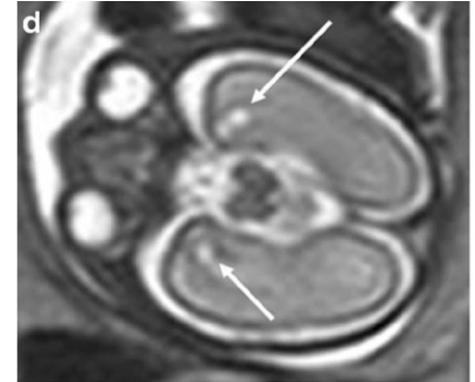
RISONANZA MAGNETICA

Grade 1 : Normal.

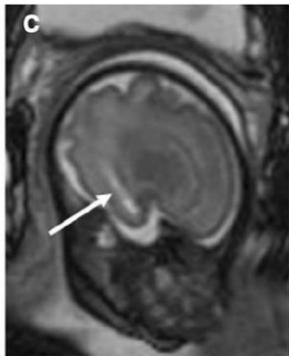


Congenital cytomegalovirus infection: contribution and best timing of prenatal MR imaging

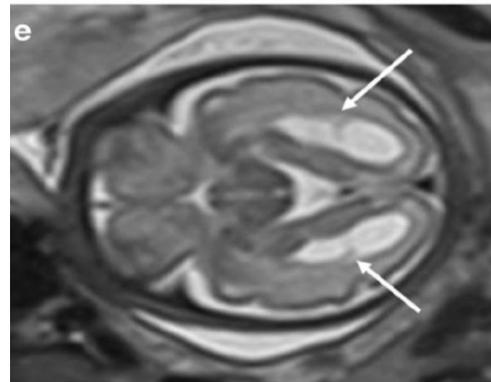
Mieke M. Cannie^{1,7} & Roland Devlieger³ & Mina Leyder⁶ & Filip Claus^{4,9} & Astrid Leus⁷ & Luc De Catte³ & Veerle Cossey⁵ & Ina Foulon⁸ & Elise Van der Valk³ & Walter Foulon⁶ & Teresa Cos² & Anja Bernaert¹⁰ & Raymond Oyen⁴ & Jacques C. Jani². December 2015.



Grade 2 : Isolated frontal/parieto-occipital hyperintensity.

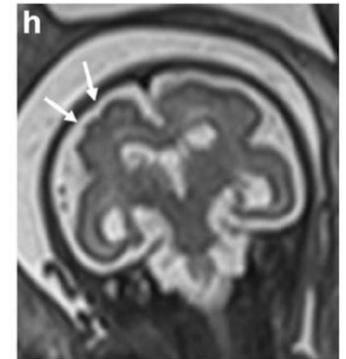


Grade 3 :
Temporal
periventricular
hyperintensity.



Grade 4 : Intraventricular septa.

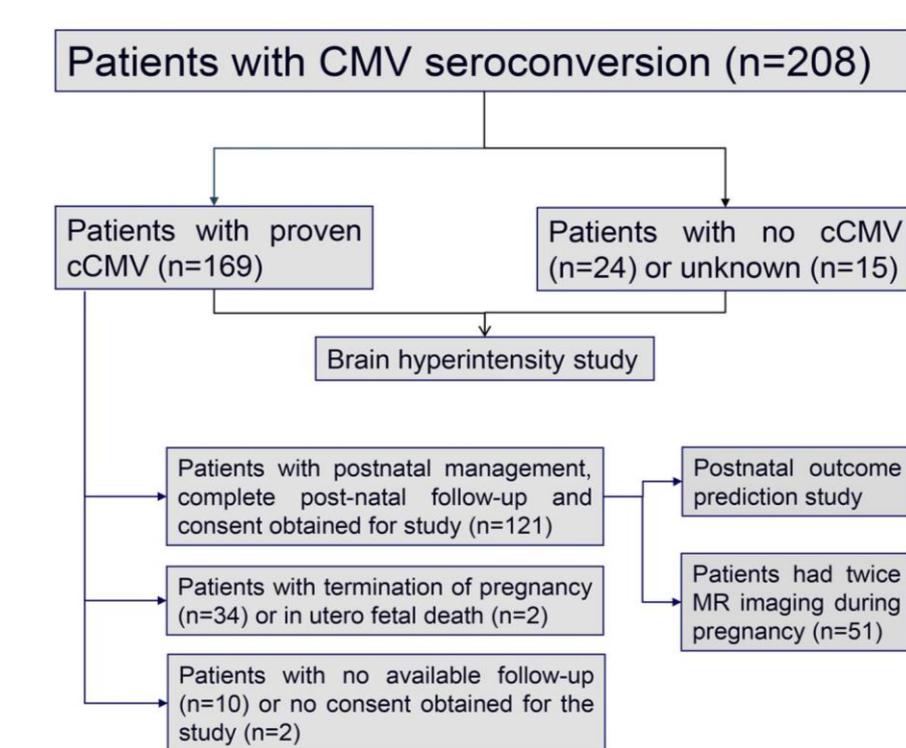
Grade 4 : Temporal/occipital cysts-



Grade 5 : Migra-tion disorders.
Microcephaly, Laminar necrosis, Loss
of occipital parenchyma.

DIAGNOSI DI INFEZIONE MATERNA

RISONANZA MAGNETICA



MR grading	N	Sensorineural hearing loss (%)	Neurological impairment (%)
Grade 1	63	0 (0.0)	1 (1.6)
Grade 2	11	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3	21	3 (14.3)	0 (0.0)
Grade 4	20	11 (55.0)	5 (25.0)
Grade 5	6	4 (66.7)	4 (66.7)

Congenital cytomegalovirus infection: contribution and best timing of prenatal MR imaging
Mieke M. Cannie^{1,7} & Roland Devlieger³ & Mina Leyder⁶ & Filip Claus^{4,9} & Astrid Leus⁷ & Luc De Catte³ & Veerle Cossey⁵ & Ina Foulon⁸ & Elise Van der valk³ & Walter Foulon⁶ & Teresa Cos² & Anja Bernaert¹⁰ & Raymond Oyen⁴ & Jacques C. Jani². December 2015.

TRATTAMENTO PRENATALE

Early Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy: Maternal Hyperimmunoglobulin Therapy Improves Outcomes Among Infants at 1 Year of Age ➔

2012
Silvia Visentin^{1,a}, Renzo Manara^{5,a}, Laura Milanese⁵, Anna Da Roit¹,
Gabriella Forner⁶, Eleonora Salviato¹, Valentina Citton⁵,
Fioretta Marciani Magno⁶, Eva Orzan⁷, Carla Morando², Riccardo Cusinato³,
Carlo Mengoli³, Giorgio Palu³, Mario Ermani⁴, Roberto Rinaldi⁶, Erich Cosmi¹,
and Nadia Gussetti⁶

Riduzione della patogenicità virale
Riduzione dell'inflammation
placentare con miglioramento della
funzionalità placentare
Riduzione della percentuale di
trasmissione verticale
Miglioramento outcome neonatale

12 months. High-dosage valacyclovir given for a median of 89 days to pregnant women carrying a moderately infected fetus was efficient at giving birth to asymptomatic neonates. Fetal blood viral loads decreased and platelet counts increased, both significantly ($P = .01$ and $P < .001$, respectively), between treatment initiation and birth after treatment completion, regardless of duration of fetal infection. Compared with a historical cohort obtained by a metaanalysis of the literature, the use of valacyclovir (8 g daily) significantly increased the proportion of asymptomatic neonates from 43% without treatment to 82% with treatment. Although the pill burden was high (16 pills a day) adherence to treatment was >90%. Finally, valacyclovir at this high dosage was extremely well tolerated.

OBSTETRICS

Am J Obstet Gynecol 2016

In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study

Marianne Leruez-Ville, MD, PhD; Idir Ghout, MSc; Laurence Bussi eres, PhD;
Julien Stirnemann, MD, PhD; Jean-François Magny, MD; Sophie Couderc, MD;
Laurent J. Salomon, MD, PhD; Tiffany Guillemint, BA; Philippe Aegerter, MD, PhD;
Guillaume Benoist, MD, PhD; Norbert Winer, MD; Olivier Picone, MD, PhD;
François Jacquemard, MD; Yves Ville, MD

MANIFESTAZIONI CLINICHE INFEZIONE CONGENITA

Physical signs of neonatal infection such as jaundice, petechiae, hepatosplenomegaly and neurological abnormalities such as microcephaly and intracranial calcification are common and are observed in most (~75%) symptomatic infants with congenital CMV infection, with other signs such as cataracts, microphthalmia, cardiac abnormalities and myocarditis being less frequent.^{2,33,44-49} Hepatobiliary abnormalities,

Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention
Zin W. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2016

CASO CLINICO

- Paziente di 32 anni
- PARA 1001
- 2013 PS a termine , F 2800 gr
- Anamnesi familiare: fratello deceduto a 3 mesi per trisomia 13
- Anamnesi fisiologica e patologica : negativa
- Gruppo sanguigno: B Rh positivo

Screening sierologico a 14 sg:

Toxoplasma gondii IgG neg IgM neg

Parvovirus B 19 IgG pos IgM neg

Cytomegalovirus

IgM pos (Chemiluminiscenza and ELFA method)

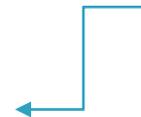
IgG pos (27.8 S/CO)



**16 sg consulenza
infettivologica
IgG avidity (0.75)**

- **Amniocentesi a 21 sg** : CMV su liquido amniotico risultato positivo: (242.243 copie/MI Log : 5.38)
(Colore verde scuro e corpuscolato)

- **Cariotipo fetale: normale**



CMV DNA: urine e
sangue non rilevato



INFEZIONE PERICONCEZIONALE DA CMV

ECOGRAFIA

Ecografia eseguita durante amniocentesi a 20 settimane:

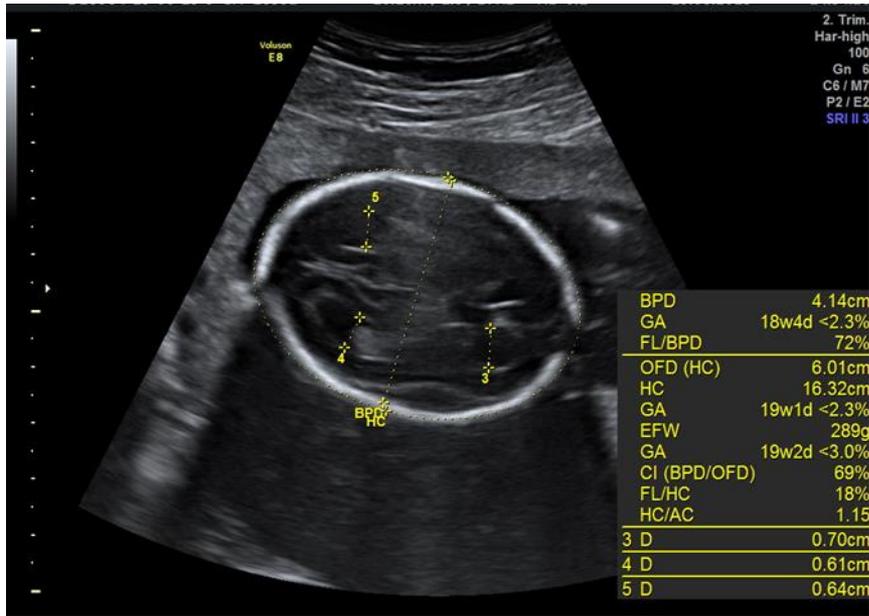
- Riduzione del liquido amniotico
- Iperecoginecità intestinale
- Restrizione della crescita fetale
- Aumento del volume della placenta



Ecografia a 21 settimane:

- Biometria fetale come 19+5 s.g, microcefalia
- Iperecoginecità intestinale
- Arteria cerebrale media, velocità del pico sistolico 45.6 cm/sec, emoglobina fetale 7.0 mg/dl
- Emodinamica fetale regolare (arteria ombelicale e dotto venoso)
- No segni di scompenso cardiaco, no ascite
- Riduzione del liquido amniotico

IMMAGINI ECOGRAFIA FETALE

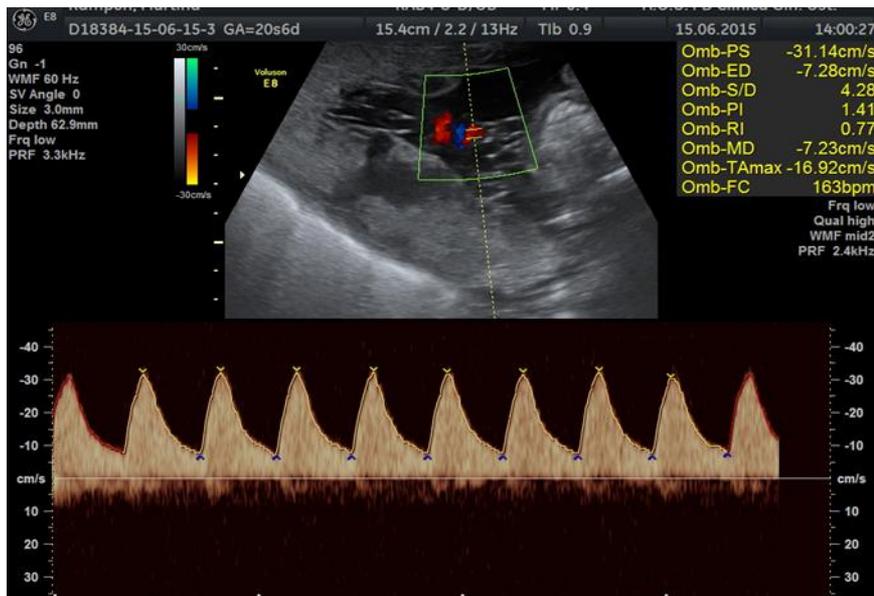


ID Paz.	D18384-15-06-15-3			Med. eseg.				
Indicaz.				Med. di rif.				
				Ecograf.				
DUM	20.01.2015	GA(DUM)	20w6d	DPP(DUM)	27.10.2015			
DOC		GA(AUA)	19w5d	DPP(AUA)	04.11.2015			
				G	Ab			
				P	Ec			
EFW (Hadlock)	Valore	Range	Età	Range	GP			
AC/BPD/FL/HC	289g	± 42g	19w2d		<3.0%			
Misure 2D	AUA	Valore	m1	m2	m3	Met.	GP	Età
BPD (Hadlock)	✓	4.14 cm	4.14			med.	<2.3%	18w4d
OFD (HC)		6.01 cm	6.01			med.		
HC (Hadlock)	✓	16.32 cm	16.32			med.	<2.3%	19w1d
HC* (Hadlock)	☐	16.06 cm	16.06				<2.3%	18w6d
AC (Hadlock)	✓	14.22 cm	14.22			med.	10.0%	19w4d
FL (Hadlock)	✓	3.01 cm	2.99	3.02		med.	4.6%	19w2d
TIB (Jeanty)	✓	2.94 cm	2.94			med.	47.2%	20w5d
FIB (Jeanty)	✓	2.86 cm	2.86			med.	32.2%	20w1d
HL (Jeanty)	✓	3.08 cm	3.08			med.	23.3%	20w1d
Calcoli 2D								
FL/AC		21% [20 - 24%]				FL/BPD	73% [GA: OOR]	

➤ **Biometria fetale come 19+5 s.g
microcefalia**

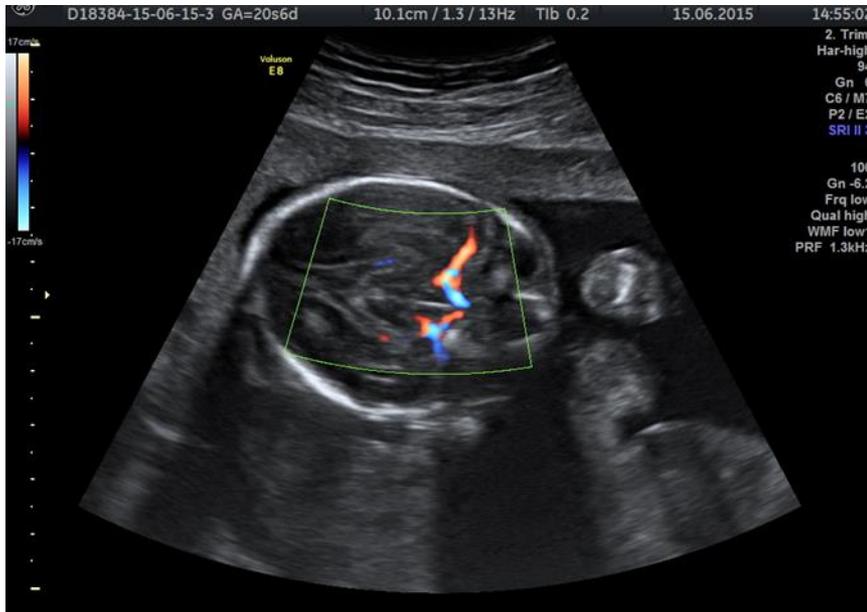


IMMAGINI ECOGRAFIA FETALE



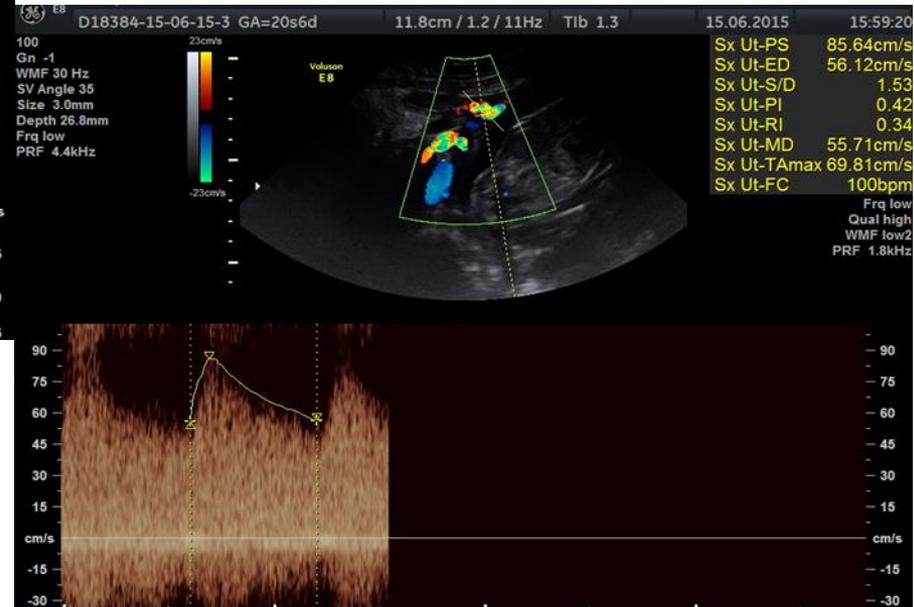
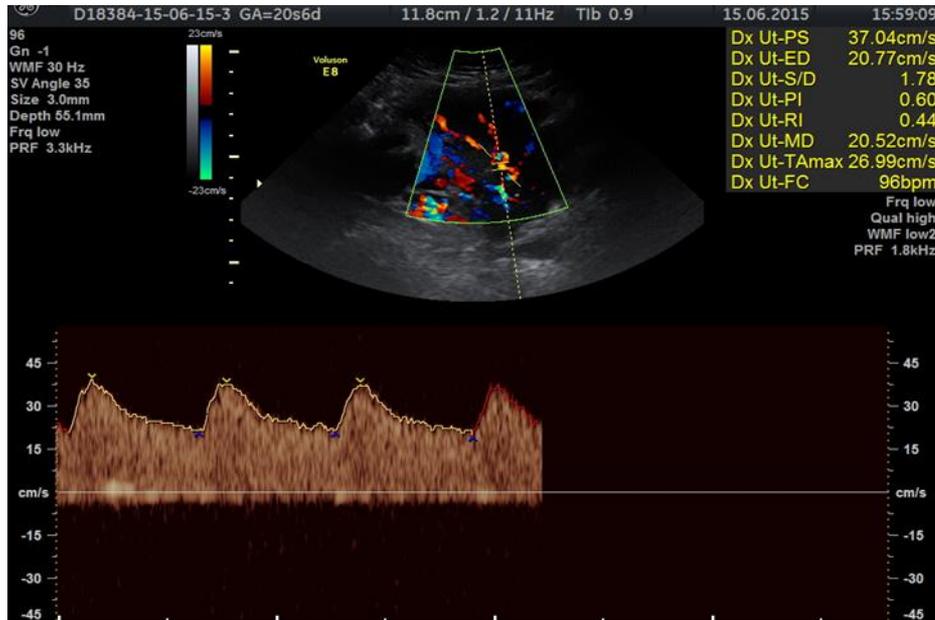
- **Emodinamica fetale regolare (arteria ombelicale e dotto venoso)**

IMMAGINI ECOGRAFIA FETALE



- **Arteria cerebrale media, velocità del pico sistolico 45.6 cm/sec, emoglobina fetale 7.0 mg/dl**

IMMAGINI ECOGRAFIA FETALE



Emodinamica materna nella norma

IMMAGINI ECOGRAFIA FETALE



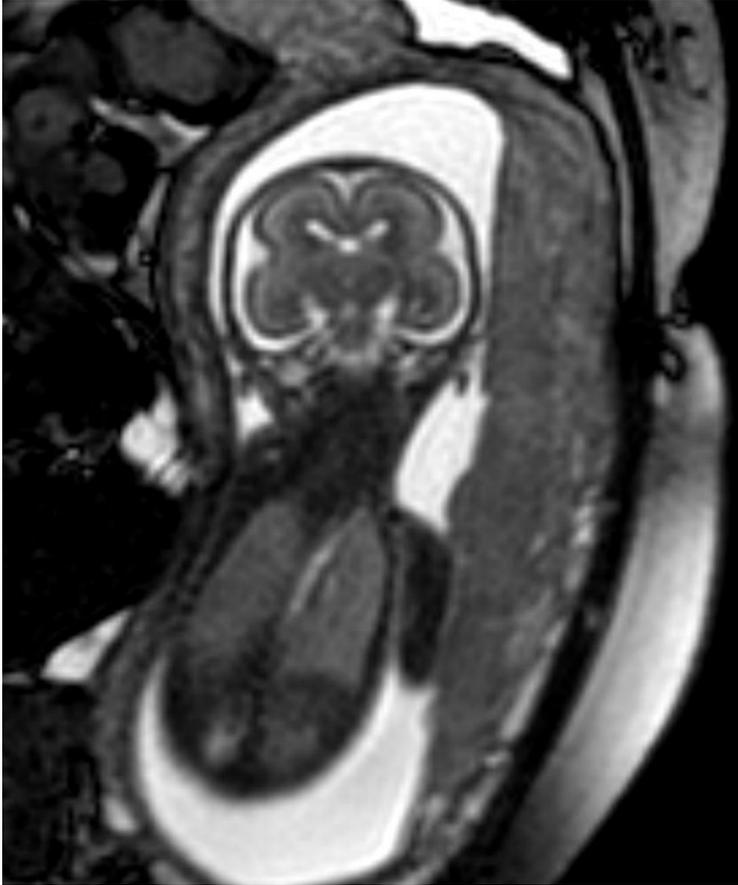
➤ Riduzione del liquido amniotico

➤ Iperecoginecità intestinale



IMMAGINI RM FETALE

NORMALE A 22 SG



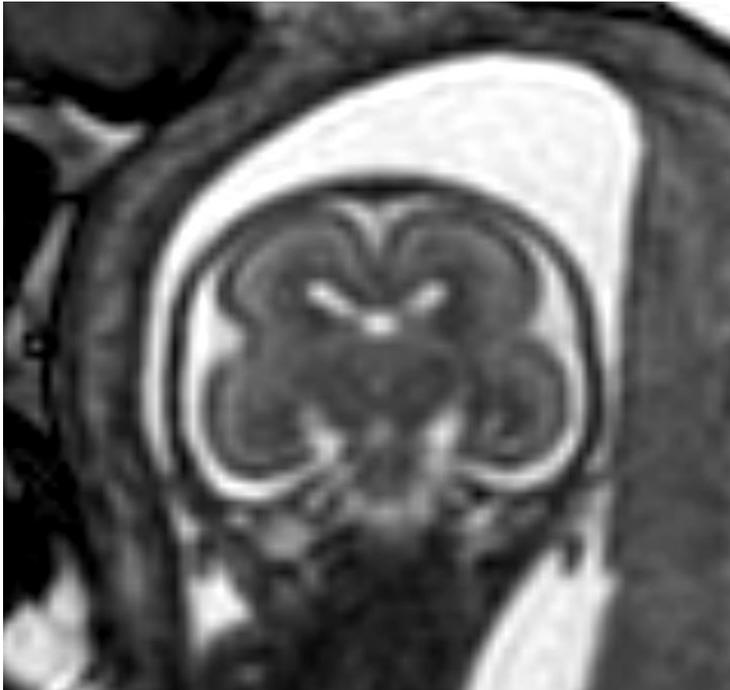
CASO



**Placenta ispessita con foci
emorragici**

IMMAGINI RM FETALE

NORMALE



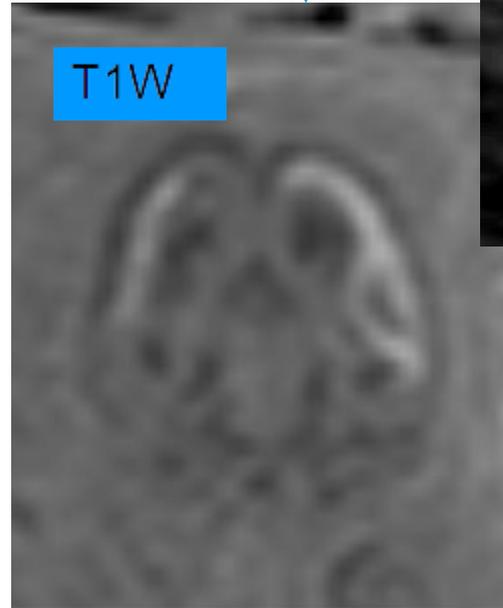
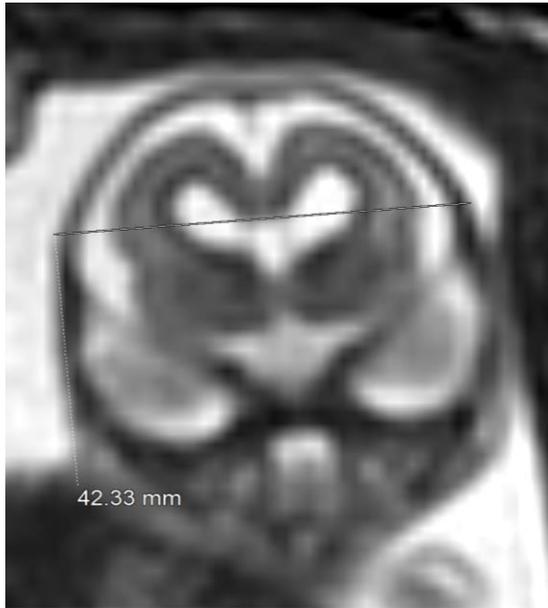
CASO



Assottigliamento diffuso del manto corticale
in sede temporale sinistra focalmente rigonfio e con una
componente di edema citotossico

IMMAGINI RM FETALE

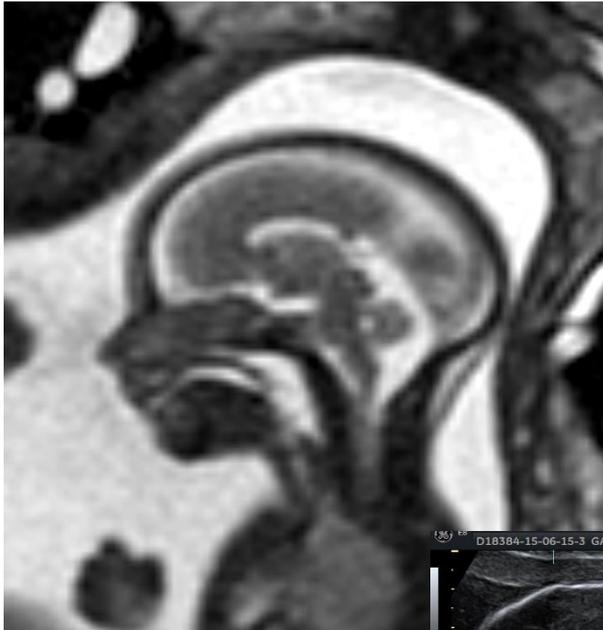
Necrosi coagulativa del manto corticale in sede frontale bilaterale e parieto-insulo-temporale sinistra con restrizione in diffusione



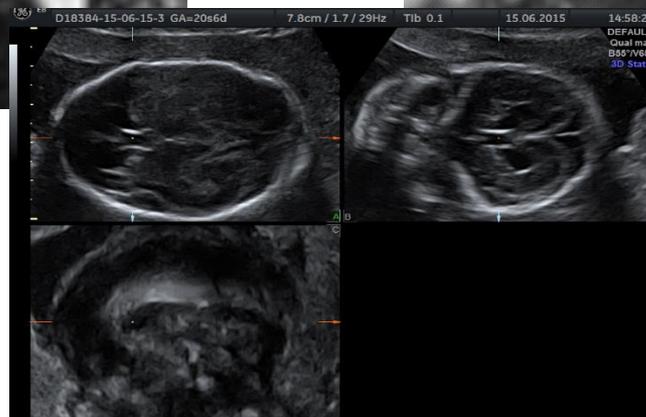
MICROCEFALIA

IMMAGINI RM FETALE

NORMALE



CASO



Non anomalie della fossa posteriore



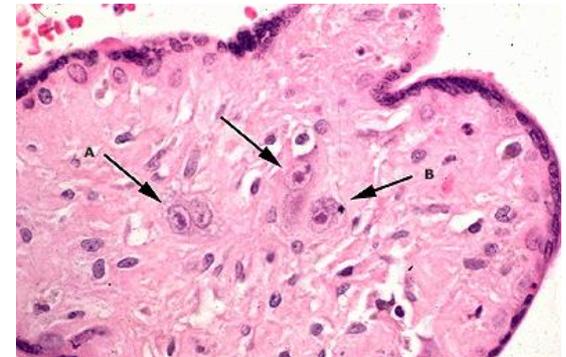
Dopo il counselling con la paziente , decide per
interruzione volontaria di gravidanza

24.06.2015 a 22+1 sg Assistenza a Parto abortivo , maschio di 280 gr.

ESAME ISTOLOGICO DELLA PLACENTA

ISTOLOGIA DELLA PLACENTA:

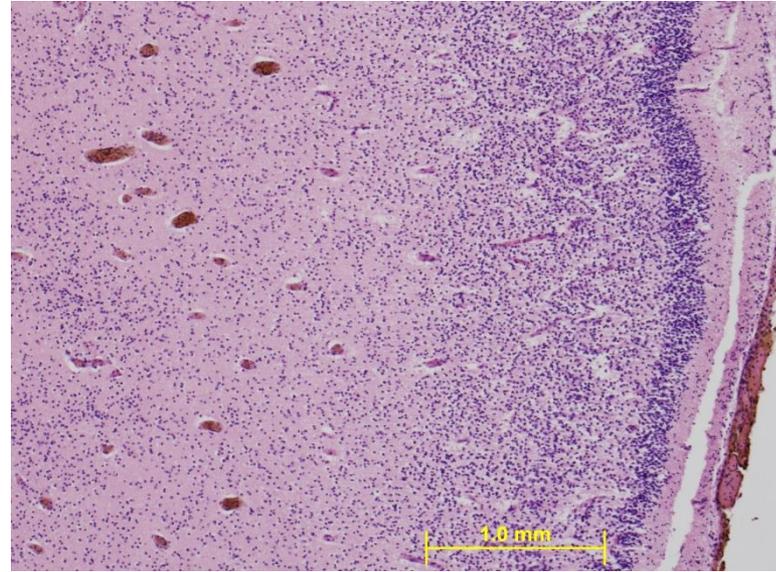
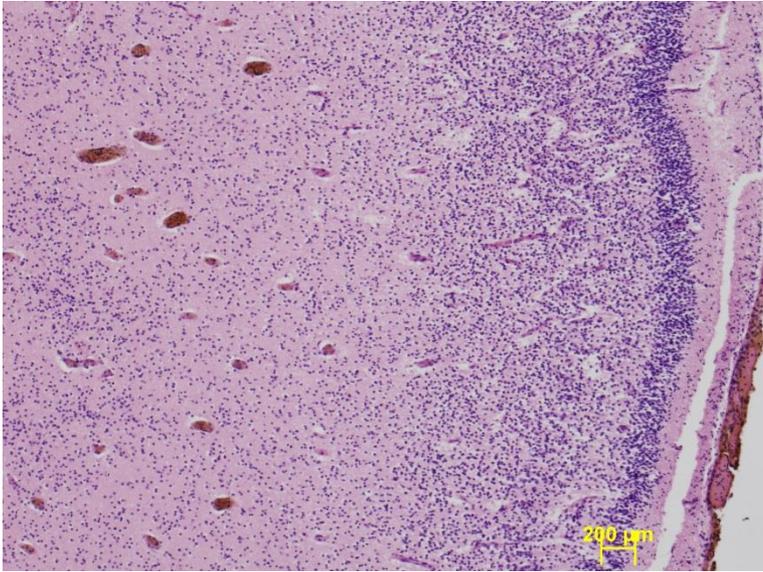
- ✓ Spiccata e diffusa villite spesso con erosione del trofoblasto di superficie e perivillosite.
- ✓ Aree necrotico- flogistiche della decidua basale con dissociazione emorragica basale e trombi intervillositari
- ✓ Membrane senza flogosi di rilievo.
- ✓ Funicolo con edema dello stroma



IMMUNOISTOCHEMICA DELLA PLACENTA:

- ✓ La reazione immunocistochimica per CMV è risultata positiva in alcune cellule dei villi più piccoli.

Istologia cerebrale

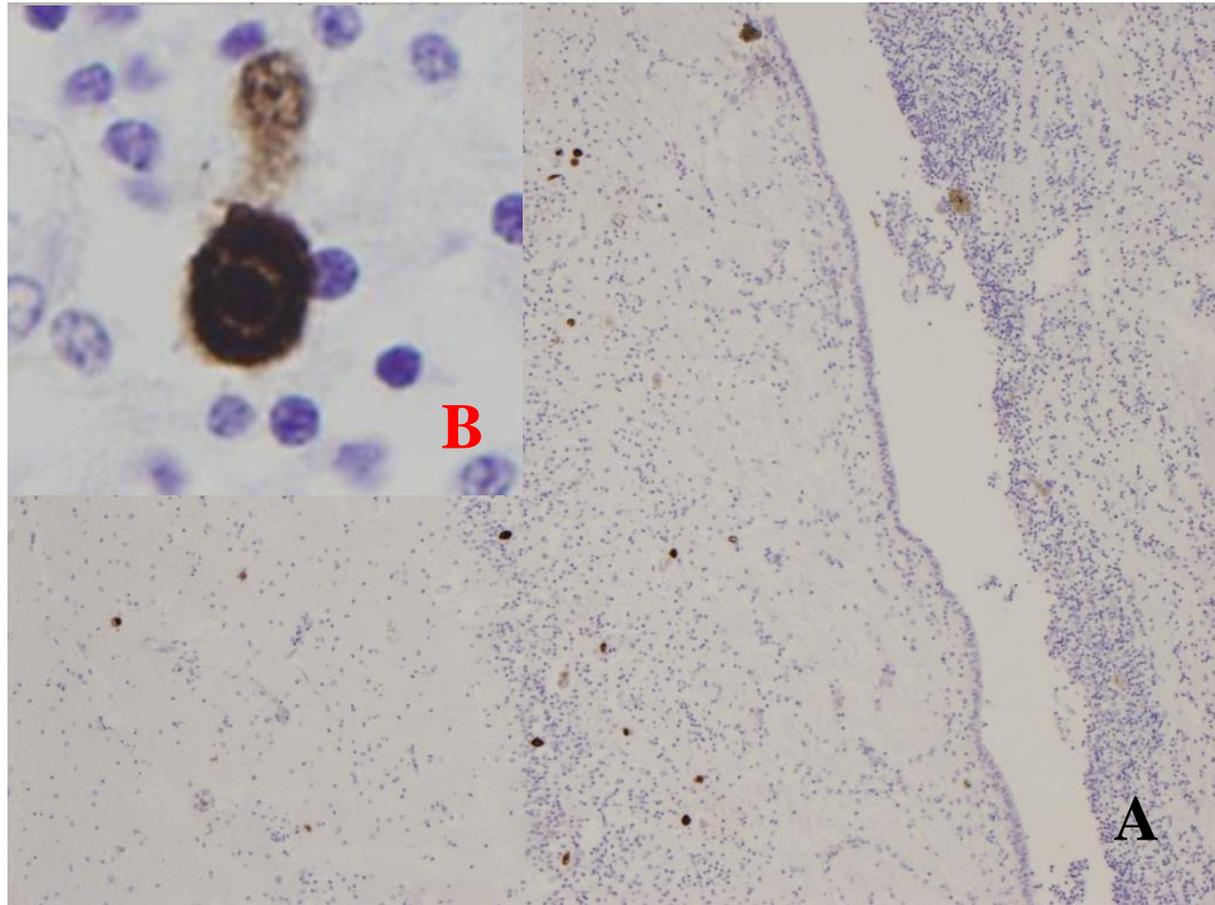


La sostanza grigia è composta da 4 strati, invece che 6 strati

**MICROENCEFALIA
RM FETALE**



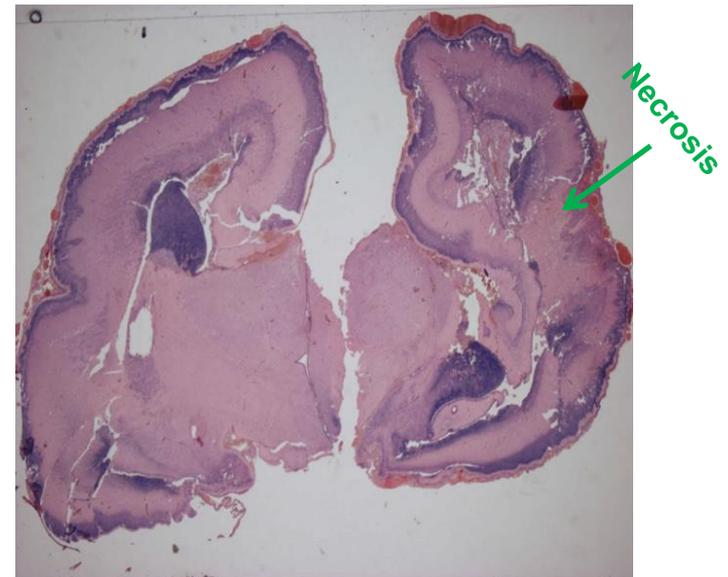
Istologia cerebrale

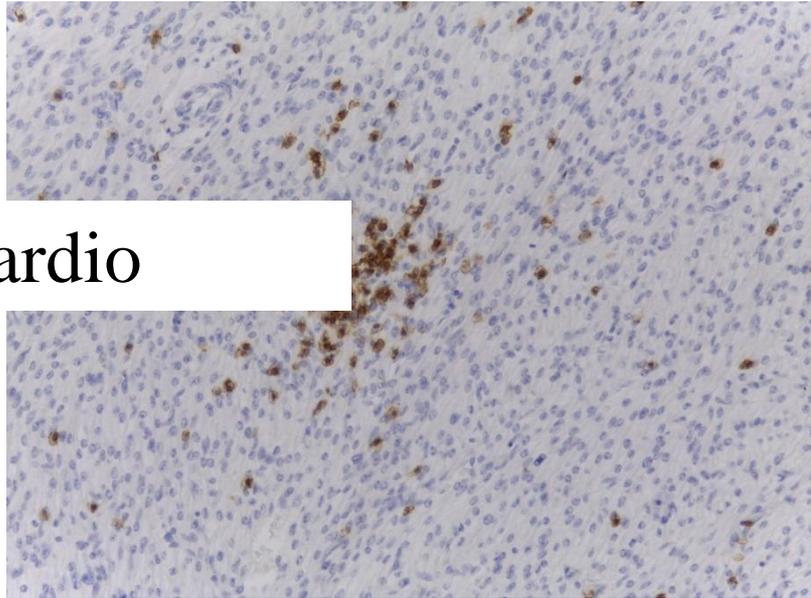
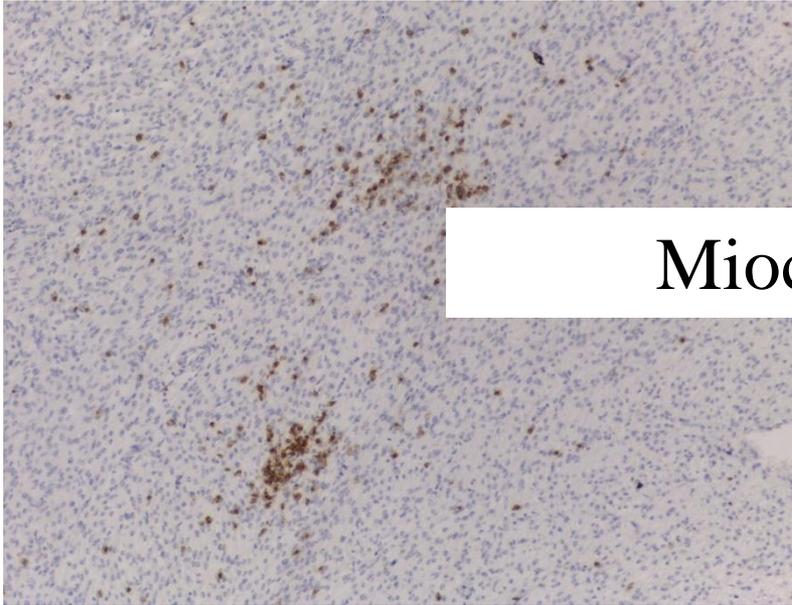


- A.** Immagine microscopica: Cellule ingrandite con inclusioni intranucleari e intracitoplasmatiche basofile.
- B.** Immunostochimica: conferma l'infezione con CMV.

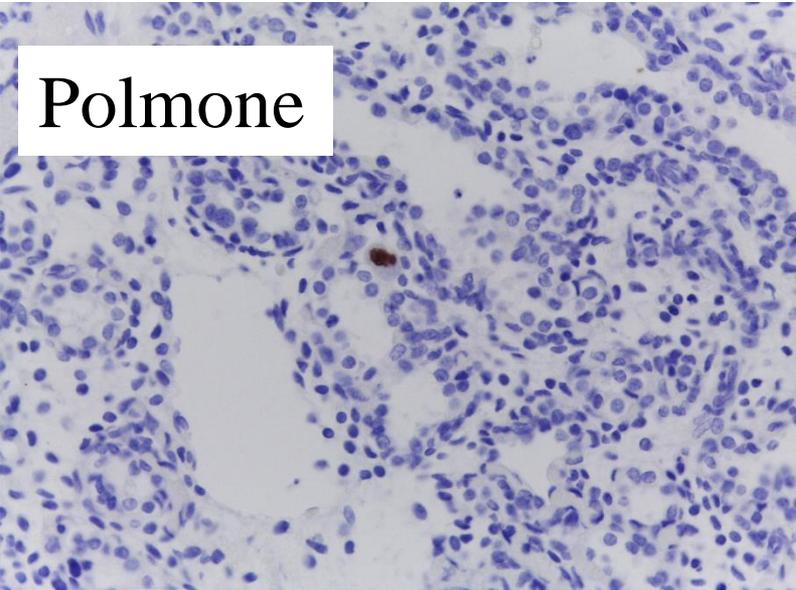
DIAGNOSI DELL'ISTOLOGIA CEREBRALE

- Emorragia necrotizzante severa del ventricolo-encefalo e necroapoptosi dei plessi corioidei.
- Ritardo della corticogenesi con agenesia parziale del corpo calloso.
- Microgiria , ectopia corticale e calcificazioni periventricolari.

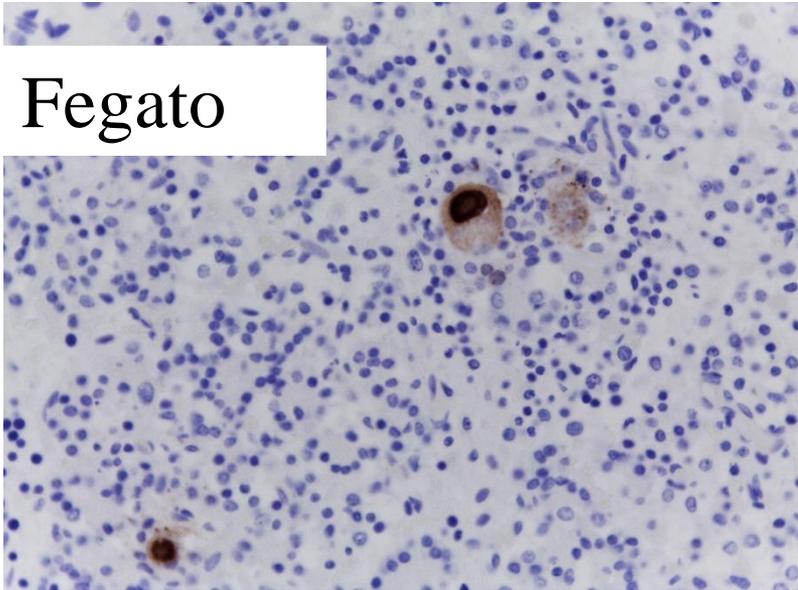




Miocardio



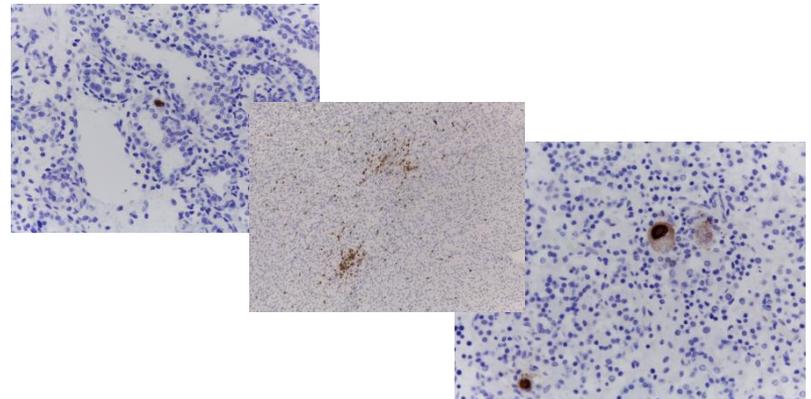
Polmone



Fegato

CONCLUSIONE

- ▶ La diagnosi prenatale ha rivelato malformazioni cerebrali (note nel CMV).
- ▶ L'istologia ha evidenziato alterazioni morfologiche cerebrali e cardiache.
- ▶ L'analisi immunoistochimica ha mostrato una localizzazione multiorgano del CMV (cerebrale, cardiaca, epatica, polmonare, e splenica).





CONCLUSIONE



- ▶ L'associazione di miocardio-pericardite ed emorragia cerebrale fetale nelle infezioni materne primarie da CMV è una rarissima complicanza → I caso descritto
- ▶ Localizzazione del CMV multiorgano (fegato, polmoni, milza).
- ▶ Tale eventualità è fatale.
- ▶ **La diagnosi precoce è comunque necessaria.**

Regional Veneto Centre of Intrauterine Unexpected Death and SIDS

340 casi (2013-2015)

```
graph TD; A[340 casi (2013-2015)] --> B[200 casi  
interruzione della gravidanza]; A --> C[140 casi  
morte intrauterina (25-40 s.g.)]; C --> D[15 % malattie infettive]
```

200 casi
interruzione della gravidanza

140 casi
morte intrauterina (25-40 s.g.)

15 % malattie infettive

Utilità di uno screening in gravidanza

- Prevalenza dell'infezione
 - Identificazione dei fattori di rischio della trasmissione verticale
 - Valutazione delle modalità del parto
 - Allattamento ??
 - Follow up neonatale
- 

CONCLUSIONI

Sarebbe auspicabile che ogni medico (in particolar modo , il medico di famiglia, ginecologo, l'infettivologo ed il pediatra) fosse a conoscenza degli attuali mezzi di diagnosi, trattamento e soprattutto prevenzione delle malattie infettive a trasmissione verticale, incrementando la pratica degli screening preconcezionali



Importante eseguire screening per CMV
indipendentemente dal decreto



Vaccine 34 (2016) 1993–1999

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

 **Vaccine** 

ELSEVIER journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

Replication-defective lymphocytic choriomeningitis virus vectors expressing guinea pig cytomegalovirus gB and pp65 homologs are protective against congenital guinea pig cytomegalovirus infection

 CrossMark