

EL ENEMIGO SILENCIOSO

Ponente: Johnatan Guerrero Ortiz
R4 Ginecología y Obstetricia
Hospital Verge de la Cinta.

ANTECEDENTES

- Edad: 35 años
- Niega Alergias.
- Procedente y Residente Tortosa
- Antecedente Personales: Ninguno de interés
- Antecedentes Quirúrgicos: Ninguno de interés
- Antecedente Gine-Obstétricos
 - P: 1.0.0.1
 - FUR: 10/8/2017
- GS: 0 RH +

CRIBAJE 1 TRIMESTRE

CRIBATGE PRENATAL

Paràmetre	Resultat	Unitats	Interval de Referència
CRIBATGE DE TRISOMIES PRIMER TRIMESTRE			
Pes	54.5	Kg	
Etnia	Bianca		
Edat de la mare	36	anys	
Diabetes	NO		
Fumadora	NO		
Longitud cefalo-caudal (LCC)	69	mm	
B-HCG lliure-Sèrum	70.78	ng/mL	
MoM (cadena b-llliure)	1.36	MoM	
PAPP-A-Sèrum	2593	mIU/L	
MoM PAPP-A	1.36	MoM	
Translucència nucal	1.9	mm	
MoM Translucència nucal	1.09	MoM	
Índex risc síndrome de Down	1.6657		
Índex de risc de s. d'Edwards	<1.100000		
Edat Gest. data Bioquímica	115+00		
Edat Gest. data Ecografia	135+10		

HEMATOLOGIA

Paràmetre	Resultat	Unitats	Interval de Referència
HEMOGRAMA			
SÈRIE VERMELLA			
Eritròcits-Sang	* 3.79	10 ¹² /L	(3.8 - 4.8)
Hemoglobina-Sang	* 10.8	g/dL	(12 - 16)
Hematòcrit-Sang	* 32.6	%	(37 - 47)
Volum Corpuscular Mitjà-Sang	86.3	fL	(76 - 90)

Paràmetre	Resultat	Unitats	Interval de Referència
Hemoglobina Corpuscular Mitjà-Eritròcits	28.5	pg	(27 - 32)
Coeficient de variació mitjana Hb (CVCH)-Sang	33.8	%	(28 - 36)
Eritròcits (RDW, ADE)-Sang	* 14.9	%	(11.6 - 14)

SÈRIE BLANCA			
Leucòcits-Sang	5.104	10 ⁹ /mL	(4 - 12.50)
Neutròfils,fr -Leucòcits	87.2	%	(48 - 80)
Linfòcits,fr -Leucòcits	9.6	%	(20 - 40)
Monòcits,fr -Leucòcits	5.6	%	(2 - 10)
Plasmàtics,fr -Leucòcits	1.0	%	(<2)
Basòfils,fr -Leucòcits	0.5	%	(<2)
Neutròfils,c -Leucòcits	0.33	10 ⁹ /L	(2 - 7)
Linfòcits,c -Leucòcits	2.07	10 ⁹ /mL	(1 - 4)
Monòcits,c -Leucòcits	0.34	10 ⁹ /mL	(0.2 - 1)
Eosinòfils,c -Leucòcits	* 0.08	10 ⁹ /mL	(0.1 - 1)

BAND DE SANG

Paràmetre	Resultat	Unitats	Interval de Referència
Anticòs contra Ags anti-IGG(Goembs indirectes)-Sang	Negatiu		
Grup ABO i Rh(D)	Negatiu O+		
	O Positiu		

SEROLOGIA

Paràmetre	Resultat	Unitats	Interval de Referència
VH1 i VH2, anticossos i antigen p24 (EIA)-Sèrum	0,07	Índex	(<1)
	Negatiu: =1,0 Indeterminat: 0,99 - 0,99 (si s'observa nova extracció) Positiu: >= 1,0 (Cal realitzar prova confirmatori)		
Rubèola, anticossos IgG (EIA)-Sèrum	* 117,2	UI/mL	(<10)
	Absència d'Acq: < 1,0 Dubte: 1,0 - 9,9 Presència d'Acq: >= 10,0		
Toxoplasma gondii, anticossos IgG (EIA)-Sèrum	<0,5	UI/mL	(<10)
	Absència d'Acq: <0,4 Dubte: 0,4 a 9,9 Presència d'Acq: >=10,0		
Treponema pallidum Ac. (Resultat)	Negatiu		
Treponema pallidum Ac. (Índex)	<0,10	Índex	(<0,9)
	Negatiu: <0,9 Indeterminat 0,9 - < 1,1 Positiu: >= 1,1		

ECOGRAFÍA MORFOLÓGICA



VENTRICULOMEGALIA





ECOCARDIOGRAFÍA FETAL



**ASCITIS
PERÍMETRO ABDOMINAL AUMENTADO**



HEPATO-ESPLENOMEGALIA





HIPEREFRINGENCIA INTESTINAL



PLACENTOMEGALIA





ECOGRAFÍA 21 SG



ECOCARDIOGRAFÍA FETAL



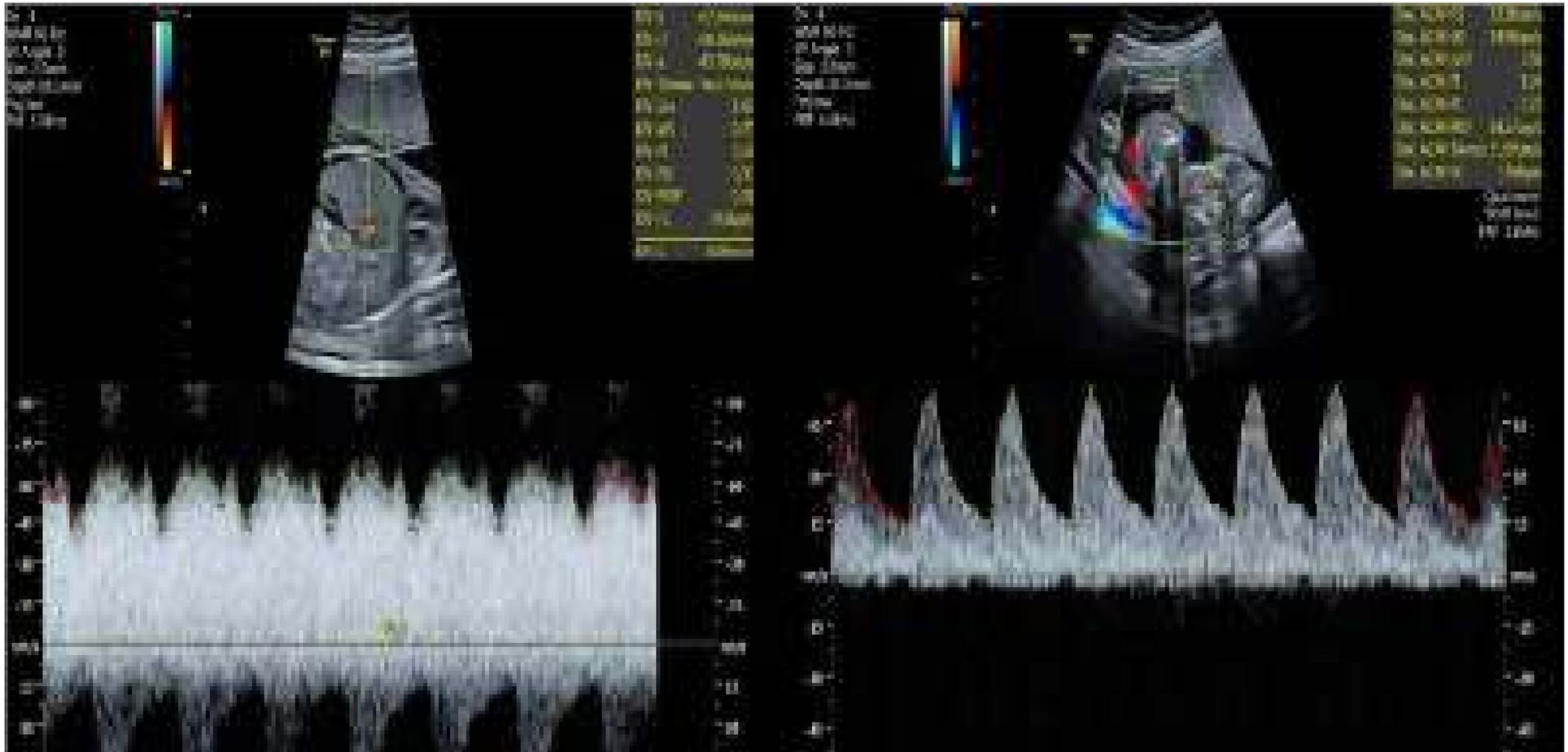
HEPATO-ESPLENOMEGALIA



**ASCITIS
HIPERREFRINGENCIA
INTESTINAL**







ESTUDIO DOPPLER

SEROLOGIA

Paràmetre	Resultat	Unitats	Interval de Referència
Toxoplasma gondii, anticossos IgM (EIA)-Sèrum	0,53	Índex	(=1)
	Negatiu: < 0,50 Indeterminat: 0,50-0,99 (reconquesta nova extracció) Positiu: ≥1,00		
Citomegalovirus, anticossos IgM (EIA)-Sèrum	0,050	Índex	
	Absència d'AcM: < 0,50 Quèries de 0,51 - 0,99 Presència d'AcM: ≥ 1,00		
	Aparició: canvi de valors de normalitat per diferents tecnologies		

Resultat	Unitats	Interval de referència
----------	---------	------------------------

ESTUDI SEROLÒGIC

Citomegalovirus anticossos IgG	113	UI/mL	Positiu ≥=1,0
Erythrovirus (Parvovirus) B19 anticossos IgG (CL)	Positiu		
Erythrovirus (Parvovirus) B19 anticossos IgM (CL)	Negatiu		

MICROBIOLOGIA

Mostra: Sèrum

ESTUDI BACTERIOLÒGIC

Treponema pallidum, Ac específica IgM (CLIA) Negatiu

ESTUDI VIROLÒGIC

Varicela-zòster, Ac IgM (CLIA) Negatiu

ESTUDI DE ANEUPLOIDIES FETALES (QF-PCR)

NÚMERO DE DNA:

TIPUS DE MOSTRA: Líquid amniòtic

MOTIU DE CONSULTA: screening baix risc. Suspena d'infecció fetal, ascitis, hidrocefàlia i signes d'anèmia fetal.

METODOLOGIA: s'ha realitzat l'estudi molecular mitjançant QF-PCR (quantitative fluorescence polymerase chain reaction) utilitzant marcadors microsatèl·lits utilitzant el kit Devyser Compact v3.

RESULTAT: Els resultats indiquen la presència de: un cromosoma X, un cromosoma Y, dos cromosomes 13, dos 18 i dos 21.

INTERPRETACIÓ: es tracta d'un fetus masculí amb una dotació normal per aquests cromosomes.

LIMITACIONS DE LA TÈCNICA: els resultats obtinguts tenen una fiabilitat del 99%.

L'estudi únicament indica el nombre de còpies de la regió estudiada dels cromosomes corresponents, per tant només detecta anomalies numèriques, no detecta altres alteracions com anomalies estructurals, translocacions, mosaicisme ni cap anomalia que afecti els cromosomes no estudiats.

BIOLOGIA MOLECULAR

Paràmetre	Resultat	Unitats	Interval de Referència
Citomegalovirus per PCR-Liquid Amniòtic	<u>597924</u>	UI/mL	

Detecció quantitativa per PCR a temps real.

Límit detecció: 0,1 UI/mL. Rang lineal quantitatiu: 1,00E+3 - 1,00E+12 UI/mL.

INGRESO HOSPITALARIO

Paciente de 35 años con gestación de 22+2 SA que ingresa para I.L.E por infección prenatal por CMV.

Paciente al ingreso se encuentra asintomática, niega sangrado, no hidrorrea.

Administración de Mifepristona 48 horas previas al ingreso hospitalario.

Se explica protocolo del centro por ILE. Firma CI para ILE +/- Legrado

Exploración Física:

TV: cérvix posterior, cerrado y formado.

Evolución Clínica:

Después de la 2da dosis de análogos de las prostaglandinas, y bajo anestesia peridural. Se produce expulsión de feto masculino, APGAR 0.0.0 a las 17h00h. Y expulsión de placenta a las 17h10 h.

AUTOPSIA FETAL

DESCRIPCIÓ MICROSCÒPICA

- A) Típic, tórax, pulmons, miocardi, ríones, fetge, bazo, pàncreas, tubu digestiu y sistema nerviosu central con presencia de inclusiones citopáticas víricas de CMV visualizadas morfológicamente mediante estudio histológico con hematoxilina-eosina y/o estudio inmunohistoquímico.
Globo ocular sin evidencia de inclusiones citopáticas víricas mediante estudio histológico con hematoxilina-eosina.

DIAGNÓSTIC

- A) FETO DE FENOTIPO MASCULINO, DE 22+2 SG Y 628 GRAMOS DE PESO (N: 452+164 gr), CON:
- HIDROPS FETALIS.
 - ASCITIS.
 - HEPATOSPLENOMEGALIA.
 - INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS (AFECTACIÓN MULTIORGÁNICA).

DESCRIPCIÓ MICROSCÒPICA

- A) Velocidades amnióticas que presentan ascema con un infiltrado inflamatorio de naturaleza linfoplasmocitaria, observándose en el seno del mórdo, células de mayor tamaño con inclusiones intranucleares con halo claro en "ojo de buey" y citoplasmáticas eosinófilas, compatibles morfológicamente con infección por citomegalovirus (estudio inmunohistoquímico CMV +).
Decidua subcorial con inflamación aguda sin evidencia de cambios morfológicos de inclusiones citopáticas víricas.
Módulos umbilicales con presencia de una inflamación moderada de carácter agudo, consistente en un cuadro de inflamación aguda localizada en estructuras vasculares (vasculitis) en gelatina de Vitralin (umbilical). Sin evidencia de cambios citopáticos víricos.

DIAGNÓSTIC

- A) PLACENTA Y CORDÓN UMBILICAL DE INSERCIÓN MARGINAL (15 CM DE LONGITUD) (166 GRAMOS).



CITOMEGALOVIRUS

PUESTA AL DÍA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
E	La primoinfección por CMV en la embarazada en general es asintomática, sólo en el <u>30%</u> se presenta fiebre prolongada, sintomatología de infección de vías respiratorias aguda (cuadro gripal o síndrome mononucleósico), con alteración de las pruebas de función hepática, linfocitosis y trombocitopenia.	III [E. Shekelle] Adler S., 2007
E	La infección fetal puede ocurrir durante todo el embarazo, las <u>formas graves</u> se presentan cuando se adquiere en el primer y segundo trimestre, aunque la transmisión es mayor durante el tercer trimestre, por lo tanto estas mujeres tienen alto riesgo de tener hijos con infección congénita sistémica por CMV.	III [E. Shekelle] Adler S., 2007
R	Las muertes fetales pueden ser originadas: <ul style="list-style-type: none">• por infección directa,• por daño placentario, ó• por enfermedad materna grave. Es indispensable buscar intencionadamente infección por CMV en la mujer embarazada en quien se sospeche pueda curar con esta infección activa.	C [E. Shekelle] Janus L., 2011
E	La primoinfección por CMV durante el embarazo ocurre en el 1 a 4 % de las <u>gestantes seronegativas</u> . Sólo el <u>30%</u> de los fetos se infecta y un 10% presentará síntomas al nacimiento. De los recién nacidos sintomáticos: 20% mueren y de los sobrevivientes, el 90% desarrollan secuelas neurológicas, auditivas o con otras localizaciones en los primeros años de vida, lo que constituye un problema de salud pública.	III [E. Shekelle] Palanco-Mario G, 1996 Bogomo-Artiago F, 2009

La infección primaria por CMV en las gestantes se presenta **en 1 a 4%**, la reactivación de la infección en **el 10-30%**; el riesgo de transmisión fetal es del **30-40%** en caso de infección primaria y del **1-3%** en caso de reactivación, sin embargo **la severidad** de la infección no presenta diferencias entre los dos grupos

Vías de Transmisión:

Saliva, orina, lágrimas, sangre, secreciones vaginales, semen y leche materna

E

Si la infección primaria por CMV ocurre en el período previo a la concepción, el riesgo de transmisión al feto es de 8.7%.

II
(E. Shekelle)

Nyholm J, 2010

Si la infección primaria ocurre en el 1º, 2º o 3er trimestre del embarazo el riesgo de infección congénita es de aproximadamente el 25%, 50% y 75% respectivamente.

E

La infección también puede ocurrir en mujeres previamente inmunes; por reactivación o reinfección viral. En esta situación, solo del 1% al 2% de los fetos se infectan, y la gran mayoría de los infectados (>90%) estarán asintomáticos al nacimiento. El 10% a 15% de los niños con infección asintomática presentarán secuelas de la infección a largo plazo.

III
(E. Shekelle)

Boquero-Artiago F, 2009

E

El CMV pertenece a la familia herpesviridae, este grupo de virus tiene la tasa más elevada de transmisión de la madre hacia el feto tanto por vía transplacentaria como intraparto o postnatal.

III
(E. Shekelle)

Jasso L, 2011

E

Debido a su alta prevalencia, el CMV congénito es una de las causas más frecuentes de retraso psicomotor y la principal de síndrome neurosensorial de origen infeccioso.

III
(E. Shekelle)

Boquero-Artiago F, 2009
Amir J, 2010

FACTORES DE RIESGO PARA ADQUIRIR CMV

- Contacto con niños (guarderías y escolarizados)
- Bajo nivel socio-económico y educativo de la madre
- Prematuros
- Ingreso UCI



Cuando la infección es adquirida por la reactivación de una infección materna, ocasionalmente se asocia a enfermedad en el recién nacido de término, debido a que nace con anticuerpos protectores adquiridos en forma pasiva.

Los recién nacidos prematuros de muy bajo peso y menores de 28 semanas tienen un sistema inmune inmaduro y antes de las 28 semanas no hay transferencia placentaria de inmunoglobulinas maternas, por lo que pueden sufrir un curso silente y un resultado grave.

III
[E. Stekelle]
Alameda A, 2013

Un estudio en China encontró una prevalencia de infección congénita de CMV en 0.9%, 0.6%, y 0.3% en los RN hijos de madres de 16 a 25, 26 a 35, y más de 35 años respectivamente

En España se estima que la prevalencia de la infección por CMV en mujeres de 15 a 24 años es del 60%, alcanzando el 95% en mayores de 36 años

FACTOR DETERMINANTE

Primer Trimestre

- RCIU
- Hepatoesplenomegalia
- Hiperecogenicidad intestinal
- Calcificaciones hepáticas o craneales,
- Ascitis
- Muerte fetal

Segundo Trimestre

En una serie de 238 gestantes con infección primaria no se observó ningún caso de infección congénita grave si la infección materna ocurrió después de la semana 14 de gestación 15

Tercer Trimestre

Mejor pronóstico con menos manifestaciones clínicas al nacer, pero con mayor asociación con hipoacusia neurosensorial progresiva

Tabla 2 Riesgo de transmisión vertical por citomegalovirus

Tipo de infección materna	Riesgo de infección fetal (%)
Reactivación/reinfección	
Primoinfección	
• Primer gestación	
• < 12 semanas	25-35%
• 12-24 semanas	20-40%
• > 24 semanas	4-25%

HALLAZGOS ECOGRÁFICOS

Lesiones de mal pronóstico

Ventriculomegalia severa (>15 mm), hidrocefalia
Microcefalia (<-3 DS)
Aumento del espacio subaracnoideo (microencefalia) Cuerpo calloso hipoplásico o disgenético
Cerebelo hipoplásico
Lesiones destructivas y hemorrágicas.
Quistes porencefálicos
Anomalías de la sulcación y de las circunvoluciones cerebrales
Hiperecogenicidad periventricular.

Lesiones de pronóstico incierto

Calcificaciones aisladas (a menudo en ganglios caudados)
Sinequias intraventriculares
Vasos hiperecogénicos en los tálamos (déficit auditivo)
Pequeños quistes parenquimatosos aislados

HALLAZGOS ECOGRÁFICOS

Anomalías extra-SNC
(buen pronóstico)

CIR

Hiperecogenicidad intestinal

Hepatomegalia

Esplenomegalia

Ascitis, **hídrops**

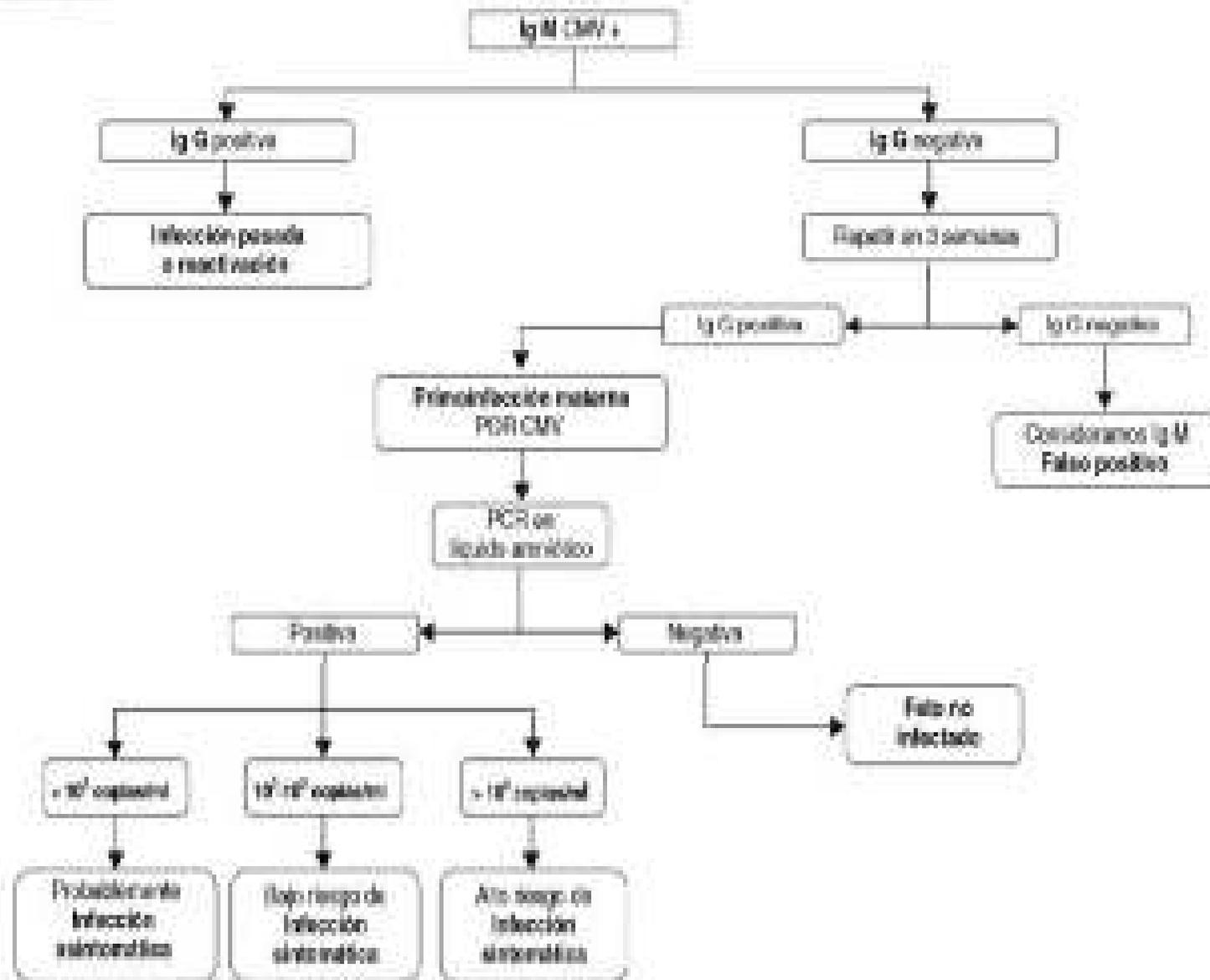
Cardiomegalia

Oligohidramnios

Placentomegalia/calcificaciones placentarias

Signos de anemia fetal (Doppler PVS-ACM > 1.5 MoM)

ALGORITMO DIAGNÓSTICO



EL FETO DESARROLLARÁ SÍNTOMAS AL NACIMIENTO?

- Cuando hay sospecha de infección fetal por CMV se aconseja un seguimiento ecográfico frecuente, cada 4 semanas
- Las alteraciones ecográficas son inespecíficas
- Una ecografía normal no excluye infección ni afectación fetal
- En ausencia de alteraciones ecográficas , el verdadero grado de afectación solo podrá conocerse al nacimiento
- Sangre de cordón (anemia, **trombocitopenia** y alteración de enzimas hepáticas) es un buen predictor de infección sintomática

TRATAMIENTO

De momento, la promoción de **medidas higiénicas y hábitos de vida saludables** en gestantes son el único y fundamental método en la prevención de la infección congénita por CMV

El único estudio randomizado publicado hasta la actualidad ha demostrado que la administración de inmunoglobulina hiperinmune no previene la transmisión vertical

No existe tampoco ningún estudio que haya demostrado el beneficio de los antivirales no contraindicados durante la gestación.

Tabla 1. Medidas higiénico-dietéticas para prevenir infección por citomegalovirus en gestantes en contacto con niños.

1. No compartir utensilios de higiene personal
2. Lavarse frecuentemente manos con agua y jabón
3. Lavarse con agua y jabón los juguetes
4. Usar guantes para el contacto con juguetes y el arena de los niños
5. Evitar las besas en labios o en mejillas

CONCLUSIONES

Aunque la detección por CMV no está incluida en el cribado serológico de la gestante, los profesionales que atienden a estas mujeres deberían mejorar su conocimiento sobre esta enfermedad (hoy por hoy, la «gran desconocida») y su pronóstico.

Se debería informar a la embarazada de los riesgos de infección, máxime si está en contacto con niños en edad escolar o preescolar, así como las medidas profilácticas a su alcance.

En España, salvo en unidades muy especializadas, existe un gran desconocimiento sobre la infección congénita por CMV. Esta es una enfermedad evitable, diagnosticable y abordable una vez conocida su existencia desde nuestras consultas, aunque solo sea a través del consejo y promoción de hábitos saludables.



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



Institut Català
de la Salut