

December 8-11, 2013
Omni Shoreham Hotel | Washington, DC

Congenital CMV Infection and Universal Screening

Jacob Kuint, MD.

Sheba Medical Center Tel Aviv, Israel

M^a Carmen Muñoz Labián
H.U. Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.



Madrid 20 de Febrero 2014

Magnitud del problema

- El CMV es la causa más frecuente de infección congénita en países desarrollados. En España 0.5% RN
- La infección suele ser tras primoinfección, pero también tras reactivación ó reinfección. Sólo 10% son sintomáticos al nacimiento.
- Desarrollan secuelas (auditivas, neurológicas) el 50% de los sintomáticos al nacimiento y el 13% de los asintomáticos.
- Como la mayoría de niños son asintomáticos al nacimiento, los niños con secuelas son 2/3 asintomáticos al nacimiento.
- España. 490.000 RN/año: 2450 infecciones congénitas por CMV: 410 niños/año con secuelas a largo plazo (123 sintomáticos RN/ 287 asintomáticos al nacimiento)

Diagnóstico de infección congénita

1. Orina:

- **Cultivo Shell-vial (24h) 94% sensib, alta especificidad**
- **PCR: alta sensibilidad y especificidad**
- Cultivo (lento)

2. Sangre, PCR:

- Cerdn umbilical (baja sensibilidad, 50%)
- Papel Guthrie; sensib 71-100%, especificidad 99-100%

F. Baquero.Documento de consenso de la SEIP sobre infecci3n congénita por CMV. An Pediatr 2009; 71(6):535-547

3. Saliva, PCR:

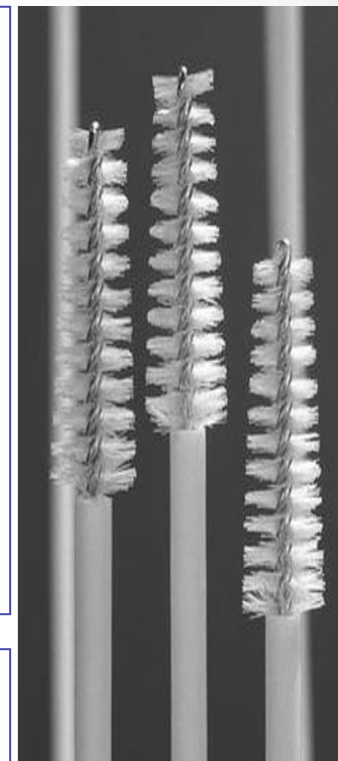
- Sensibilidad 97-100%, especificidad 99.9%

Boppana et al.34 989 RN. N Engl J Med 2011; 364:2111-8

Saliva Polymerase-Chain-Reaction Assay for Cytomegalovirus Screening in Newborns

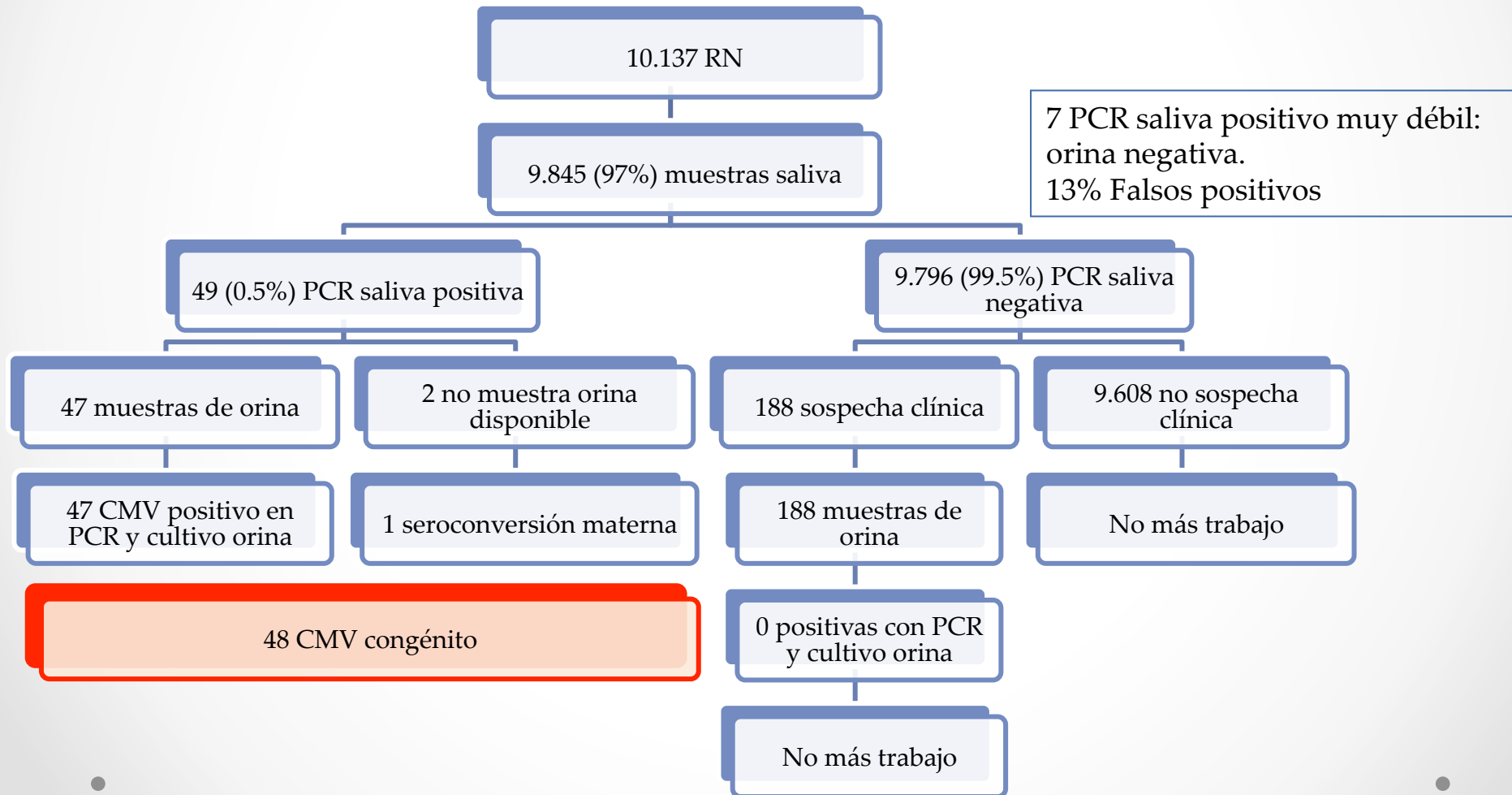
Suresh B. Boppana, M.D., Shannon A. Ross, M.D., M.S.P.H.,

- Screening a 34.989 RN ➡ 177 CMV positivo (0.5%)
- **Alta sensibilidad y especificidad** de:
 - PCR de saliva con medio de transporte y conservado a 4°C (Sensibilidad 100%, especificidad 99.9%)
 - **PCR de saliva seca en tubo seco y t^a ambiente** (Sensibilidad 97.4%, especificidad 99.9%)
- Las muestras de saliva son fáciles de obtener, almacenar y transportar a temperatura ambiente.

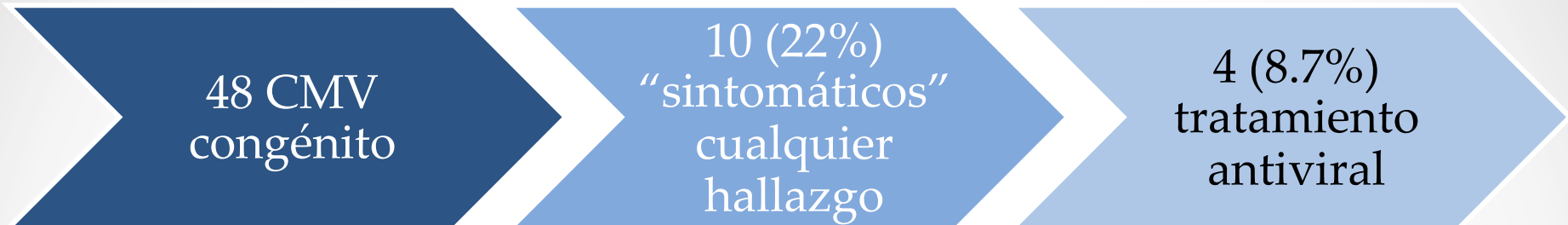


Universal neonatal CMV screening Report of a clinical experience, Sheba, Israel

Barkai...Kuint et al. Sheba Medical Center (Unpublished data)



Características de los niños con infección congénita por CMV



Case no	1	2	3	4
Gender	Female	Male	Male	Male
Maternal age, years	43	32	34	24
Infection type	Non-primary	Non-primary	Primary	Primary
Amniocentesis	Not performed	Not performed	Performed, positive	Performed, positive
Fetal head MRI	Performed, normal	Not performed	Performed, normal	Performed, normal
Gestational age, weeks	37	39	35	39
Birth weight, grams	1791	2845	2274	2960
Head circumference, cm	31	33	29.8	33
Hearing screen	Passed	Failed	Passed	Passed
ABR	Normal hearing	Normal hearing	Normal hearing	Failed
Symptoms	Symmetrical IUGR, thrombocytopenia, microcephaly	Subependymal cysts, lenticulostriate vasculopathy	Prematurity, microcephaly, elevated liver enzymes, thrombocytopenia	Left ear moderate sensory hearing loss

Seguimiento auditivo de los 48 niños CMV congénito

Otoemisiones acústicas maternidad 48 niños		PEATC < 1 mes 46 niños		PEATC 1-3 meses 39 niños		PEATC 4-18 meses 38 niños	
Pasa	No pasa	Pasa	No pasa	Pasa	No pasa	Pasa	No pasa
48	0	45	1 SNSL	38	1 SNSL	31	7 CONDUCCIÓN

Tratamiento Ganciclovir i.v.
6 semanas
Audición no deteriorada

Tratamiento Valganciclovir oral
9 meses
Audición no deteriorada

2 % deterioro auditivo postnatal

¿Sería razonable hacer un screening a todos los RN?

Wilson and Jungner classic screening criteria

1. The condition sought should be an **important** health problem.
2. There should be an accepted treatment for patients with recognized disease. **(benefit)**
3. Facilities for diagnosis and treatment should be available.
4. There should be a recognizable latent or early symptomatic stage.
5. There should be a suitable test or examination.
6. The test should be **acceptable** to the population.
7. The natural history of the condition, including development from latent to declared disease, should be adequately understood.
8. There should be an agreed policy on whom to treat as patients.
9. The **cost** of case-finding (including diagnosis and treatment of patients diagnosed) should be economically balanced in relation to possible expenditure on medical care as a whole.
10. Case-finding should be a continuing process and not a “once and for all” project.

• Principles and practice of screening for disease. Geneva. WHO, 1968. •

Beneficios del screening y detección precoz

- Permite intervenciones precoces si aparece pérdida auditiva (audífonos, implante s cocleares...)
- Previene deterioro auditivo/neurológico con tratamiento antiviral precoz.
- Permite ofrecer seguimiento auditivo estrecho a aquellos niños asintomáticos para detectar hipoacusias de aparición tardía.

Aceptabilidad por la población

Attitudes Toward Newborn Screening for Cytomegalovirus Infection

- 31% Muy a favor
- 49% moderadamente a favor
- 20% Dudosa oposición

- Erica S. Din, *Pediatrics* 2011;128:e1434

Tratamiento precoz- evolución auditiva

- **Ganciclovir IV 6 semanas** en niños con infección congénita CMV y afectación neurológica **previene de mayor deterioro** ó mejora la evolución respecto a grupo control. 21/25 (84%) vs 10/17 (59%) $p=0.06$
- Ninguno de los tratados tuvo deterioro auditivo comparado con grupo control. 0/25 (0%) vs 7/17 (41%) $p<0.01$
- 2/3 de los niños tratados tuvieron neutropenia significativa.

Kimberlin DW et al. J Ped 2003 143(1) 16-25

Screening CMV y criterios de Wilson & Jungner

Criterios de Wilson & Jungner	Universal CMV screening	Need research
Importante problema salud	Sí	-
Historia natural conocida	Conocimiento limitado debido a asintomáticos al nacimiento	¿Predictores de secuelas?
Detectable precozmente	Sí	-
Tto precoz beneficioso	Sí	Tto tardío no evaluado
Test apropiado para dx precoz	Sí	-
Test aceptable por población	Sí- probablemente	Actitud padres
Asumible por servicios sanitarios (trabajo extra)	Sí- probablemente	Coste-beneficio?
Beneficios superan riesgos?	Sí- probablemente	Stress familiar
Balance económico coste/beneficio?	¿?	Coste-beneficio?

- Kadambari S et Al. Acta Paediatr 2013 Aug 8

VIEWPOINT ARTICLE

Clinically targeted screening for congenital CMV – potential for integration into the National Hearing Screening Programme

S Kadambari (skadamba@sgul.ac.uk)¹, S Luck², A Davis³, EJ Williams⁴, J Berrington⁴, PD Griffiths², M Sharland¹

Propone:

- Realizar cribado de CMV congénito a aquellos niños que no pasen el cribado auditivo en el primer mes, para hacer tto precoz con ganciclovir y prevenir hipoacusias neuroconductoras.
- Método: PCR saliva

Inconveniente: pérdida de todos aquellos niños con hipoacusia de posterior aparición (6-12%?)

- Kadambari S et Al. Acta Paediatr 2013 Aug 8

Conclusiones

- ✓ PCR en saliva es un método diagnóstico fiable para screening de infección por CMV (aún precisa confirmación con muestra de orina).
- ✓ El screening de CMV debería ser considerado, bien universal ó quizá asociado al cribado de hipoacusias.
- ✓ La evolución a largo plazo de niños asintomáticos precisa ser estudiada.
- ✓ Por determinar estudios coste/efectividad y coste/beneficio del cribado universal de infección por CMV