

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA

Medicina Materno-Infantile e dell'Età Evolutiva

Ciclo XX

Settore scientifico disciplinare di afferenza: MED 40

Il ruolo dell'ecografia prenatale nell'infezione congenita da
Citomegalovirus

Presentata da: Giuliana Simonazzi

Coordinatore Dottorato

Prof. G.P. Salvioli

Relatore

Prof. N. Rizzo

Esame finale anno 2008

Introduzione

Il citomegalovirus (CMV) è la causa più frequente di infezione intrauterina ed interessa lo 0.3- 2% dei nati vivi (1). Sebbene solo il 10% - 15% dei feti infetti sia sintomatico alla nascita, le manifestazioni cliniche della malattia possono essere così gravi da condurre alla morte perinatale in un'elevata percentuale di casi e a sequele neurologiche maggiori nelle maggior parte dei sopravvissuti. Inoltre, il 10% -15% dei neonati asintomatici svilupperà sequele tardive, soprattutto progressiva perdita dell'udito e ritardo mentale (2). La trasmissione fetale del CMV può avvenire sia in caso di infezione materna primaria che secondaria; tuttavia, l'impatto clinico della prima è molto maggiore rispetto a quello della reinfezione ricorrente o esogena (3-5).

Nei casi in cui venga diagnosticata una infezione materna primaria da CMV, l'identificazione dei feti infetti a rischio di sviluppare la malattia virale in forma sintomatica o le sequele tardive è di fondamentale importanza sia per il counselling prenatale che per la gestione del neonato.

L'ecografia viene routinariamente offerta alle gravide con infezione da CMV al fine di evidenziare le anomalie strutturali e/o i difetti della crescita indicativi di infezione fetale quali restrizione intrauterina della crescita, ventricolomegalia cerebrale, oligoidramnios, intestino iperecogeno, polidramnios, idrope, calcificazioni cerebrali, versamento pleurico e ispessimento placentare (6-8). Sebbene il riscontro di queste anomalie ecografiche in una gravida con infezione primaria da CMV sia fortemente suggestivo di infezione fetale, tali reperti non sono diagnostici in quanto di frequente riscontro anche in altre malattie fetali; inoltre, anomalie ecografiche si osservano in meno della metà dei feti infetti (8).

Anche se sono stati suggeriti alcuni segni ecografici minori (9), nuovi parametri ecografici per riconoscere i feti a rischio di sintomi dopo la nascita devono ancora essere identificati.

Scopo del presente studio è quello di valutare la capacità dell'ecografia prenatale di predire l'infezione congenita sintomatica da CMV nei casi di infezione materna primaria accertata sierologicamente.

Materiali e metodi

Nel presente studio di coorte sono state valutate in maniera retrospettiva le ecografie prenatali delle pazienti con infezione primaria da CMV diagnosticata presso l'U.O. di Medicina dell'Età Prenatale dell'Azienda Ospedaliera-Universitaria Sant'Orsola-Malpighi di Bologna durante un periodo di dieci anni, conclusosi a gennaio 2006.

Presso il nostro centro, alle pazienti con infezione primaria da CMV (sieroconversione o presenza di IgG anti-CMV a bassa avidità combinate con vere IgM) vengono illustrati i rischi fetali, la necessità di un monitoraggio ecografico, la possibilità di diagnosticare l'eventuale infezione fetale attraverso l'esecuzione di una amniocentesi a 20-21 settimane di gravidanza, nei casi di infezione contratta in epoca gestazionale precoce (10-12). Nei casi in cui dalle indagini eseguite emerga un'alta probabilità di danno fetale (anomalie ecografiche e/o alta carica virale nel liquido amniotico), la coppia può optare per l'interruzione della gravidanza; negli altri casi, vengono programmati controlli ecografici seriatî della crescita e dell'anatomia del feto a 21, 28 e 33 settimane di gravidanza. A tutte le pazienti ed ai medici che le hanno riferite al nostro centro viene inviata una lettera che riporta l'esito delle indagini eseguite e le raccomandazioni del caso; in essa è incluso un questionario che la paziente è invitata a farci pervenire per la raccolta dei dati relativi all'outcome della gravidanza.

Gli esami ecografici sono stati eseguiti da medici esperti nella diagnosi prenatale ecografica delle malformazioni fetali. L'indagine ecografica prevedeva in tutti i casi una valutazione accurata della morfologia fetale; in considerazione del particolare neurotropismo del CMV, l'anatomia intracranica è stata valutata qualora consentito dalla posizione fetale, mediante ecografia transvaginale con sonda 5-10 MHz.

Le informazioni riguardo l'esito fetale e neonatale (infetto o non infetto) sono state ottenute direttamente, nei casi in cui la paziente ha interrotto la gravidanza o partorito presso il nostro ospedale; nei casi in cui la gravidanza è stata seguita in altra sede, tali informazioni sono state ricavate attraverso intervista telefonica o questionario o in entrambi i modi.

La *diagnosi di infezione nel neonato* è stata posta sulla base dell'isolamento virale dalle urine o dalla saliva entro le prime due settimane dalla nascita. I *feti abortiti sono stati considerati infetti* sulla base dei reperti anatomopatologici, sia macroscopici che istologici (inclusioni multiorgano di CMV o antigeni, o entrambi). I *feti infetti* sono stati considerati *sintomatici* quando le inclusioni di CMV erano accompagnate da evidenza macroscopica di danno tissutale multiorgano, associato o meno alla presenza di una malformazione fetale.

I *neonati* con infezione congenita da CMV sono stati seguiti dal punto di vista clinico nel periodo neonatale e sono stati classificati come *sintomatici* o *asintomatici* sulla base dell'esito degli accertamenti clinici, strumentali e di laboratorio eseguiti. I neonati sono stati considerati sintomatici quando presentavano uno dei seguenti segni/sintomi: ritardo di crescita intrauterino, epatosplenomegalia, petecchie/porpora cutanea, trombocitopenia, ittero da bilirubina diretta, aumento delle transaminasi, polmonite, coinvolgimento neurologico (microcefalia, letargia/ipotonia, suzione non valida e convulsioni), deficit neurosensoriali (corioretinite e cecità) e patterns neuroradiologici associati al CMV (anomala iperecogenicità periventricolare, calcificazioni intracraniche, ventricolomegalia, ecc.) (13). Le sequele a lungo termine sono state definite nel corso del follow-up postnatale; i controlli, che comprendevano l'esame clinico, la valutazione dello sviluppo intellettuale e psicomotorio, l'ecografia cerebrale, la TAC cerebrale (nei casi in cui vi fosse un dubbio ecografico), la RM (in caso di sintomi neurologici o ecografia patologica), l'esame del fundus oculi e la valutazione audiometrica, sono stati programmati a 1, 3, 6, 12 e 18 mesi di vita ed in seguito annualmente, fino all'età scolare. I neonati infetti sono stati seguiti per un mediana di 42 mesi (range 6-72 mesi).

Le indagini virologiche, cliniche ed anatomopatologiche sono state condotte dai virologi, pediatri e patologi degli ospedali in cui le pazienti hanno partorito o in cui è avvenuta l'interruzione della gravidanza.

Analisi statistica

Per calcolare sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo dell'ecografia nei confronti dell'infezione congenita sintomatica da CMV sono state utilizzate tabelle due per due. L'analisi statistica è stata eseguita usando il programma Windows Statistical Package for Social Science (SPSS v 11).

Risultati

Durante il periodo di studio sono state seguite presso il nostro centro 662 gravide con infezione primaria da CMV. In tutti i casi è stato eseguito un counselling prenatale. Se si escludono otto gravidanze che sono esitate in un aborto spontaneo e quattro interruzioni volontarie di gravidanza nel primo trimestre, alle restanti 650 pazienti è stato offerto il monitoraggio ecografico della gravidanza. Trecentotrentanove di queste si sono sottoposte anche ad amniocentesi. Dei 600 feti/neonati per i quali è disponibile il follow-up (test sulle urine dopo la nascita; esame autoptico nei casi di interruzione di gravidanza nel secondo trimestre), 154 avevano un'infezione da CMV.

Reperti ecografici anomali sono stati riscontrati in 51/600 (8.5%) gravide con infezione primaria da CMV e in 23 dei 154 feti con infezione congenita documentata (14.9%). In 28/51 (54.9%) casi (Figura 1) non è stato possibile attribuire le anomalie fetali all'infezione congenita da CMV.

Sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo dell'ecografia nei confronti dell'infezione congenita da CMV sono riportate nella tabella 1.

La tabella 2 riporta le anomalie ecografiche riscontrate nei feti non infetti.

Le anomalie ecografiche identificate nei casi infetti sono state le seguenti: intestino iperecogeno (n=7), ventricolomegalia cerebrale (n=7), ritardo di crescita intrauterino (IUGR) (n=3), idronefrosi (n=1), idrope (n=1), iperecogenicità del parenchima cerebrale periventricolare (n=1) e l'associazione di due (intestino iperecogeno e ventricolomegalia cerebrale, n=2) o più anomalie fetali (ventricolomegalia cerebrale, atrofia cerebrale, ipoplasia cerebellare, epatomegalia, intestino iperecogeno e IUGR, n=1).

Diciotto dei 23 feti/neonati con infezione congenita da CMV (78,3%) sono risultati sintomatici alla nascita (6 casi) o successivamente (2 casi) o sono stati classificati come sintomatici sulla base dell'esame autoptico (10 casi). Tra i restanti 131 casi che non presentavano anomalie ecografiche, 68 (51.9%) feti/neonati sono stati classificati come sintomatici, mentre 63 sono risultati asintomatici (48.1%).

Le anomalie ecografiche rilevate in epoca prenatale nei sette feti risultati asintomatici alla nascita sono state le seguenti: intestino iperecogeno (2 casi), IUGR (3 casi), ventricolomegalia cerebrale lieve (1 caso) e idronefrosi severa (1 caso). Due dei neonati asintomatici alla nascita hanno presentato problemi nel corso del follow-up: un neonato con intestino iperecogeno in epoca prenatale ha sviluppato ritardo psicomotorio e ipoacusia monolaterale ad un anno di vita; un altro neonato, con IUGR prima della nascita, ha presentato perdita d'udito bilaterale entro il primo anno di vita.

Le anomalie ecografiche sono state diagnosticate per la prima volta a 20-22 settimane in 15 casi (65.2%) e tra 27 and 33 settimane di gravidanza nel 34.8% dei feti (8/23) (Tabella 3).

Tra i 23 feti che presentavano reperti ecografici anomali, nove gravidanze sono state interrotte (39.1%), in un caso si è verificata una morte endouterina a 22 settimane (4.3%) e 13 neonati sono stati partoriti (56.5%). Le anomalie ecografiche e l'outcome dei casi infetti sono illustrati nella tabella 3.

Le tabelle 4 e 5 riportano la capacità dell'ecografia di predire l'infezione congenita sintomatica da CMV. Se si considerano tutti i feti/neonati di gravide con infezione primaria da CMV, il valore predittivo positivo (VPP) di un reperto ecografico anomalo è del 35.3% (Tabella 4); se si prendono in esame solo i feti/ neonati con infezione congenita da CMV, il riscontro ecografico di una anomalia raggiunge un VPP nei confronti dell'infezione sintomatica del 78.3%.

L'assenza di anomalie ecografiche in epoca prenatale esclude lo sviluppo di una infezione sintomatica con una probabilità del 48.1% (Tabella 5).

Discussione

Nella nostra esperienza, un feto con infezione congenita da CMV e reperti ecografici anomali in epoca prenatale ha una elevata probabilità di malattia postnatale.

Quando nei feti esposti all'infezione materna da CMV non è noto lo stato infettivo, un'anomalia ecografica predice l'infezione congenita sintomatica solo in un terzo dei casi. Al contrario, l'assenza di anomalie ecografiche in epoca prenatale consente di rassicurare la paziente a rischio di infezione sintomatica, ma si associa ad un esito normale in meno della metà dei casi.

Il monitoraggio ecografico delle pazienti con infezione primaria da CMV è di estrema importanza in quanto l'ecografia è l'unico strumento con cui è possibile evidenziare le anomalie fetali causate dal virus ed è, quindi, utile per predire la probabilità di malattia dopo la nascita; il counselling prenatale può essere migliorato dalla diagnosi invasiva dell'eventuale infezione fetale, in quanto in presenza di anomalie ecografiche associate all'infezione intrauterina il rischio di esito neonatale sfavorevole aumenta (6). Infatti, il valore predittivo positivo dell'ecografia raddoppia in presenza di risultati indicativi di infezione fetale (riscontro di un'alta carica virale nel liquido amniotico).

Tra le anomalie ecografiche riscontrate nei nostri feti infetti è difficile cogliere un reperto ecografico patognomonico di infezione da CMV. I reperti ecografici più frequenti sono stati l'intestino iperecogeno e la ventricolomegalia cerebrale, che tuttavia si riscontrano anche nei feti non infetti. Tuttavia, se si confronta la frequenza della ventricolomegalia nei feti infetti con quella dei non infetti, si osserva che tra questi ultimi è l'anomalia meno frequente.

Circa il 5% di tutte le ventricolomegalie diagnosticate in utero è di origine infettiva (14). Nel nostro studio una ventricolomegalia cerebrale è stata diagnosticata in sette casi, con differenti implicazioni postnatali. L'esito dopo la nascita delle quattro gravidanze che sono giunta al termine è stato il seguente: assenza di sintomi e lieve epatite non associata a sequele neurologiche, sia alla nascita che a distanza di 5 anni; ventricolomegalia lieve alla nascita e perdita di udito monolaterale ad un anno di vita; ventricolomegalia severa e calcificazioni intracraniche diffuse alla nascita con

lissencefalia, compromissione dello sviluppo psicomotorio e perdita di udito entro il primo anno di vita. Solo un caso di ventricolomegalia lieve è stata riscontrata in un neonato non infetto.

Il significato dell'intestino iperecogeno nell'infezione materna da CMV resta incerto (15). Spesso l'enterocolite virale si manifesta con una transitoria iperecogenicità delle anse intestinali; tuttavia tale reperto, che nel secondo trimestre di gravidanza rappresenta spesso una variante della norma, si associa anche ad altre condizioni patologiche come la fibrosi cistica e le anomalie cromosomiche (16). Nella nostra casistica l'intestino iperecogeno è stato riscontrato in sette casi di infezione congenita da CMV (5 sintomatici; 1 asintomatico alla nascita che ha poi presentato sequele neurosensoriali al follow-up postnatale; 1 asintomatico), ma anche in cinque neonati non infetti. Al contrario, nessun caso di infezione congenita da CMV è stata riportata in una recente analisi prospettica di 60 feti con iperecogenicità intestinale isolata (17).

Sebbene reperti ecografici anomali in epoca prenatale rappresentino importanti marcatori predittivi di un esito sfavorevole, l'ecografia identifica solo il 15% dei feti a rischio di infezione congenita sintomatica da CMV, anche in una popolazione selezionata come la nostra. Enders et al. (18) riportano anomalie ecografiche solo in due feti su 17 infetti (11.8%), in gravide con infezione primaria accertata o sospetta, mentre nello studio di Liesnard et al. (19) anomalie ecografiche maggiori sono state diagnosticate in cinque casi su 55 feti infetti (9.1%) di madri con infezione primaria; reperti ecografici minori (IUGR e/o iperecogenicità intestinale) sono descritti in 9 dei 55 feti infetti (16.4%), ma la maggior parte dei neonati infetti è risultato asintomatico. Azam et al. (20) hanno osservato anomalie ecografiche in cinque (19.2%) su 26 feti infetti, mentre Lipitz et al. (6) riportano anomalie ecografiche associate con l'infezione fetale in utero in 11 su 51 (21.5%) feti.

I limiti dell'ecografia nell'individuare markers predittivi di un esito fetale sfavorevole sono ben noti e la capacità di questa tecnica di identificare l'infezione fetale è influenzata da diverse variabili. Innanzitutto, la performance dell'esame ecografico varia in rapporto alla severità dell'infezione (9): solo i feti con infezione da CMV grave mostreranno anomalie ecografiche evidenti, mentre è più probabile che non vengano riconosciuti aspetti ecografici più sottili o non specifici.

Inoltre, la valutazione ecografica è più mirata e maggior attenzione è posta nel riconoscere eventuali danni al feto nel gruppo sierologico a rischio, soprattutto dopo il riscontro di una elevata carica virale nel liquido amniotico. Infine, la capacità dell'ecografia di diagnosticare la malattia fetale dipenderà dal fatto che venga o meno attuata, nei diversi Paesi, una politica di screening ecografico e dal fatto che alle pazienti con infezione primaria venga offerto un follow up ecografico ripetuto e di 2°-3° livello (21).

Nella nostra esperienza, in più di un terzo dei casi l'anomalia ecografica è stata diagnosticata per la prima volta nel terzo trimestre di gravidanza, dopo un esame ecografico normale nel secondo trimestre. In effetti, per la particolare fisiopatologia dell'infezione fetale da CMV, possono trascorrere diverse settimane prima che gli aspetti ecografici tipici dell'infezione si rendano evidenti all'ecografia (9). Inoltre, un esame ecografico normale nel secondo trimestre di gravidanza non consente di escludere malformazioni cerebrali anche importanti come la microcefalia, un'anomalia fortemente suggestiva di infezione fetale da CMV (22).

Nel presente studio il 55% dei feti/neonati con infezione congenita è stato classificato come sintomatico. Tale percentuale è più alta di quella attesa ed è probabilmente dovuta al fatto che la nostra struttura rappresenta un centro di riferimento per l'infezione da CMV in gravidanza. Percentuale simili (57.6% e 43%) sono riportate, peraltro, anche negli studi di Enders (18) e Liesnard (19). Inoltre, noi abbiamo definito "sintomatici" i feti infetti che presentavano inclusioni da CMV, accompagnate da evidenza macroscopica di danno tissutale multiorgano, anche in assenza di vere e proprie malformazioni. Sebbene in questi casi ci sia da attendersi un outcome sfavorevole, è possibile che questo approccio abbia sovrastimato il numero di feti sintomatici.

Nonostante le ricerche in corso, al momento non esiste un vaccino che possa essere somministrato alle donne prima del concepimento per prevenire l'infezione congenita da CMV (23). La prevenzione deve basarsi, pertanto, su corrette norme igieniche e comportamentali (24). La somministrazione di immunoglobuline a scopo profilattico alle gravide con infezione primaria da CMV potrebbe ridurre la percentuale di trasmissione verticale e migliorare gli esiti neonatali (25),

ma questi dati necessitano di essere confermati da trials randomizzati su popolazioni di studio ampie.

L'assenza di un trattamento prenatale per l'infezione da CMV conduce spesso alla scelta di interrompere la gravidanza. In questo contesto l'indagine ecografica gioca un ruolo cruciale. I nostri risultati possono aiutare i clinici a consigliare le pazienti gravide con infezione da CMV: se non sorprende che un'anomalia ecografica possa predire in maniera significativa la malattia postnatale nei feti con infezione congenita, i genitori ed i medici dovrebbero essere informati dei limiti di un esame ecografico del secondo trimestre di gravidanza, soprattutto per quello che riguarda le anomalie cerebrali.

Figura 1. Ultrasound (US) findings in pregnant women with CMV primary infection with respect to the presence or absence of CMV infection in fetus or neonate

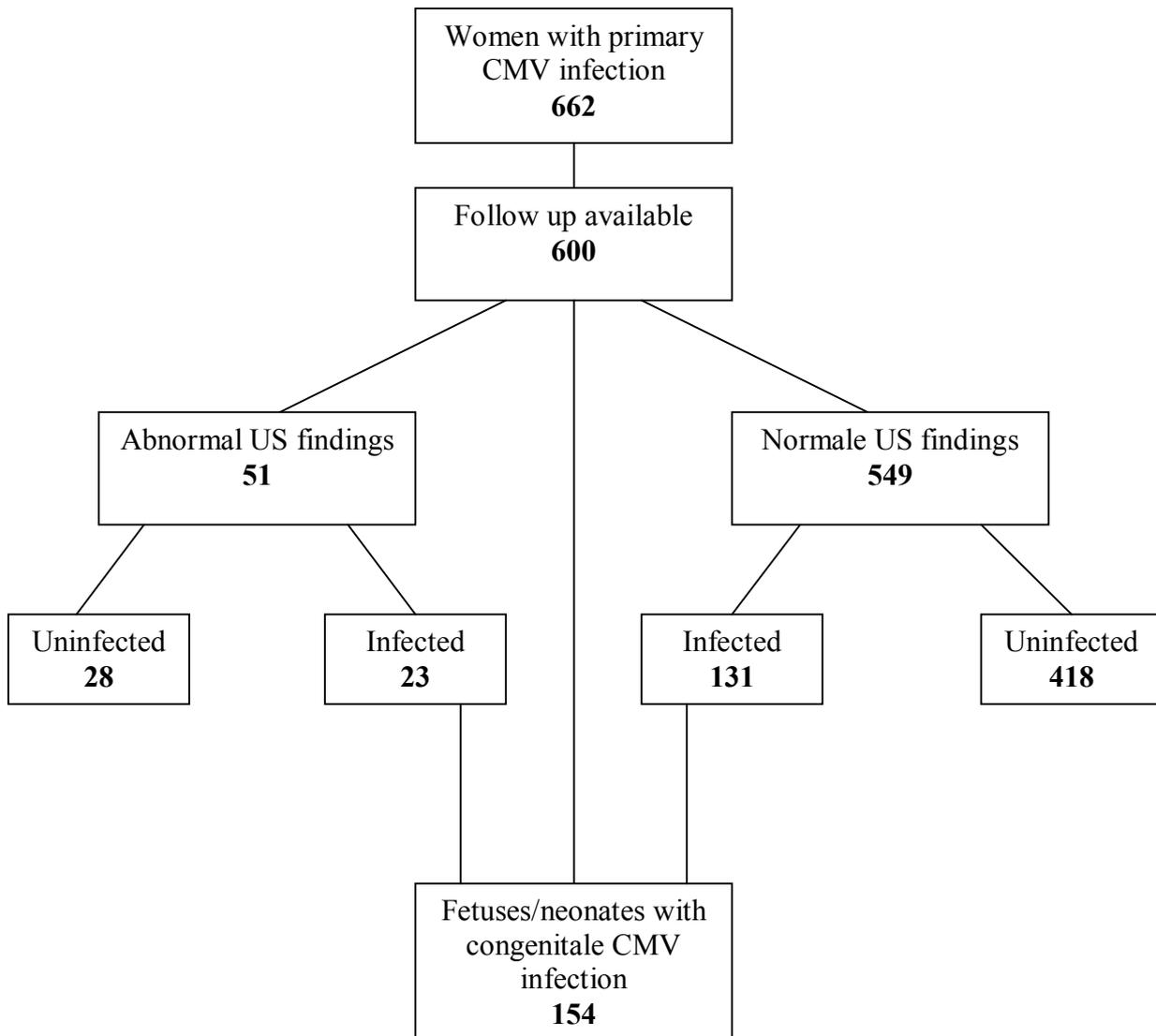


Tabella I. Screening efficiency of ultrasound (US) examination in predicting congenital CMV infection

US findings	Uninfected	Infected	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Abnormal	28	23	14.93	93.72	45.09	76.13
Normal	418	131				
Total	446	154				

PPV positive predictive value
NPV negative predictive value

Tabella II. Abnormal ultrasonographic findings in uninfected newborns from mothers with primary CMV infection

Choroid plexus cysts	7 cases
Mild monolateral pyelectasis	7 cases
IUGR	6 cases
Hyperechogenic bowel	5 cases (of which 3 normalized at subsequent ultrasound follow-up at 28 weeks)
Mild monolateral ventriculomegaly	1 case
Cerebral ventriculomegaly and corpus callosum agenesis	1 case
Mild enlargement of the quadrigeminal cistern and dilation of the posterior fossa with slight rotation of the vermis with respect to the brain stem axis	1 case

CMV: cytomegalovirus

Tabella III - Sonographic abnormalities and pregnancy outcomes of CMV infected infants/fetuses

	Abnormal sonographic findings	20-22 wks	30-33 wks	OUTCOME
1	Cerebral ventriculomegaly	X	NP	TOP: disseminated CMV infection, pneumonitis, corpus callosum agenesis, hepatomegaly
2	Mild cerebral ventriculomegaly	X	NF	CMV- infected neonate with mild hepatitis Fetal ventriculomegaly resolved in utero
3	Cerebral ventriculomegaly; hyperechogenic bowel	X	X	CMV- infected neonate severe cerebral ventriculomegaly, diffuse microcalcified areas, hepatosplenomegaly Chorioretinitis and mental retardation after first year
4	Mild cerebral ventriculomegaly hyperechogenic bowel	X	NP	TOP: mild cerebral ventriculomegaly and CMV disseminated infection with severe involvement of liver and lung
5	IUGR	NF	X	Symptom-free CMV-infected neonate at birth; bilateral hearing loss within 1 year
6	Cerebral ventriculomegaly	NF	X	CMV- infected neonate with mild cerebral ventriculomegaly and monolateral hearing impairment at 1 year
7	Hyperechogenic bowel	X	X	Symptom-free CMV-infected neonate at birth; hearing loss and poor psychomotor development after 1 year
8	Hyperechogenic bowel	X	NP	TOP: disseminated CMV infection with hepatomegaly and cerebral ventriculomegaly
9	IUGR	NF	X	Symptom-free CMV-infected neonate
10	Hyperechogenic bowel	X	NP	TOP: CMV infection with massive involvement of lung, heart and kidney. Hepatomegaly and ileal atresia.
11	Hyperechogenic bowel	X	NP	TOP: disseminated CMV infection with hepatomegaly and liver and brain calcifications
12	Cerebral ventriculomegaly	X	NP	TOP: disseminated CMV infection with massive involvement of lung, liver, pancreas, kidney, brain and bilateral cerebral ventriculomegaly
13	Hydronephrosis	X	X	Symptom-free CMV-infected neonate
14	Cerebral ventriculomegaly	NF	X	Symptom-free CMV-infected neonate
15	Cerebral ventriculomegaly	NF	X	CMV-infected neonate with severe cerebral ventriculomegaly and diffuse brain calcifications at birth; lissencephaly within 1 year with poor psychomotor development and bilateral hearing loss
16	Cerebral ventriculomegaly, cerebral atrophy, cerebellar hypoplasia, hepatomegaly, hyperechogenic bowel, IUGR	X	NP	TOP: disseminated CMV infection with massive involvement of lung, liver, pancreas, kidney and brain; bilateral cerebral ventriculomegaly and cerebellar hypoplasia
17	Hyperechogenic bowel	NF	X	CMV-infected neonate with cerebral calcifications, hearing loss and chorioretinitis
18	Hyperechogenic bowel	X	NP	TOP: cerebral periventricular monolateral calcifications
19	Cerebral periventricular echogenicity	NF	X	CMV-infected neonate with cerebral calcifications, cerebral palsy and mental retardation after first year
20	IUGR	NF	X	Symptom-free CMV-infected neonate
21	Hyperechogenic bowel	X	X	Symptom-free CMV-infected neonate
22	Hydrops	X	NP	IUD at 22 wks' gestation: CMV-infected fetus with severe involvement of lung, liver and brain
23	Cerebral ventriculomegaly	X	NP	TOP: cerebral ventriculomegaly and brain calcifications

Amniotic fluid samplings were obtained at 21 weeks of gestation in cases 1-4, 8-10, 12-22. Negative results of amniocentesis in cases 13, 20,21

CMV= cytomegalovirus; IUD = Intrauterine death; IUGR= In utero growth restriction; NP = Not performed; NF= Normal finding; TOP= Termination of pregnancy

Tabella IV. Screening efficiency of ultrasound (US) examination in predicting symptomatic CMV infection in all fetuses exposed in utero.

US findings	Uninfected/infected asymptomatic	Infected symptomatic	Total	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Abnormal	33	18	51	20.93	93.57	35.29	87.61
Normal	481	68	549				
Total	514	86	600				

PPV positive predictive value
 NPV negative predictive value

Tabella V. Screening efficiency of ultrasound (US) examination in predicting symptomatic CMV infection in congenitally infected fetuses/newborns.

US findings	Symptomatic congenital infection		Total	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
	Yes	No					
Abnormal	18	5	23	20.93	92.64	78.26	48.09
Normal	68	63	131				
Total	86	68	154				

PPV positive predictive value

NPV negative predictive value

Bibliografia

1. Alford CA, Stagno S, Pass RF, Britt WJ: Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (Suppl 7):S745,.
2. Boppana SB, Pass RF, Britt WS, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 93-9.
3. Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy: incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA* 1986; 256:1904-84.
4. Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA: The outcome of congenital cytomegalovirus in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 1992; 326:663.
5. Ross SA, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection: outcome and diagnosis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004; 16: 44-9.
6. Lipitz S, Achiron R, Zalel Y, Mendelson E, Tepperberg M, Gamzu R. Outcome of pregnancies with vertical transmission of primary cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 2002;100: 428–33.
7. La Torre R, Nigro G, Mazzocco M, Best AM, Adler SP. Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection is associated with fetal and neonatal disease, *Clin Infect Dis* 2006; 43:994–1000

8. Ornoy A, Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reproductive Toxicology* 2006; 21: 399–409
9. Ville Y. The megalovirus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:159-63.
10. Lazzarotto T, Gabrielli L, Lanari M, Guerra B, Bellucci T, Sassi M, Landini MP. Congenital Cytomegalovirus infection: recent advances in the diagnosis of maternal infection. *Hum Immunol* 2004; 65: 410-5.
11. Guerra B, Lazzarotto T, Quarta S, Lanari M, Bovicelli L, Nicolosi A, Landini MP. Prenatal diagnosis of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 476-82.
12. Guerra B, Simonazzi G, Banfi A, Lazzarotto T, Farina A, Lanari M, Rizzo N. Impact of diagnostic and confirmatory tests and prenatal counseling on the rate of pregnancy termination among women with positive cytomegalovirus immunoglobulin M antibody titers. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 221.e1-221.e6.
13. Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, Papa I, Gabrielli L, Guerra B, Landini MP, Faldella G. Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics* 2006; 117: e76-83
14. Holzgreve W, Feil R, Louwen F, Miny P. Prenatal diagnosis and management of fetal hydrocephaly and lissencephaly. *Childs Nerv Syst.* 1993;9(7):408-12.

15. Penna L, Bower S. Hyperechogenic bowel in the second trimester fetus: A review. *Prenat Diagn* 2000;20:909 –13.
16. MacGregor SN, Tamura R, Sabbagha R, Brenhofer JK, Kambich MP, Pergament E. Isolated hyperechoic fetal bowel: significance and implications for management. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(4):1254-8.
17. Ghose I, Mason GC, Martinez D, Harrison KL, Evans JA, Ferriman EL, et al. Hyperechogenic fetal bowel: A prospective analysis of sixty consecutive cases. *Br J Obstet Gynecol* 2000;107:426 –9.
18. Enders G, Bader U, Lindemann L, Schalasta G, Daiminger A. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *Prenat Diagn* 2001; 21: 362-77.
19. Liesnard C, Donner C, Brancart F, Gosselin F, Delforge M-L, Rodesch F. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: prospective study of 237 pregnancies at risk. *Obstet Gynecol* 2000; 95:881-8.
20. Azam AZ, Vial Y, Fawer CL, Zufferey J, Hohlfeld P. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol*. 2001;97(3):443-8.
21. Berkowitz RL. Should every pregnant woman undergo ultrasonography? *New Engl J Med* 1993; 329: 874-5
22. Guibaud L, Attia-Sobol J, Buener A, Foray P, Jacquet C, Champion F, Arnould P, Pracros JP, Golfier F. Focal sonographic periventricular pattern associated with mild ventriculomegaly in

foetal cytomegalic infection revealing cytomegalic encephalitis in the third trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2004; 24: 727–32.

23. Griffiths PD, Walter S. Cytomegalovirus. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18:241-245.

24. Adler SP, Finney JW, Manganello AM, Best AM. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. *J Pediatr*. 2004;145:485-91.

25. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM; Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 2005;353:1350-62.