

ISUOG Practical Guidelines: rola ultrasonografii w diagnostyce infekcji wrodzonych

<https://www.isuog.org/resource/isuog-practice-guidelines-role-of-ultrasound-in-congenital-infection-pdf.html>

Wstęp

Ultrasonografia odgrywa kluczową rolę w diagnostyce i postępowaniu w przypadku zakażeń wrodzonych. W niektórych przypadkach nieprawidłowości, stwierdzone w badaniu USG, mogą skłonić lekarza do zlecenia dodatkowych badań laboratoryjnych w kierunku infekcji, w innych badania przesiewowe na obecność infekcji mogą prowadzić do wykonania badania USG ukierunkowanego na wykrycie powikłań płodowych. Po postawieniu diagnozy, ultrasonografia może być pomocna w ocenie rokowania i ustalenia dalszego postępowania.

Poniższe wytyczne opisują rolę ultrasonografii w diagnostyce i postępowaniu w przypadku wykrycia zakażeń wrodzonych wywołanych przez następujące patogeny: cytomegalowirus (CMV), toxoplasma, parwowirus B19, wirus różyczki, VZV oraz wirus ZIKA. W każdym przypadku omówione zostaną objawy ultrasonograficzne, wpływ czasu zakażenia na rokowanie oraz przedstawiony zostanie krótki zarys odpowiedniego postępowania. Niniejsze wytyczne nie dotyczą zapobiegania ani zaleceń dotyczących badań przesiewowych w kierunku w.w infekcji, ponieważ postępowanie powinno być zgodne z lokalnymi wytycznymi, które mogą różnić się w zależności od kraju.

Pomimo, że znane są przypadki wewnątrzmacicznych zakażeń wirusem HSV, patogen ten nie został uwzględniony w poniższych wytycznych, jako że większość noworodkowych zakażeń HSV nabywana jest podczas porodu, w wyniku bezpośredniego kontaktu płodu z kanałem rodny lub poprzez infekcję wstępującą po przedwczesnym pęknięciu błon płodowych. Wewnątrzmaciczne przeniesienie zakażenia HSV z matki na płód jest rzadkie i szacuje się, że występuje tylko w 5% przypadków, wtórnie do hematogennego rozsiewu przez łożysko.

Objawy ultrasonograficzne mogące wskazywać na infekcję wewnątrzmaciczną.

Tabela 1. podsumowuje objawy ultrasonograficzne, mogące sugerować występowanie infekcji wewnątrzmacicznej. Obecność któregośkolwiek z wymienionych objawów nie jest jednoznaczna, ale powinna skłonić do wykonania dodatkowych testów laboratoryjnych w kierunku CMV, toksoplazmozy, różyczki, VZV lub wirusa ZIKV. W przypadku stwierdzenia niedokrwistości lub obrzęku płodu zalecane jest wykonanie badań w kierunku parwowirusy.

- Kobietom, u których pojawi się wysypka bez pęcherzyków i inne objawy sugerujące infekcję wirusową, powinno się zaproponować wykonanie testów w kierunku różyczki i parwowirusa B19.
- Kobietom, u których wystąpi specyficzna wysypka na twarzy (tzw. zespół spoliczkowanego dziecka) powinno się zaproponować wykonanie badań w kierunku parwowirusy.

- U pacjentek z potencjalnym ryzykiem ekspozycji na toksoplazmozę i prezentujących objawy sugerujące infekcję ogólnoustrojową (np. złe ogólne samopoczucie) należy zaproponować wykonanie testów w tym kierunku.

Tabela 1.

Nieprawidłowości czaszkowe	Nieprawidłowości zewnątrzczaszkowe	Nieprawidłowości łożyska/płynu owodniowego
Wodogłowie	Hipotrofia	Placentomegalia
Zwapnienia	Jelita hiperechogeniczne	Zwapnienia łożyska
Nieprawidłowości mózdzku	Hepatomegalia	Małowodzie/bezwodzie
Niedorozwój robaka mózdzku	Splenomegalia	Wielowodzie
Krwotoki do mózdzku		
Zwapnienia		
Torbiele		
Pseudotorbiele okołokomorowe		
MCA-PSV > 1,5 MoM		
Nieprawidłowości kory mózgowej		
Polimikrogyria		
Lizencefalia		
Pachygyria		
Schizencefalia		
Małogłowie		

Diagnostyka infekcji u pacjentki

Najczęściej stosowanymi testami do diagnozowania infekcji są testy immunoenzymatyczne (ELISA). Testy serologiczne oznaczające specyficzne dla wirusa przeciwciała IgM i IgG, najlepiej w odniesieniu do oznaczenia wykonanego przez zakażeniem, są często pomocne w postawieniu diagnozy i określenia czasu trwania infekcji. Przydatne jest również oznaczenie awidności – im więcej czasu upłynęło od zakażenia pierwotnego, tym wyższa jest awidność.

Diagnostyka infekcji u płodu

Ryzyko uszkodzenia płodu jest tym większe, im na wcześniejszym etapie ciąży doszło do zakażenia. Po postawieniu diagnozy infekcji u pacjentki za pomocą badań laboratoryjnych należy ocenić płód pod kątem potencjalnego zakażenia. Ostateczne postawienie diagnozy jest jednak możliwe tylko poprzez badania inwazyjne, takie jak amniopunkcja lub pobranie krwi pępowinowej. Zazwyczaj wynik badania PCR płynu owodniowego jest pozytywny dopiero po 6-8 tygodniach od infekcji pierwotnej u pacjentki.

Dodatkowo, amniopunkcja jest diagnostyczna dopiero po 18-20tyg., jako że wcześniej układ moczowy płodu nie jest wystarczająco rozwinięty, więc wirus nie jest wydalany do płynu

owodniowego w odpowiednim stężeniu. Amniopunkcja powinna być więc wykonywana po 18-20 tyg. ciąży i ponad 8 tygodni od infekcji pierwotnej pacjentki. W przeciwnym wypadku istnieje wysokie ryzyko uzyskania wyników fałszywie negatywnych.

Warto zaznaczyć, że potwierdzenie infekcji u płodu nie oznacza, że wystąpią u niego powikłania. Zarażony płód może nigdy nie rozwinąć żadnych nieprawidłowości możliwych do zidentyfikowania w badaniu USG lub w badaniach postnatalnych, takich jak rezonans magnetyczny. Należy jednak pamiętać, że nawet u dzieci, u których nie zdiagnozowano żadnych nieprawidłowości w badaniach obrazowych, mogą wystąpić trudne do przewidzenia, długoterminowe następstwa infekcji.

Cytomegalowirus (CMV)

CMV, wirus z grupy herpeswirusów, jest najczęstszą wirusową przyczyną infekcji wrodzonych, dotyczącą 0,2-2,2% wszystkich noworodków. Jest główną przyczyną niedosłuchu czuciowego-nerwowego (oprócz przyczyn genetycznych) i stanowi istotną przyczynę zaburzeń neurologicznych. Około 10-15% noworodków z wrodzonym zakażeniem CMV nie wykazuje żadnych objawów przy urodzeniu, a do 25% zakażonych dzieci rozwija upośledzenie w dalszych latach życia.

Do zakażenia cytomegalowirusem może dojść po raz pierwszy podczas ciąży, wówczas nazywane jest zakażeniem pierwotnym. Może być także wynikiem reaktywacji wcześniejszego zakażenia, bądź wynikać z ponownego zakażenia innym szczepem wirusa (zakażenie wtórne). Transmisja wirusa do płodu następuje przez łożysko. Zakażenie pierwotne matki jest związane z większym ryzykiem transmisji niż zakażenie wtórne. Średnie ryzyko zakażenia płodu w przypadku infekcji pierwotnej matki wynosi 30-40%, podczas gdy w przypadku infekcji wtórnej jest to 1-2%.

Ryzyko wystąpienia zakażenia wrodzonego u płodu wzrasta wraz z czasem trwania ciąży (ok. 30% w I trymestrze do ok. 47% w III trymestrze.) Należy jednak zaznaczyć, że ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań zakażenia u płodu maleje wraz z wiekiem ciążowym. Najnowsze badania pokazują, że jedynie zakażenia, do których doszło w I trymestrze, wiążą się z występowaniem długoterminowych powikłań u noworodka.

Pierwotne zakażenie CMV podczas ciąży zazwyczaj przebiega bezobjawowo. U części kobiet można zaobserwować objawy podobne do tych, które występują w przebiegu mononukleozy, takie jak: gorączka, złe samopoczucie, bóle mięśniowe, powiększenie węzłów chłonnych szyjnych, rzadziej zapalenie wątroby lub zapalenie płuc. Podobnie, jak inne wirusy z rodziny herpeswirusów, CMV może pozostawać przez długi czas w stanie uśpiania (głównie w gruczołach ślinowych) i może zostać reaktywowany w dowolnym momencie życia, również w trakcie ciąży.

Diagnostyka zakażenia CMV u matki

- Diagnoza pierwotnego zakażenia CMV w ciąży może zostać postawiona na podstawie:
 - pojawienia się swoistych przeciwciał IgG CMV u kobiety, która wcześniej była seronegatywna
 - wykrycia przeciwciał IgM CMV i IgG o niskiej awidności (**GRADE OF RECOMMENDATION: B**)
- Zakażenie wtórne nie może być wykluczone za pomocą testów serologicznych (**GRADE OF RECOMMENDATION: C**)

Rutynowe badania przesiewowe w kierunku CMV nie są zalecane w większości krajów, jako że nie spełniają kilku kryteriów skutecznego testu przesiewowego. W związku z tym badania laboratoryjne w kierunku cytomegalii są zazwyczaj oferowane kobietom, u których wystąpiły objawy grypopodobne lub objawy zapalenia wątroby (przy negatywnych wyników w kierunku WZW typu A, B i C) oraz pacjentkom, u których w rutynowym badaniu USG wykryto nieprawidłowości, mogące sugerować zakażenie CMV, takie jak wodogłowie, małogłowie, zwapnienie, krwotok dokomorowy, torbiele okołokomorowe, hipoplazja mózdzku, jelita hiperechogeniczne, FGR, wysięk osierdziowy, wodobrzusze lub obrzęk płodu. Częstotliwość występowania poszczególnych nieprawidłowości ultrasonograficznych płodu w przypadkach wrodzonego zakażenia CMV przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2.

Nieprawidłowości ultrasonograficzne	Częstość występowania (%)
Wentrikulomegalia	4.5–11.6
Zwapnienia wewnątrzczaszkowe	0.6–17.4
Mikrocefalia	14.5
Torbiele podwyściółkowe	11.6
Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu	1.9–13
Jelita hiperechogeniczne	4.5–13
Hepatomegalia	4.3
Zwapnienia wątroby	1.4
Placentomegalia lub zwapnienia łożyska	4.3
Wodobrzusze	8.7
Płyn w osierdziu	7.2
Obrzęk płodu	0.6
Nerki hiperechogeniczne	4.3

Obecność IgM nie może stanowić podstawy dla rozpoznania świeżego pierwotnego zakażenia CMV (jak np. w przypadku różyczki). Spowodowane jest to następującymi czynnikami:

- - IgM mogą utrzymywać się przez wiele miesięcy po pierwotnym zakażeniu CMV
- - IgM mogą być obecne podczas zakażenia wtórnego
- - może wystąpić reaktywność krzyżowa przeciwciał spowodowana inną infekcją wirusową np. EBV

Pełna diagnostyka laboratoryjna infekcji CMV powinna obejmować oznaczenie CMV IgG, IgM oraz awidności IgG wśród kobiet seropozytywnych, co pozwala oszacować prawdopodobny czas zakażenia. Niski wskaźnik awidności (<30%) sugeruje niedawne pierwotne zakażenie (do którego doszło w ciągu ostatnich 3 miesięcy), podczas gdy wysoka awidność (>60%) wskazuje na dawne (do którego doszło ponad 3 miesiące wcześniej) lub wtórne zakażenie.

Postawienie diagnozy wtórnego zakażenia CMV jest trudne, jako że wzrost poziomu IgG nie stanowi pewnego potwierdzenia. Może być on spowodowany nieswoistą poliklonalną stymulacją układu odpornościowego. W praktyce jedynym sposobem potwierdzenia wtórnego zakażenia CMV i przeniesienia infekcji na płód jest badanie CMV-PCR płynu owodniowego.

Diagnostyka zakażenia CMV u płodu:

- Diagnoza zakażenia płodu może być postawiona po wykryciu DNA CMV w badaniu PCR płynu owodniowego. Amniopunkcja powinna być wykonana min. 8 tyg. po szacowanym czasie zakażenia matki i po 20 tyg. ciąży. **(GRADE OF RECOMMENDATION: B)**
- Główne czynniki ryzyka uzyskania fałszywie negatywnego wyniku to odstęp czasu pomiędzy szacowanym czasem zakażenia a amniopunkcją krótszy niż 8tyg. i wiek ciążowy <18tyg. podczas amniopunkcji. **(GRADE OF RECOMMENDATION: C)**

Diagnoza zakażenia płodu może być postawiona na podstawie wykrycia wirusa lub genomu wirusowego (DNA) w płynie owodniowym za pomocą badania PCR. Istotnym czynnikiem jest czas wykonania amniopunkcji. Pojawienie się wirusa w płynie owodniowym jest zależne od czasu, jaki jest potrzebny do przejścia wirusa przez łożysko i jego wydalenie wraz z moczem płodu. Powinna być wykonana co najmniej 8 tygodni po szacowanym czasie pojawienia się infekcji u matki i po 20 tyg. ciąży. (niektóre badania pokazują, że wyniki w przypadku amniopunkcji wykonanej ok. 17 tyg są podobne). Główne czynniki ryzyka uzyskania fałszywie negatywnego wyniku to odstęp czasu pomiędzy szacowanym czasem zakażenia, a amniopunkcją krótszy niż 8tyg. i wiek ciążowy <18tyg. podczas amniopunkcji.

Płodowe objawy mogące wskazywać na wrodzone zakażenie CMV

Wśród klinicznych cech zakażenia CMV obserwowanych przy porodzie wymieniane są: SGA, mikrocefalia, żółtaczka, wybroczyny lub plamica, wysypka typu „blueberry muffin” wskazująca na hematopoezę pozaszpikową oraz hepatosplenomegalia. Po postawieniu diagnozy w czasie trwania ciąży głównym celem jest oszacowanie ryzyka wystąpienia objawowej infekcji u noworodka. Należy pamiętać, że część objawów CMV (np. późno występująca obustronna utrata słuchu) może pojawić się dopiero później, co podkreśla znaczenia opieki pediatrycznej i regularnego monitorowania słuchu u wszystkich zakażonych niemowląt.

Oszacowanie wystąpienia powikłań u noworodka zakażonego CMV jest trudne. Szacunki opierają się głównie na trzech czynnikach: czasie zakażenia, obecności i rodzaju nieprawidłowości u płodu i wynikach badań laboratoryjnych.

Wiek ciążowy w momencie zakażenia matki

- Kobiety powinny być poinformowane, że prawdopodobieństwo transmisji wertykalnej po pierwotnym zakażeniu matki wynosi średnio około 30–40%, przy czym wskaźnik ten wzrasta wraz z postępem ciąży, wynosząc około 0–10% w okresie przedkoncepcyjnym, 25–45% w okresie około poczęcia i pierwszym trymestrze, 45% w drugim trymestrze i 47–78% w trzecim trymestrze. **(GRADE OF RECOMMENDATION: C)**
- Kobiety powinny być poinformowane, że na podstawie ograniczonych danych, prawdopodobieństwo ciężkich objawów przy urodzeniu u zakażonego płodu po pierwotnym zakażeniu matki wynosi 70% w okresie około poczęcia, 20% w pierwszym trymestrze, 5% w drugim trymestrze, a w okresie przedkoncepcyjnym lub trzecim trymestrze jest mało prawdopodobnie. **(GRADE OF RECOMMENDATION: C)**

Tak jak w przypadku innych zakażeń wirusowych, ryzyko transmisji wertykalnej rośnie wraz z wzrostem wieku ciążowego w momencie zakażenia matki. Związek pomiędzy czasem zakażenia a ciężkością objawów występujących u płodu/novorodka jest mniej dokładnie poznany.

W jednym z badań Gindes i in. określili wskaźnik transmisji po pierwotnym zakażeniu matki po 25 tygodniu ciąży na 75%. Bodeus i in. obserwowali 123 kobiety, u których doszło pierwotnego zakażenia CMV w trakcie ciąży. Ogólny wskaźnik transmisji w populacji badanej wyniósł 57,5%, a badacze stwierdzili istotną statystycznie różnicę w wskaźniku transmisji wertykalnej między przypadkami serokonwersji matki w pierwszym trymestrze a trzecim trymestrze (36% vs 77,6%; $P < 0,001$). Ryzyko transmisji, gdy serokonwersja miała miejsce w drugim trymestrze, wynosiło 44,9%. Inne badanie oceniało ryzyko transmisji wertykalnej po pierwotnym zakażeniu matki w fazie przedkoncepcyjnej (między 8 a 2 tygodniami przed rozpoczęciem ostatniej miesiączki), około poczęcia (między 1 tygodniem przed a 5 tygodniami po LMP) oraz później w ciąży (między 6 a 20 tygodniem ciąży oraz między 20 a 38 tygodniem ciąży). Nie stwierdzono przypadków zakażenia wrodzonego w grupie przedkoncepcyjnej, podczas gdy zakażenie wrodzone wystąpiło w 45% przypadków w grupie około poczęcia. W przypadkach, w których do pierwotnego zakażenia doszło pomiędzy 6 a 20 tygodniem ciąży, wskaźnik transmisji wynosił 30%, a gdy miało to miejsce między 20 a 38 tygodniem ciąży, wynosił 58%.

W jednym z badań Revello i Gerna stwierdzili, że 9% noworodków było zakażonych CMV po przedkoncepcyjnym zakażeniu matki, ale żadne z nich nie wykazywało cech klinicznych zakażenia przy urodzeniu.

Związek pomiędzy wiekiem ciążowym podczas zakażenia pierwotnego matki i jego skutkami dla noworodka jest mniej dokładnie opisany z uwagi na brak ujednoliconego screeningu noworodków oraz faktu, że 90% zakażeń pierwotnych CMV jest bezobjawowych, ciężko jest więc określić dokładny czas zakażenia matki. Niemniej jednak, rośnie liczba dowodów wskazująca na to, że podobnie jak w przypadku innych zakażeń u płodu/novorodka, zakażenie matki przed poczęciem wiąże się z bardzo małym ryzykiem wystąpienia powikłań u noworodka.

W jednym z badań Pass i in. stwierdzili, że SNHL (obustronna utrata słuchu) występowała u 24% dzieci w grupie zakażeń do których doszło podczas pierwszego trymestru, w porównaniu do 2,5% w grupie późniejszego zakażenia. Stwierdzili, że powikłania neurologiczne (SNHL, upośledzenie umysłowe, porażenie mózgowe, drgawki lub zapalenie siatkówki) występowały u 32% dzieci, u których do zakażenia matki doszło w pierwszym trymestrze, w porównaniu do 15% w drugiej grupie.

Obecność nieprawidłowości płodu

- Kobiety powinny zostać poinformowane, że prawidłowe wyniki badań USG i MRI mózgowia wiążą się z niskim ryzykiem wystąpienia powikłań neurologicznych, ale nie są w stanie wykluczyć powikłań związanych ze słuchem dziecka. **(GRADE OF RECOMMENDATION: C)**
- Kobiety powinny zostać poinformowane, że nieprawidłowości w badaniu USG mogą pojawić się po min. 12 tygodniach od zakażenia matki. Zalecana jest dokładna ocena USG co 2-4 tygodnie przez cały czas trwania ciąży. **(GRADE OF RECOMMENDATION: C)**

W przypadku braku rutynowych badań prenatalnych w kierunku infekcji CMV do postawienia diagnozy dochodzi najczęściej prenatalnie podczas wykrycia nieprawidłowości, mogących wskazywać na zakażenia CMV podczas rutynowego badania USG. Wszelkie nieprawidłowości ultrasonograficzne powinny prowadzić do wykonania badań serologicznych u matki i/lub amniopunkcji celem wykonania badania PCR płynu owodniowego.

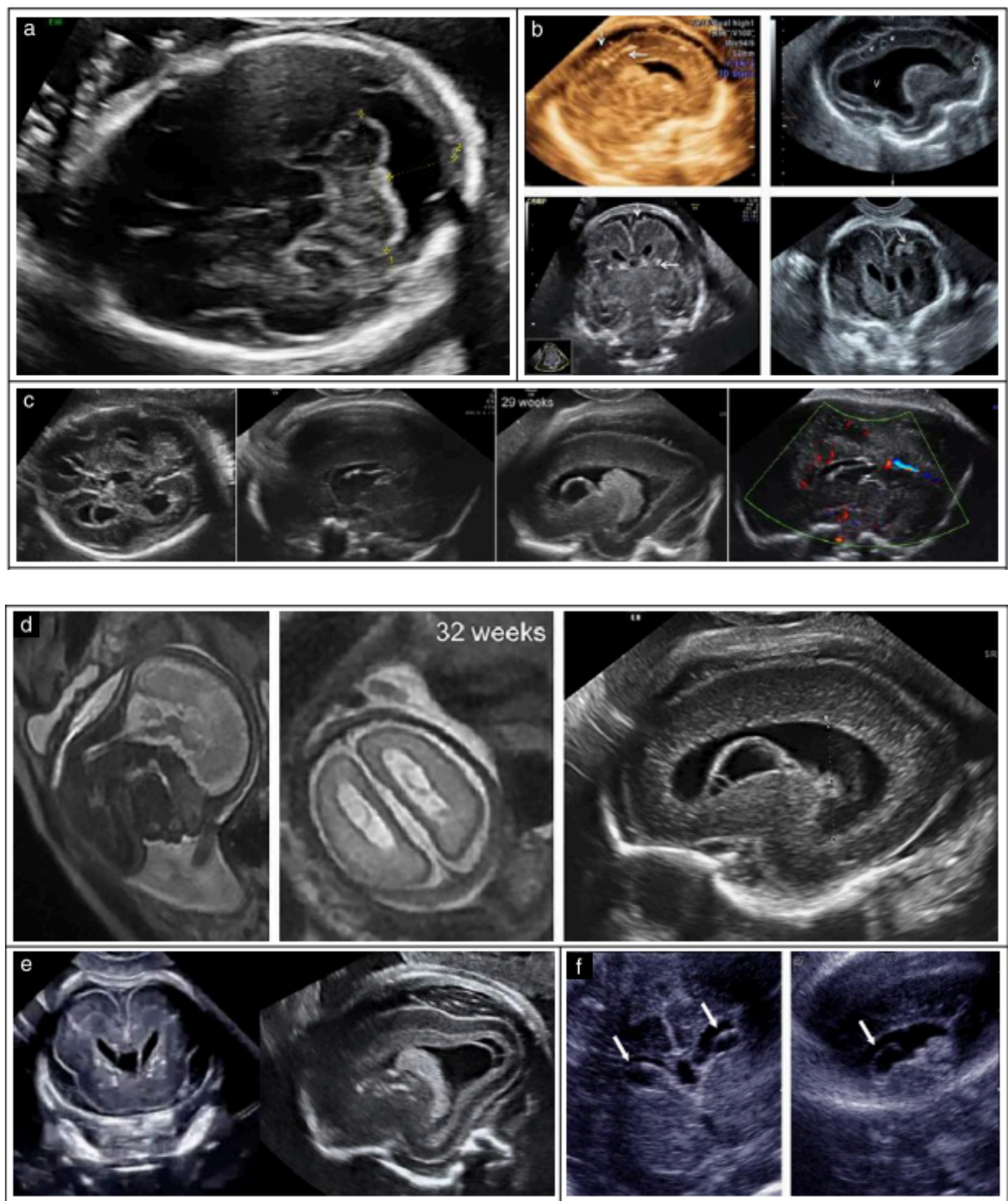
Nieprawidłowości wykrywane podczas badania USG mogą być podzielone na:

- nieprawidłowości czaszkowe płodu (*rysunek 1*)
- nieprawidłowości pozaczaszkowe płodu (*rysunek 2*)
- nieprawidłowości łożyskowe/płynu owodniowego (*rysunek 3*)

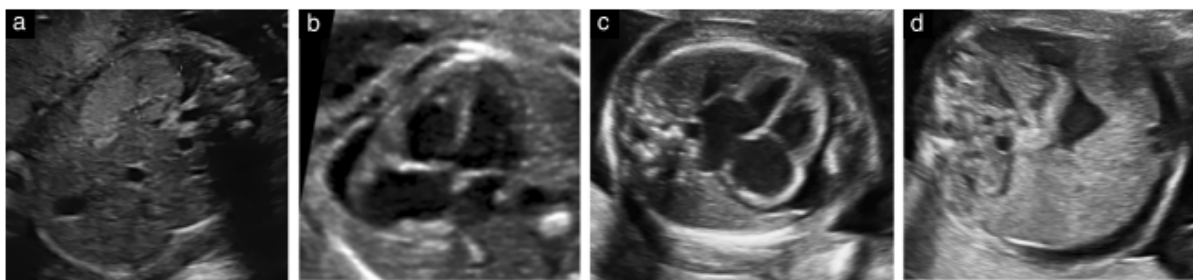
Łożysko wydaje się działać jak bariera dla patogenu, dlatego też nie wszystkie zakażenia pierwotne matki prowadzą do wystąpienia infekcji u płodu. W niektórych badaniach opisano pogrubienie łożyska, jego heterogeniczny wygląd i występowanie zwapnień jako czynniki sugerujące zapalenie łożyska, które może wystąpić bezpośrednio przed pojawieniem się zakażenia płodu. Czas pomiędzy pierwotnym zakażeniem matki, a pojawieniem się ultrasonograficznych nieprawidłowości

płodu, opisywany w literaturze jest zróżnicowany. W jednym z badań, w którym uczestniczyło 189 kobiet z pierwotnym zakażeniem CMV, odstęp ten wynosił ok.12 tyg. (po zakażeniu matki w 14tyg. ciąży). Nigro i in. opisali przypadek, w którym zakażenie pierwotne miało miejsce w 6 tygodniu ciąży, ale nieprawidłowości ultrasonograficzne (w tym przypadku krwotok wewnątrzkomorowy) pojawiły się dopiero w 20.tyg. ciąży. Inne badanie dotyczące zakażenia u kobiety HIV-pozytywnej w 6 tygodniu ciąży wykazało, że nieprawidłowości ultrasonograficzne były widoczne dopiero po 36 tygodniu ciąży. Wniosek z powyższych badań jest taki, że nawet jeśli do zakażenia wystąpi na samym początku ciąży, to szczegółowe monitorowanie w badaniu USG jest wskazane aż do porodu.

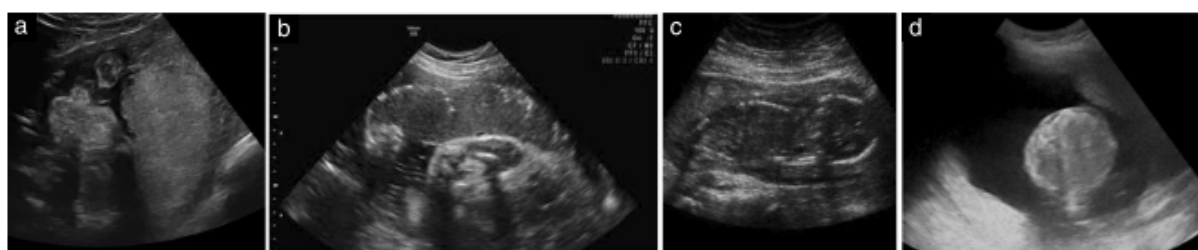
Głównym objawem ultrasonograficznym, mogącym wskazywać na objawowe zakażenie CMV płodu, są nieprawidłowości mózgowe. Po ich stwierdzeniu powinno się rozszerzyć diagnostykę o badanie MRI mózgowia z użyciem sekwencji T1 i T2. Gdy USG i MRI są wykonane u płodu zakażonego wirusem w trzecim trymestrze, czułość w identyfikacji zmian w OUN określana jest na ok.95%. Gdy zarówno badanie USG i MRI nie wykazują odchyleń, ryzyko wystąpienia nieprawidłowości u noworodka po porodzie jest znikome.



Rysunek 1. Nieprawidłowości czaszkowe typowe dla zakażenia CMV są zróżnicowane i obejmują: powiększoną cysternę wielką (a), zwapnienia śródczaszkowe (b), wodogłowie, agenezję ciała modzelowatego i zrosty wewnątrzkomorowe (c,d), zmiany torbielowate okołokomorowe (c,f), lizencefalię (d), zwapnienia mózgowe i torbiele okołokomorowe (e) oraz torbiele podwyściółkowe (f)



Rysunek 2. Ultrasonograficzne cechy pozaczaszkowe typowe dla zakażenia CMV są zróżnicowane i obejmują: splenomegalię (a), kardiomegalię (b,c), wysięk osierdziowy (b,c), obrzęk płodu (c) i wodobrzusze (d).



Rysunek 3. Ultrasonograficzne nieprawidłowości dotyczące łożyska/płynu owodniowego typowe dla zakażenia CMV są różnorodne i obejmują: placentomegalię (a), zwapnienia w łożysku (b), małowodzie (c) i wielowodzie (d).

Parametry laboratoryjne

- Poziom wirerii w płynie owodniowym może być wyższy u płodów objawowych niż u bezobjawowych, jednak czynnik ten nie ma wysokiej wartości prognostycznej w diagnostyce zakażenia. (GRADE OF RECOMMENDATION: B)
- Wskaźniki takie jak beta-2-mikroglobulina, CMV IgM i wartość PLT oceniane podczas badania krwi płodu mogą pomóc w ocenie rokowania, ale zasadność pobierania krwi płodowej celem dodatkowej diagnostyki nie jest pewna. (GOOD PRACTICE POINT)

Zależność pomiędzy poziomem wirerii w płynie owodniowym a prawdopodobieństwem objawowego zakażenia płodu została opisana w kilku badaniach. Wykazano, że mediana poziomu wirerii była wyższa u płodów objawowych we wszystkich opisanych przypadkach, jednakże różnica ta była statystycznie istotna tylko w jednym z nich. Ponadto, niektóre płody z wysokim poziomem wirerii urodziły się bezobjawowe, podczas gdy u innych z niską wirerią występowały poważnie nieprawidłowości ultrasonograficzne. Wyniki te mogą być związane z różnicami w odstępie czasowym pomiędzy serokonwersją a amniopunkcją, ponieważ istnieją dowody na to, że poziom wirerii w płynie owodniowym zależy od czasu jaki upłynął od serokonwersji.

Zbadano próbki krwi płodowej pod kątem identyfikacji markerów specyficznych dla wirusa CMV. Wykazano, że średni poziom wirerii we krwi zakażonych noworodków jest znacząco wyższy w porównaniu z noworodkami bezobjawowymi. Antygenemia, wiremia i poziom DNA są wyższe we krwi

noworodków, u których obecne są nieprawidłowości ultrasonograficzne, ale różnica jest statystycznie znacząca tylko w przypadku antygenemii.

Kilku autorów zaproponowało oznaczenie niespecyficznych markerów z krwi płodowej jako wskaźników prognostycznych dla przebiegu zakażenia. Wśród nich wymieniane są: trombocytopenia ($PLT < 100000/mm^3$), ALT ($> 80 IU/ml$) i poziom bilirubiny bezpośredniej ($> 4 mg/dL$). W jednym z badań wykazano, że wszystkie te parametry były związane z obecnością objawów zakażenia przy urodzeniu. Inne badanie wskazało na znaczenie diagnostyczne trombocytopenii, stwierdzając, że wśród objawowych noworodków zakażonych CMV z prawidłowym wynikiem TK głowy, trombocytopenia wystąpiła u 56% z nich, podczas gdy wśród noworodków z nieprawidłowościami w badaniu TK wartość ta wynosiła 86%. Wydaje się, że oznaczenie wartości PLT w próbce krwi płodowej jest niezależnym wskaźnikiem prognostycznym dla zakażenia CMV i w pewnych przypadkach korzyści przeważają nad ryzykiem utraty ciąży (na poziomie 1-2%) związanym z pobraniem krwi. Teoria ta jest obiektem wielu dyskusji wśród klinicystów, więc zalecenia dotyczące tej kwestii nie są jednoznaczne.

Pobranie krwi płodowej wydaje się najbardziej przydatne w grupie o „średnim” rokowaniu tj. u płodów z pozamózgowymi nieprawidłowościami ultrasonograficznymi, w przypadku których ciężarna potrzebuje jak najwięcej informacji dotyczących rokowania, aby móc podjąć decyzję o dalszym postępowaniu. W momencie prenatalnego postawienia diagnozy wrodzonej infekcji CMV, ujemna wartość predykcyjna wyników ultrasonograficznych dla objawowej infekcji przy urodzeniu lub terminacji ciąży szacowana jest na 93%. Łączna wartość predykcyjna ultrasonografii i poziomu wirerii w płynie owodniowym oraz ultrasonografii i parametrów oznaczonych z krwi płodowej wynoszą odpowiednio 95% i 100%. U płodów z niewielkimi nieprawidłowościami w USG dodatnia wartość predykcyjna samej ultrasonografii oraz w połączeniu z poziomem wirerii w płynie owodniowym lub oznaczeniem parametrów z krwi płodowej wynoszą odpowiednio 60%, 78% i 79%. To rodzi pytanie o dodatkową wartość markerów krwi płodowej uzyskanych poprzez kordocentezę, w porównaniu do markerów w płynie owodniowym, które są już uzyskane w momencie amniopunkcji w celu postawienia prenatalnej diagnozy.

Płody zakażone wirusem CMV można podzielić na 3 grupy:

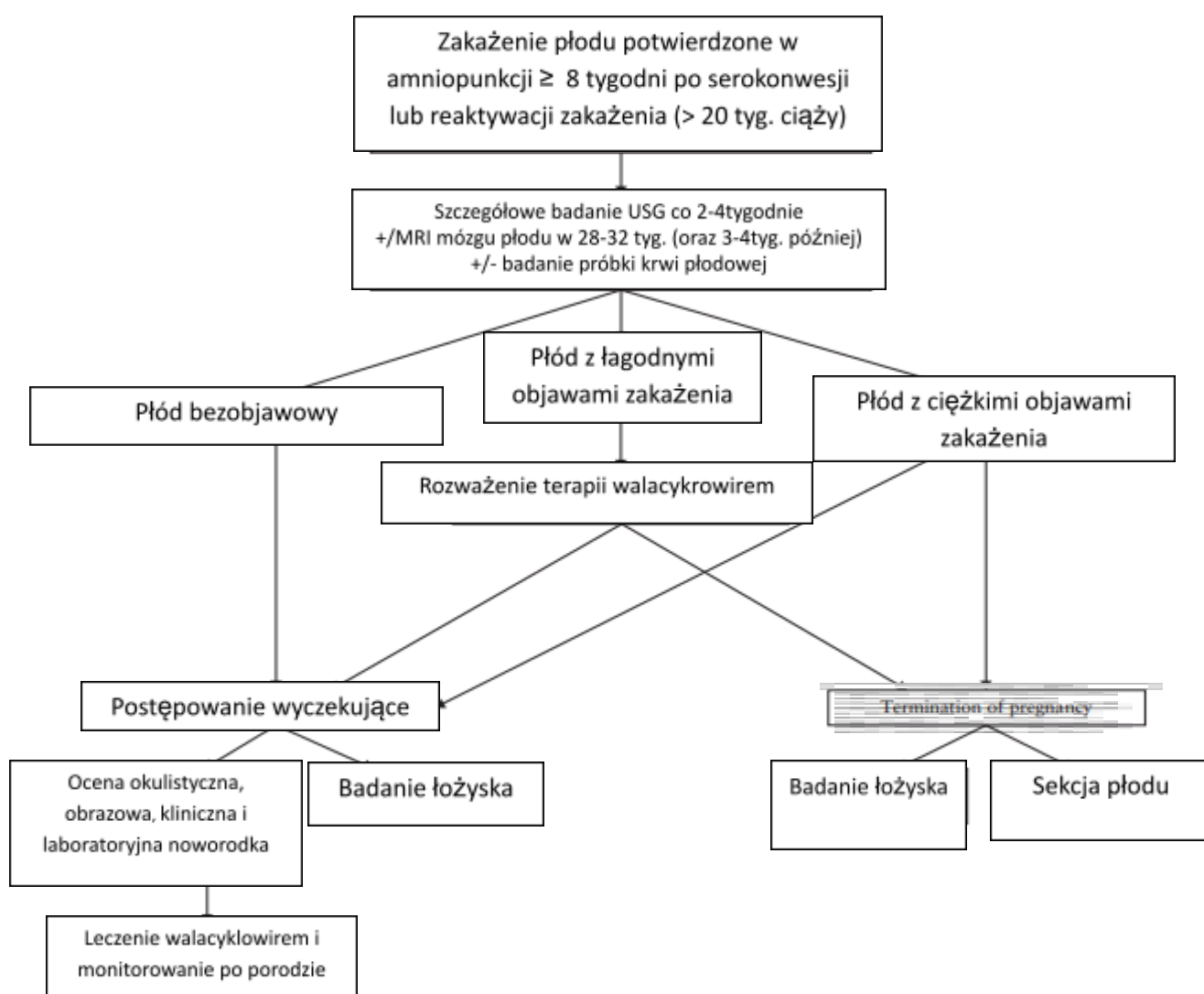
1. **Grupa pierwsza** obejmuje płody, u których nie wykryto nieprawidłowości w badaniu USG, MRI mózgowia i bez odchyłeń w badaniach laboratoryjnych (w szczególności z prawidłową liczbą płytek krwi). Rokowanie dla tej grupy jest dobre, ale istnieje niewielkie ryzyko wystąpienia nagłego obustronnego czuciowo odbiorczego uszkodzenia słuchu.
2. **Grupa druga** obejmuje płody z izolowanymi nieprawidłowościami w badaniu krwi płodowej bez nieprawidłowości ultrasonograficznych mózgowia lub z pojedynczymi nieprawidłowościami w badaniu USG np. hiperechogeniczne jelito, łagodna wentrikulomegalia czy izolowane zwapnienia. Rokowanie w tej grupie jest niepewne i wskazane jest monitorowanie płodu do końca ciąży. Leczenie przeciwwirusowe jest obecnie w fazie badań. Powinno się również pamiętać o przedyskutowaniu opcji ewentualnej terminacji ciąży.
3. **Grupa trzecia** obejmuje płody z poważnymi nieprawidłowościami widocznymi w badaniu USG (np. małogłowie, wentrikulomegalia, nieprawidłowości istoty białej mózgu, krwotoki wewnątrzczaszkowe, opóźnienie rozwoju kory mózgowej) związane z małopłytkowością. Rokowanie dla tej grupy jest złe i ewentualne przerwanie ciąży powinno zostać w tym przypadku omówione z pacjentką.

Postępowanie w przypadku zakażenia CMV matki i płodu

- Ze względu na brak randomizowanych badań, wysokie dawki walacyklowiru w celu leczenia zakażenia wrodzonego CMV powinny być podawane tylko w warunkach badania naukowego. **(GOOD PRACTICE POINT)**
- Podawanie specyficznej hiperimmunoglobuliny CMV (HIG) w celu leczenia wrodzonego zakażenia CMV nie jest oficjalnie zalecane i powinna być ona stosowana tylko w kontekście badań naukowych. **(GRADE OF RECOMMENDATION: B)**

Proponowane postępowanie w przypadku zakażenia CMV przedstawiono w Tabeli 3. Opcje obejmują leczenie zachowawcze, czyli kontynuację ciąży z regularnym monitorowaniem lub przerwanie ciąży. W ostatnim czasie obiektem badań stały się opcje terapeutyczne mające na celu zmniejszenie ryzyka transmisji, a także redukcję ciężkości zakażenia noworodka – leki przeciwwirusowe i HIG CMV.

Tabela 3.



Przeprowadzono badania, które wykazały obiecujące wyniki dla stosowania walacyklowiru w przypadku płodów zakażonych wirusem CMV, potrzebne jest jednak randomizowane badanie kontrolne, aby potwierdzić czy lek ten powinien być rutynowo stosowany w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawowego zakażenia wrodzonego. Wysokie dawki wacyklowiru były stosowane przez 89 dni wśród ciężarnych z niewielkimi nieprawidłowościami w badaniu USG płodu. Stosowanie walacyklowiru skutkowało istotnie większym odsetkiem noworodków urodzonych bez objawów (82%) w porównaniu ze średnią opisywaną we wcześniejszych badaniach (43%). W badaniu nie zaobserwowano też wystąpienia żadnych działań niepożądanych leku.

Jedno z badań (Nigro i in.) wykazało, że terapia HIG CMV wiązała się ze znacząco niższym ryzykiem wystąpienia wrodzonego zakażenia CMV, a zwłaszcza zakażenia objawowego. Niedawne badanie wykazało, że w przypadku pierwotnego zakażenia CMV matki w pierwszym trymestrze, podawanie HIG co 2 tyg. w dawce 200IU/kg zapobiegało transmisji matka-płód do 20 tyg. ciąży. Niestety, potencjalna skuteczność HIG nie została potwierdzona w innym randomizowanym, kontrolowanym placebo podwójnie ślepych badaniu, które nie wykazało znaczącej różnicy w zakresie ryzyka transmisji, poziomu przeciwciał swoistych dla wirusa, obecności wirusowego DNA we krwi ani wyników noworodkowych. Z uwagi na te sprzeczne wyniki badań, HIG nie jest obecnie rutynowo zalecane jako sposób leczenia kobiet z pierwotnym zakażeniem CMV w ciąży.

Obecnie nie istnieje licencjonowana szczepionka przeciwko CMV. Istotne jest więc zmniejszenie ryzyka infekcji poprzez unikanie bezpośredniego kontaktu ciężarnej ze śliną i moczem małych dzieci, które mogą przenosić wirusa. Zaleca się unikanie współdzielenia naczyń, napoi i jedzenia z małymi dziećmi i unikanie całowania ich bezpośrednio w usta.

Diagnoza wrodzonego zakażenia CMV powinna być potwierdzona po porodzie, nawet jeśli została wcześniej postawiona na podstawie badań inwazyjnych. Powinno się pobrać próbkę moczu lub wymaz ze śliny noworodka tak szybko jak to możliwe (do 3tyg. po porodzie), aby potwierdzić wrodzone, a nie poporodowe zakażenie CMV.

TOKSOPLAZMOZA

Szacuje się, że rocznie w USA rodzi się ok. 170 dzieci z toksoplazmozą wrodzoną. Częstość występowania choroby znacznie zmniejszyła się w ostatnich latach dzięki poprawie poziomu higieny i zwiększonej świadomości ciężarnych.

Toxoplasma gondii jest pasożytem, którym można zarazić się poprzez spożycie cyst tkankowych. Cysty te mogą znajdować się w mięsie, dlatego kobiety ciężarne powinny szczególnie zwrócić uwagę na to, aby każde spożywane przez nie mięso było poddane odpowiedniej obróbce termicznej. Zakażne oocysty są wydzielane przez koty i mogą zanieczyszczać gleby, dlatego kobiety w ciąży powinny szczególnie przywiązywać wagę do dokładnego mycia warzyw, owoców i pamiętać o dokładnym myciu rąk po każdym kontakcie z kotami.

Tylko 10% kobiet w Wielkiej Brytanii w wieku rozrodczym jest odporna na toksoplazmozę. Średnia częstość zakażeń u ciężarnych wynosi ok. 2-5 na 1000 kobiet. Zakażenie pierwotne jest bezobjawowe u ok. 2/3 kobiet, w pozostałych przypadkach choroba najczęściej manifestuje się łagodnym katarem, osłabieniem, niską gorączką, bólem głowy i limfadenopatią.

Przy zakażeniu matki ogólne ryzyko urodzenia noworodka z toksoplazmozą wrodzoną wynosi od 20 do 50% w przypadku braku leczenia w ciąży. Podobnie jak w przypadku większości zakażeń wirusowych, ryzyko zakażenia płodu wzrasta wraz z wiekiem ciążowym w momencie zakażenia matki (mniej niż 1% przed 4 tygodniem, 4-15% w 13 tygodniu i ponad 60% w 36 tygodniu). Im wcześniej dojdzie jednak do zakażenia, tym większe jest ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań u płodu.

Główne następstwa wrodzonego zakażenia toksoplazmozą dotyczą OUN oraz oczu i mogą obejmować małogłowie, wodogłowie, wentrikulomegalię, zapalenie siatkówki i naczyńówki. Mogą prowadzić do opóźnienia rozwoju dziecka, padaczki oraz ślepoty. Wśród objawów wymienia się także hepatosplenomegalię, anemię, wysypkę, żółtaczkę i zapalenie płuc. Warto zaznaczyć, że większość zakażonych noworodków nie wykazuje objawów klinicznych przy urodzeniu, a ok. 90% z nich pojawia się wraz z rozwojem dziecka.

Diagnoza zakażenia toksoplazmozą u matki

- Diagnoza zakażenia toksoplazmozą u matki może być postawiona na podstawie badania obecności przeciwciał IgM i IgG przeciwko toksoplazmozie we krwi. W przypadku dodatniego lub niejednoznacznego wyniku IgM przy ujemnym wyniku IgG, kolejne badanie w celu weryfikacji powinno zostać przeprowadzone w przeciągu 2 tygodni. Jeśli wyniki pozostaną takie same, wynik IgM jest prawdopodobnie fałszywie dodatni. **(GRADE OF RECOMMENDATION: C)**
- W przypadku niejednoznacznego wyniku IgM lub IgG oraz dodatniego wyniku dla drugiego z przeciwciał, oznaczenie powinno być powtórzone w przeciągu 2 tygodni. Jeśli wyniki pozostaną takie same obie próbki powinny zostać przesłane do ośrodka specjalizującego się w diagnostyce Toxoplasmozy. **(GOOD PRACTICE POINT)**
- Wysoki wynik awidności IgG w ciągu pierwszych 12-16 tygodni ciąży zasadniczo wyklucza zakażenie matki w trakcie obecnej ciąży. **(GRADE OF RECOMMENDATION: C)**
- Wdrożenie leczenia spiromycyną może opóźnić dojrzewanie przeciwciał IgG, a w rezultacie prowadzić do ich niższej awidności w porównaniu do kobiet nieleczonych **(GRADE OF RECOMMENDATION: B)**
- W każdym przypadku uzyskania niejednoznacznych wyników badań laboratoryjnych należy skonsultować się z laboratorium doświadczonym w diagnostyce toxoplazmozy. **(GOOD PRACTICE POINT)**

Podobnie jak w większości przypadków zakażeń wirusowych, diagnoza toksoplazmozy opiera się na badaniu krwi matki pod kątem obecności przeciwciał IgG i IgM, a oznaczenie awidności przeciwciał jest przydatne w oszacowaniu czasu zakażenia. Jako pierwszy wzrasta poziom IgM, osiągając najwyższy poziom ok. 1 miesiąca po zakażeniu. Wartość IgM utrzymuje się na stosunkowo stabilnym poziomie przez kolejny miesiąc, po czym zaczyna się zmniejszać. IgG osiąga maksymalny poziom ok. 3 miesiące po zakażeniu i przy braku leczenia wykazuje tylko niewielki spadek po tym okresie.

Badanie IgM nie jest szczególnie przydatne przy określaniu czasu zakażenia. Przeciwciała te zwykle pojawiają się w ciągu 2 tygodni od ekspozycji, ale mogą utrzymywać się przez lata. IgG również pojawia się po ok. 2tyg. od zakażenia, ale zmiana ich poziomu (zwykle po 2 tyg.) może pomóc w określeniu czasu zakażenia. Należy pamiętać jednak, że testy serologiczne na toksoplazmozę nie są dobrze ustandaryzowane i mają wysokie wskaźniki wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych, dlatego szczególnie testy weryfikujące powinny być przeprowadzane w specjalistycznych ośrodkach.

- Jednoczasowy ujemny wynik IgM i IgG wskazuje na brak zakażenia lub na świeże zakażenie, w którym nie doszło jeszcze do serokonwersji.
- Ujemny wynik IgM przy dodatnim wyniku IgG wskazuje na przebyte zakażenie i brak ryzyka transmisji dopłodowej u immunokompetentnej kobiety.
- W przypadku dodatnich lub niejednoznacznych wyników IgM z ujemnymi wynikami IgG wskazane jest wykonanie powtórnego oznaczenia w ciągu 2-3 tygodni, aby sprawdzić, czy nastąpił wzrost poziomu przeciwciał IgG, co wskazywałoby na niedawne zakażenie.

Tabela 4 przedstawia zalecenia dotyczące interpretacji testów laboratoryjnych w kierunku toksoplazmozy.

Tabela 4

Wynik IgM	Wynik IgG	Znaczenie kliniczne
Ujemny	Ujemny	Brak dowodów na infekcję matki w czasie ciąży.
Ujemny	Dodatni	W pierwszym lub w drugim trymestrze wskazuje na zakażenie, do którego doszło przed ciążą. W trzecim trymestrze wynik ten jest trudniejszy do interpretacji – choć najczęściej oznacza zakażenie, do którego doszło przed ciążą, w niektórych przypadkach może oznaczać infekcję, która wystąpiła na początku ciąży, z późniejszym wzrostem miana IgM i spadkiem do niewykrywalnego poziomu w stosunkowo krótkim czasie.
Dodatni lub wątpliwy	Ujemny	Pozytywny (lub wątpliwy) wynik IgM powinien być potwierdzony w laboratorium referencyjnym. Przeciwciała IgM są wykrywane we wczesnej fazie infekcji i mogą utrzymywać się przez lata.
Dodatni lub wątpliwy	Dodatni	Pozytywny (lub wątpliwy) wynik IgM powinien być potwierdzony w laboratorium referencyjnym. Przeciwciała IgM są wykrywane we wczesnej fazie infekcji i mogą utrzymywać się przez lata.

Podobnie jak w przypadku innych chorób zakaźnych w diagnostyce toksoplazmozy wykorzystujemy oznaczenie awidności IgG. Wysoka awidność wskazuje na dawne zakażenie, które miało miejsce ponad 4-5 miesięcy wcześniej, podczas gdy niska awidność zazwyczaj wskazuje na zakażenie, do którego doszło w ciągu ostatnich 4-5 miesięcy. Należy pamiętać jednak, że leczenie spiramycyną może opóźniać dojrzewanie przeciwciał IgG, więc w takim przypadku awidność jest zazwyczaj niższa niż u kobiet nieleczonych.

Diagnoza zakażenia toksoplazmą u płodu

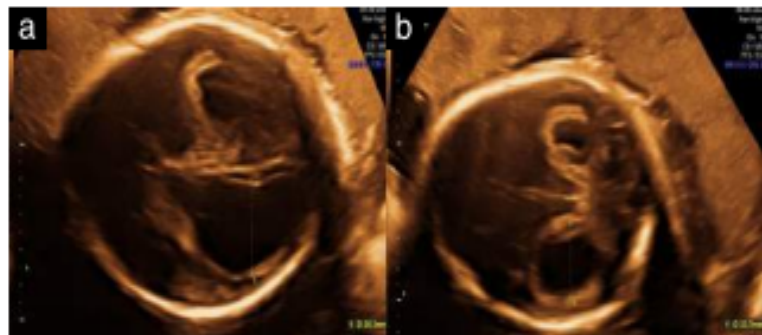
- Diagnoza zakażenia płodu jest stawiana na podstawie wykrycia DNA toxoplasma w płynie owodniowym. Amniopunkcja powinna być wykonana min. 4 tygodnie po zakażeniu matki i po skończonym 18 tygodniu ciąży. **(GRADE OF RECOMMENDATION: B)**

- Czułość obecnie dostępnych metod w wykrywaniu DNA toxoplasma w płynie owodniowym wynosi $\leq 90\%$. Przy niskim stężeniu DNA istnieje ryzyko uzyskania fałszywie ujemnych wyników. **(GRADE OF RECOMMENDATION: B)**

Diagnoza zakażenia płodu może być postawiona na podstawie wykrycia DNA toxoplasma w płynie owodniowym (badanie PCR). Amniopunkcja powinna być wykonana min. 4 tygodnie po zakażeniu matki i po skończonym 18 tygodniu ciąży, kiedy to produkcja moczu przez płód jest już dobrze wykształcona. Fałszywie ujemne wyniki mogą być spowodowane niskim poziomem DNA toxoplasma w płynie owodniowym. W tych przypadkach możemy jednak liczyć na lepsze rokowanie, jako że niskie miano DNA zazwyczaj skutkuje łagodniejszym przebiegiem choroby u niemowlęcia.

Ultrasonograficzne objawy zakażenia płodu są zazwyczaj niespecyficzne i mogą obejmować: wentrikulomegalię, krwawienia śródczaszkowe, zwapnienia śródczaszkowe, małopłowie, wodobrzusze, hepatosplenomegalię oraz IUGR. Rysunek 5 pokazuje skany USG zakażonych płodów. Kilka badań dostarczyło dowodów na to, że czynnikiem bardzo silnie związanym z niekorzystnym rokowaniem dla płodu jest wentrikulomegalia.

Rysunek 4. Typowe obraz USG płodu z wrodzoną infekcją toksoplazmozą: (a) ciężkie obustronna wodogłowie; (b) pogrubione ściany komórek.



Leczenie zakażenia toksoplazmozą u matki i płodu

- W celu zapobiegania transmisji dopłodowej w przypadku zakażenia ciężarnej zaleca się stosowanie spiramycyny (1g 3x/d do końca ciąży w przypadku braku potwierdzenia transmisji). **(GRADE OF RECOMMENDATION: C)**
- W przypadku potwierdzenia transmisji zakażenia do płodu, zaleca się stosowanie spiramycyny przez 1 tydzień (1g 3x/d), a następnie pirymetaminy (50mg/d) w połączeniu z sulfadiazyną (1g 3x/d) i kwasem folinowym (50mg 1x/d) przez całą ciążę, a niemowlę powinno być leczone przez rok po urodzeniu. **(GRADE OF RECOMMENDATION: C)**
- Jednoczesne stosowanie pirymetaminy, sulfadiazyny i kwasu folinowego może wykazywać większą skuteczność w zapobieganiu transmisji zakażenia niż sama spiramycyna, ale potrzebne są dodatkowe badania zanim połączenie to będzie mogło być wprowadzone do praktyki klinicznej. **(GRADE OF RECOMMENDATION: C)**
- Płód ciężarnej zakażonej toksoplazmozą powinien być oceniany w USG co 4 tygodnie przez całą ciążę (z dokładną oceną mózgowia, oczu i wzrastania płodu). **(GOOD PRACTICE POINT)**
- Należy poinformować ciężarną, że nawet jeśli w prenatalnych badaniach obrazowych płodu nie uwidoczniono nieprawidłowości, istnieje ok. 30% ryzyko wystąpienia objawów w

przyszłości, a zwłaszcza zapalenia siatkówki i naczyńówki, które czasem może prowadzić do utraty wzroku. **(GRADE OF RECOMMENDATION: B).**

Jeśli diagnoza zakażenia ciężarnej toksoplazmozą zostanie postawiona przed 18 tygodniem ciąży, leczenie spiramycyną powinno zostać włączone bezzwłocznie i kontynuowane do czasu wykonania amniopunkcji po 18 tygodniu ciąży. Najczęściej stosowanym schematem dawkowania jest 1g 3x/dz. Im wcześniej zostanie włączone leczenie, tym mniejsze jest ryzyko zakażenia płodu. W jednym z ostatnich badań porównano stosowanie pirymetaminy w połączeniu z sulfadiazyną i kwasem folinowym w stosunku do stosowania samej spiramycyny w kontekście zapobiegania transmisji dopłodowej. Wykazano, że w pierwszej grupie współczynnik transmisji zakażenia wyniósł 18,5% w porównaniu do 30% w grupie przyjmującej samą spiramycynę. U dwóch kobiet w grupie przyjmującej pirymetaminę + sulfadiazynę zaobserwowano wystąpienie ciężkiej wysypki wymagającej hospitalizacji. Ponieważ sulfadiazyna może wywołać kryzys hemolityczny u osób z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PDH), należy rozważyć przeprowadzenie testu na obecność niedoboru G6PDH przed rozpoczęciem leczenia.

W przypadku rozpoznania zakażenia u ciężarnej po 18 tygodniu ciąży nadal zaleca się wykonanie amniopunkcji w celu potwierdzenia lub wykluczenia zakażenia płodu. W przypadku potwierdzenia zakażenia płodu, włączany jest nowy schemat leczenia. Spiramycyna kontynuowana jest przez tydzień od postawienia diagnozy (1g 3x/d), następnie stosuje się pirymetaminę (50mg 1x/d) w połączeniu z sulfadiazyną (1g 3x/dz) i kwasem folinowym (50mg/tydz) przez cały okres ciąży, ale leczenie noworodka powinno być kontynuowane przez rok od momentu porodu. Jeżeli zakażenie płodu nie zostanie potwierdzone w amniopunkcji leczenie spiramycyną (1g 3/d) powinno być kontynuowane do końca ciąży.

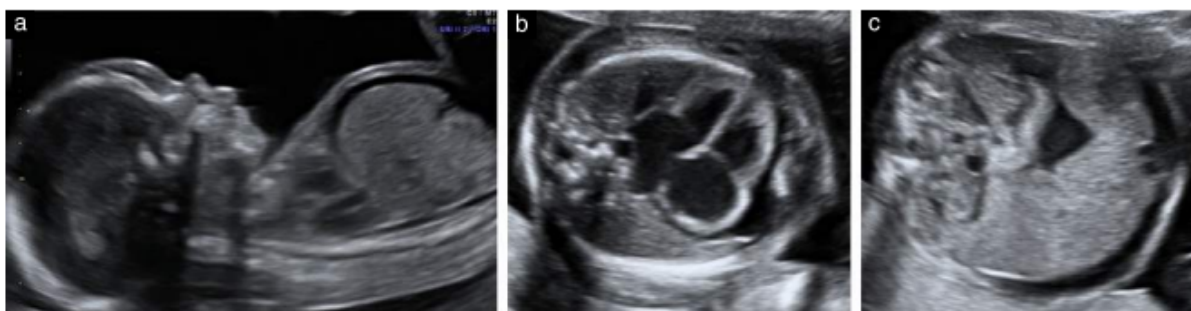
Leczenie noworodków z objawową toksoplazmozą wrodzoną polega na stosowaniu pirymetaminy, sulfadiazyny i kwasu folinowego przez pierwszy rok życia. Należy pamiętać o tym, że istnieje ryzyko uzyskania fałszywie ujemnego wyniku podczas diagnostyki prenatalnej, dlatego niezależnie od wyników amniopunkcji, wskazana jest regularna dokładna ocena ultrasonograficzna płodu. Wśród objawów, które mogą wskazywać na toksoplazmozę, wymienia się: małogłowie, wodogłowie, poszerzenie komór mózgowych, zwapnienia mózgowe, krwawienia wewnątrzczaszkowe, powiększenie wątroby i śledziony, opóźnienie wzrastania płodu, obrzęk uogólniony, zaćmę lub wodobrzusze. W przypadku braku nieprawidłowości w badaniu USG, należy rozważyć wykonanie MRI płodu, ze względu na jego większą czułość w wykrywaniu niewielkich zmian. W przypadku prawidłowych wyników MRI i badania USG, ryzyko wystąpienia istotnych powikłań u noworodka jest niewielkie, ale należy poinformować rodziców, że nawet w takiej sytuacji istnieje ryzyko (ok.30%) wystąpienia późnych powikłań zakażenia, dotyczących głównie wzroku dziecka.

PARWOWIRUS B19

- Z uwagi na potencjalne długoterminowe następstwa neurologiczne zakażenia parwowirusem w przypadku wystąpienia obrzęku uogólnionego lub niedokrwistości u płodu zalecane jest wykonanie obrazowania mózgowia. **(GRADE OF RECOMMENDATION: C)**

Parwovirus B19 jest jednoniciowym bezotoczkowym wirusem DNA z rodziny Parvoviridae i jedynym wirusem z tej grupy, który może powodować choroby u ludzi. Rumień zakaźny (zwany także chorobą piątą), czyli choroba wywoływana przez parwovirusa B19, jest bardzo powszechną infekcją wirusową wśród dzieci, a co za tym idzie ok. 60-75% kobiet w ciąży jest na nią odporna. Objawy infekcji u dzieci obejmują gorączkę i wysypkę na twarzy, którą przez jej charakterystyczny wygląd potocznie nazywa się „zespołem spoliczkowanego dziecka”. Parwovirus może być przenoszony drogą kropelkową, przez transfuzję krwi lub produktów krwiopochodnych lub drogą przełożyskową.

Częstość występowania zakażenia parwowirusem B19 w ciąży szacowane jest na 1-2%. Przebieg jest często bezobjawowy, chociaż czasem po okresie inkubacji mogą pojawić się objawy prodromalne. Wysypka i ból stawów pojawiają się zazwyczaj 7 dni po wystąpieniu objawów prodromalnych. Okres inkubacji wynosi od 4 do 14 dni od zakażenia, a kobiety pozostają zakażone przez 3-10 dni lub do momentu pojawienia się wysypki. Najczęściej do badań w kierunku parwovirusa skłania zgłoszenie przez ciężarną niedawnej ekspozycji lub przypadkowo wykryty obrzęk płodu. (Rysunek 5.) *Tabela 5.* przedstawia nieprawidłowości ultrasonograficzne, które mogą wystąpić w przypadku zakażenia płodu parwowirusem B19.



Rysunek 5. Typowe ultrasonograficzne objawy wodobrzusza u płodów z wrodzoną infekcją parwowirusem B19: obrzęk skóry i wodobrzusze (a); kardiomegalia, wysięk osierdziowy i obrzęk skóry (b) oraz wodobrzusze (c).

Tabela 5.

Nieprawidłowości ultrasonograficzne	
Układ sercowy	Obustronne powiększenie komór serca Zapalenie mięśnia sercowego
Nieimmunologiczny obrzęk płodu	Płyn w jamie opłucnej
	Płyn w worku osierdziowym
	Wodobrzusze
	Obrzęk ściany brzucha
	Obustronne wodniaki jąder

Nieprawidłowości mózgowia	Wodogłowie Mikrocefalia Zwapnienia wewnątrzczaszkowe
Układ pokarmowy	Zwapnienia wątroby Smółkowe zapalenie otrzewnej
Inne	Zwiększona przezierność karkowa Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu

Ryzyko transmisji wertykalnej w przypadku potwierdzonego zakażenia ciężarnej wynosi od 25 do 32%. Parwovirus B19 powoduje niedokrwistość płodu poprzez hamowanie erytropoezy, co prowadzi do przełomu aplastycznego. U zdrowych dorosłych przełom ten jest dobrze tolerowany, może ewentualnie wyrażać się niewielką anemią. Jednak w porównaniu do dorosłych płód jest szczególnie podatny na wszelkie zaburzenia erytropoezy z uwagi na większą masę krwinek czerwonych i szybki obrót komórek. Parwovirus atakuje głównie szpik kostny płodu, ale może także wywierać wpływ na obszary hematopoezy pozaszpikowej, takie jak wątroba czy śledziona. Niedokrwistość płodu i związane z nią hipoalbuminemia, zapalenia wątroby i zapalenie mięśnia sercowego mogą prowadzić do niewydolności serca i w konsekwencji do obrzęku uogólnionego płodu.

Ryzyko obrzęku płodu w przypadku zakażenia jest niskie (4-13%), lecz gdy wystąpi, wiąże się z ok. 50% ryzykiem wewnątrzmacicznego obumarcia płodu. Obrzęk pojawia się średnio 3 tygodnie po pierwotnym zakażeniu matki, a w 95% przypadków rozwija się do 8 tygodni od zakażenia. Małopłytkowość dotyka aż 95% zakażonych płodów. Wśród powikłań zakażenia płodu wymieniane są także niewydolność wątroby, zapalenie mięśnia sercowego oraz nieprawidłowości OUN. Sam parwovirus B19, w przypadku braku obrzęku lub ciężkiej niedokrwistości płodu, nie powoduje długotrwałych następstw neurologicznych, ale mogą być one skutkiem ciężkiej anemii oraz obrzęku.

Diagnoza zakażenia parwowirusem B19 u matki

- Ciężarne, które miały kontakt z osobą zakażoną parwowirusem B19, mające charakterystyczną wysypkę lub u których w badaniu USG rozpoznano obrzęk płodu, powinny być poddane diagnostyce w kierunku zakażenia, poprzez oznaczenie przeciwciał IgM i IgG charakterystycznych dla wirusa. **(GRADE OF RECOMMENDATION: B)**
- Jako, że wynik IgM może być fałszywie ujemny (szczególnie u pacjentek bezobjawowych), wynik IgM ujemny u ciężarnej z silnym podejrzeniem zakażenia parwowirusem B19 powinien być zweryfikowany w badaniu molekularnym. **(GRADE OF RECOMMENDATION: C)**

Kobiety ciężarne, u których wystąpi wysypka mogąca sugerować zakażenie parwowirusem B19 lub które miały kontakt z zakażoną osobą, powinny zostać przebadane pod kątem obecności przeciwciał IgM i IgG charakterystycznych dla tego wirusa. W przypadku otrzymania dodatniego wyniku zarówno przeciwciał IgG i IgM, zaleca się przebadanie próbki surowicy pobranej przed potencjalnym zakażeniem (np. na początku ciąży) – jeśli wynik jest negatywny, diagnoza może zostać potwierdzona i jesteśmy w stanie oszacować czas zakażenia. W przypadku dodatniego wyniku IgM (niezależnie od wyniku IgG), ciężarna powinna zostać objęta specjalistyczną opieką i ściśle monitorowana pod kątem potencjalnego zakażenia płodu. Ujemny wynik IgM przy dodatnim wyniku IgG wskazuje na przebycie przez kobietę zakażenia w przeszłości i obecność odporności, ciężarne te nie są więc narażone na przeniesienie zakażenia na płód. U kobiet, u których zarówno IgG jak i IgM są ujemne, zaleca się powtórzenie badania po 4 tygodniach, jako że nie posiadają one odporności i są narażone na zakażenie. Jeżeli powtórne badanie wykaże obecność przeciwciał IgM lub IgG, kobiety te powinny być monitorowane pod kątem potencjalnego zakażenia płodu.

Szczególnie we wczesnych, bezobjawowych stadiach zakażenia, odnotowuje się wysoki odsetek wyników fałszywie ujemnych (20-40%). Dlatego też w przypadku silnego podejrzenia zakażenia przy ujemnych wynikach IgM diagnostyka powinna być poszerzona o oznaczenie awidności IgG, PCR lub amniopunkcję.

Diagnoza zakażenia płodu parwowirusem B19

- W przypadku podejrzenia zakażenia parwowirusem B19 badania inwazyjne nie są zalecanym sposobem diagnostyki, chyba że wykonanie kordocentezy jest i tak planowane w celu leczenia ciężkiej niedokrwistości płodu. **(GOOD PRACTICE POINT)**

Postępowanie w przypadku zakażenia parwowirusem B19 u matki i płodu

- 4 tygodnie po zakażeniu lub serokonwersji powinno rozpocząć się regularną ocenę ultrasonograficzną płodu co 1-2 tygodnie, która powinna być kontynuowana przez 12 tygodni od zakażenia. **(GRADE OF RECOMMENDATION: B)**
- Regularna ocena USG płodu powinna odbywać się co 1-2 tygodnie przez 8-12 tygodni po ekspozycji. Powinno się szczególnie zwracać uwagę na objawy takie jak: wodobrzusze, kardiomegalia, wodogłowie i podwyższona wartość MCA-PSV. **(GRADE OF RECOMMENDATION: C)**
- Ocena przepływów Doppler w tętnicy środkowej mózgu (MCA) nie powinna być wykonywana podczas lub bezpośrednio po okresie aktywności płodu. **(GRADE OF RECOMMENDATION: C)**
- Pobranie krwi płodowej celem przygotowania do wewnątrzmacicznej transfuzji krwi jest wskazane przy wartości MCA-PSV >1,5MoM lub w przypadku pojawienia się wodobrzusza lub wodogłowia płodu. **(GRADE OF RECOMMENDATION: B)**
- Ryzyko zgonu okołoporodowego w przypadku zakażonych noworodków z wodogłowie szacowane jest na ok. 30%. Długoterminowe rokowania dla dzieci, które przeżyły, są na ogół

dobrze – ryzyko rozwinięcia nieprawidłowości neurologicznych określone jest na 10 %.
(GRADE OF RECOMMENDATION:C)

Jednym z głównych objawów mogących wskazywać na niedokrwistość płodu w przebiegu zakażenia parwowirusem B19 jest wodobrzusze. W ok. 1/3 przypadków może ustępować samoistnie. Parametrem wskazującym na umiarkowaną lub ciężką niedokrwistość u płodu jest również podwyższona wartość maksymalnej prędkości skurczowej w tętnicy środkowej mózgu (MCA-PSV). Wykazano, że $MCA-PSV > 1,5$ MoM wskazuje na ciężką niedokrwistość płodu w przypadku potwierdzonego zakażenia parwowirusem B19 z czułością 94% i swoistością 93%. Regularna ocena ultrasonograficzna płodu ze szczególnym uwzględnieniem obserwacji w kierunku wodobrzusza, kardiomegalii, wodogłowia i oceną MCA-PSV powinna być rozpoczęta 4 tygodnie po ekspozycji/zakażeniu ciężarnej i przeprowadzana co 1-2 tygodnie przez 8-12 tygodni po ekspozycji/zakażeniu.

Przy pomiarze MCA-PSV należy pamiętać o zachowaniu kąta pomiędzy wiązką ultradźwięków, a kierunkiem przepływu krwi jak najbliższego 0 st. Niestety za pomocą pomiaru MCA-PSV nie jesteśmy w stanie wykryć wszystkich przypadków niedokrwistości płodu. Pomiar może być prawidłowy w przypadku łagodniej niedokrwistości i jego wzrost może zatrzymać się w przypadkach ciężkiej niedokrwistości, w których stężenie hemoglobiny spada poniżej 3g/dl. Wskaźnik wyników fałszywie dodatnich rośnie po 35 tygodniu ciąży.

Pomiary MCA-PSV nie powinny być wykonywane w trakcie ani bezpośrednio po okresie aktywności płodu. Należy także pamiętać, że w późnej ciąży na pomiary wpływ mogą mieć zwolnienia akcji serca płodu lub skurcze macicy.

W przypadku wykrycia wodobrzusza lub obrzęku płodu oraz przy pomiarze $MCA-PSV > 1,5$ MoM zalecane jest pobranie krwi płodowej. Po potwierdzeniu niedokrwistości płodu wewnątrzmaciczne transfuzja krwi może być wskazana. Przetoczenie krwi pomaga przywrócić poziom hemoglobiny do prawidłowych wartości, co pomaga w ustąpieniu niewydolności serca i obrzęku płodu. Jedno z badań obserwacyjnych wykazało, że transfuzja wewnątrzmaciczna skutkowała ustąpieniem obrzęku u 55% dotkniętych płodów, podczas gdy ustąpienie niedokrwistości zaobserwowano u wszystkich płodów bez obrzęku. Warto zaznaczyć, że jeśli przetaczana krew pochodzi od dawcy, który posiada przeciwciała IgG przeciwko parwowirusowi, może on przekazać pewną bierną odporność na płód.

Najczęstszym miejscem wkłucia przy wykonywaniu transfuzji dopłodowej jest miejsce przyczepu łożyskowego pępowiny. Wśród innych wykorzystywanych miejsc wkłucia wymienia się wewnątrztrętrowe żyły pępkowe i komory serca. Płody bez obrzęku zazwyczaj wymagają tylko 1 transfuzji, podczas gdy w przypadku obecności obrzęku są to zazwyczaj dwie lub więcej. Ryzyko wewnątrzmacicznego obumarcia płodu zależy od obecności obrzęku (29% śmiertelność u płodów z obrzękiem w porównaniu do 5,5% u płodów bez obrzęku) i wieku ciążowego w momencie transfuzji (największe ryzyko przed 20. tygodniem ciąży). W późniejszych etapach ciąży lepszym rozwiązaniem może być wcześniejsze ukończenie ciąży i przetoczenie krwi noworodkowi. Obrzęk płodu ustępuje

zwykle w ciągu 6 tygodni od transfuzji. Wodobrzusze może jednak utrzymywać się przez kilka kolejnych tygodni, należy więc pamiętać, że nie jest to wyznacznik skuteczności leczenia.

Inne infekcje wrodzone takie jak CMV, kiła, toksoplazmowa, również mogą powodować niedokrwistość płodu. Nie jest ona zazwyczaj na tyle ciężka, aby powodować obrzęk płodu.

Podsumowując, ryzyko zgonu okołoporodowego szacowane jest na ok. 30% w przypadku płodów z obrzękiem w porównaniu do 6% u płodów bez obrzęku. Ryzyko wystąpienia długoterminowych powikłań neurologicznych dla płodów z obrzękiem jest niskie (ok.10%) i znikome dla płodów bez obrzęku.

ROŻYCZKA

Wprowadzenie programu szczepień przeciwko różyczce doprowadziło do wysokiego poziomu odporności zbiorowej. W Wielkiej Brytanii szacuje się, że 98-99% kobiet w wieku rozrodczym posiada odporność. Liczba szczepień sukcesywnie wzrasta na całym świecie i do grudnia 2016r. 152 z 194 krajów używało szczepionki przeciwko różyczce.

Okres inkubacji różyczki wynosi od 14 do 21 dni, a osoby zakażone są zakażone od 7 dni przed do 10 dni po pojawieniu się wysypki. Przebieg zakażenia u osób dorosłych, w tym u ciężarnych, jest na ogół łagodny. Może przebiegać bezobjawowo lub obejmować bóle głowy, osłabienie, objawy przypominające przeziębienie i limfadenopatię. Następnie pojawia się charakterystyczna dla różyczki wysypka – w postaci drobnych, różowych grudek z tendencją do zlewania się w plamy. Początkowo występuje na twarzy i szyi, a następnie obejmuje całe ciało.

W przeciwieństwie do większości zakażeń wirusowych w ciąży, w przypadku różyczki ryzyko zakażenia płodu zmniejsza się wraz z wiekiem ciążowym w momencie zakażenia matki. Wynosi ono ok. 90% przed 12 tyg. ciąży, 55% od 12 do 16 tygodnia i 45% po 16 tygodniu. Podobnie jak w przypadku innych zakażeń wirusowych, ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań u płodu jest tym większe, im na wcześniejszym etapie ciąży dojdzie do zakażenia. Wynosi ono 97% w przypadku zakażenia przed 12 tyg. i 20% w przypadku zakażenia od 12 do 20 tygodni. Jeśli do zakażenia dojdzie pomiędzy 16, a 20 tygodniem istnieje jedynie minimalne ryzyko wystąpienia głuchoty u dziecka. Ryzyko zakażenia płodu w wyniku pierwotnego zakażenia matki po 20 tygodniu jest minimalne.

Diagnoza zakażenia różyczką u matki

- Wyniki badań laboratoryjnych należy interpretować w kontekście klinicznym z uwagi na wysoki odsetek fałszywie dodatnich wyników oznaczenia IgM (15-50%). **(GRADE OF RECOMMENDATION: C)**

Diagnostyka zakażenia różyczką u ciężarnej polega na oznaczeniu poziomów przeciwciał IgM i IgG w surowicy. IgG zazwyczaj pojawiają się w ciągu tygodnia od wystąpienia wysypki. IgM pojawiają się wcześniej, ale należy pamiętać, że wykazują 11-50% odsetek wyników fałszywie dodatnich, co może być związane z reakcjami krzyżowymi z innymi wirusami, długotrwałą obecnością po szczepieniu lub obecnością autoprzeciwciał. Diagnoza ostrego zakażenia różyczką nie powinna więc opierać się wyłącznie na dodatnim wyniku IgM, ale powinno uwzględnić się historię szczepień, możliwość ewentualnego narażenia i wyniki poprzednich badań. Podobnie jak w przypadku innych zakażeń wirusowych badanie awidności IgG może pomóc w oszacowaniu czasu zakażenia. Wysoka awidność zazwyczaj wskazuje na zakażenie, które miało miejsce ponad 3 miesiące wcześniej, podczas gdy przeciwciała o niskiej awidności zazwyczaj są związane z zakażeniem z ostatnich trzech miesięcy.

Diagnoza zakażenia różyczką u płodu

- W przypadku pierwotnego zakażenia przed 12. tygodniem ciąży można rozważyć przerwanie ciąży, nawet bez badań inwazyjnych, z uwagi na wysokie ryzyko zakażenia i poważnych wad u płodu. **(GOOD PRACTICE POINT)**
- Wykonanie amniopunkcji w ciągu 6 tygodni od pierwotnego zakażenia niesie ze sobą wysokie ryzyko otrzymania fałszywie ujemnego wyniku. W takim przypadku należy rozważyć powtórzenie badań inwazyjnych w późniejszym czasie. **(GRADE OF RECOMMENDATION: D)**

Różyczka wrodzona może nieść ze sobą poważne konsekwencje, wśród których wymieniane są: utrata słuchu, niepełnosprawność intelektualna, wady serca, wady oczu, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania, hepato- i splenomegalia, żółtaczka, plamica małopłytkowa i niedokrwistość. Jak wcześniej wspomniano, ryzyko wystąpienia poważnych wad płodu jest największe, gdy zakażenie wystąpi przed 16 tygodniem ciąży. Niektóre z nich, takie jak, głuchota, wady oczu, endokrynopatie mogą pojawić się dopiero jakiś czas po porodzie.

Diagnoza zakażenia płodu może być postawiona za pomocą amniopunkcji. Powinna być wykonana po 18-20tyg., kiedy to wydalanie moczu przez płód jest wystarczająco wykształcone. W przypadku zakażenia, do którego doszło przed 12 tygodniem ciąży, biorąc pod uwagę wysokie ryzyko zakażenia i poważnych wad płodu, rozsądne jest rozważenie przerwania ciąży nawet bez wykonywania badań inwazyjnych. Kwas nukleinowy wirusa może być wykryty w płynie owodniowym za pomocą PCR. Test ten charakteryzuje się wysoką czułością i swoistością. Amniopunkcja wykonana w ciągu 6 tygodni od pierwotnego zakażenia matki niesie ze sobą wysokie ryzyko wyniku fałszywie ujemnego, dlatego w takim przypadku należy rozważyć powtórzenie badań inwazyjnych w późniejszym czasie.

VZV to wirus DNA z rodziny herpeswirusów, charakteryzujący się wysoką zaraźliwością. Jest przenoszony drogą kropelkową lub bezpośrednio z jednej osoby na drugą. Ponad 90% ciężarnych jest już odpornych na VZV, jako że przebyły zakażenie wcześniej (najczęściej w dzieciństwie). Pierwotne zakażenie w czasie ciąży występuje tylko w przypadku 3 na 1000 ciąż. Ospa wietrzna charakteryzuje się wysypką. Początkowo plamisto-grudkowa następnie przekształca się w pęcherzykową. Następnie pęcherzyki tworzą strupy. Wysypce zazwyczaj towarzyszy gorączka i złe samopoczucie. Okres inkubacji wynosi 7-21 dni, ale pacjenci są zakaźni od 40h przed pojawieniem się wysypki aż do momentu przyschnięcia pęcherzyków. Zakażenie VZV w ciąży może być niebezpieczne dla kobiety. Może powodować ciężkie zapalenie płuc, a nawet zgon.

Diagnoza zakażenia VZV u matki

- Kobiety w ciąży, które nie posiadają odporności przeciwko VZV, powinny być uznane za osoby o wysokim ryzyku zakażenia, jeśli miały znaczący kontakt z osobą zakażoną. (twarzą w twarz przez 5 minut lub w jednym pomieszczeniu przez min. 15 min.) **(GRADE OF RECOMMENDATION: D)**
- Ryzyko ospy wrodzonej u noworodka szacowane jest na 0,5% w przypadku zakażenia matki w pierwszych 13 tygodniach ciąży oraz na 2% w przypadku zakażenia pomiędzy 13 i 20 tygodniem. Po tym okresie ryzyko ospy wrodzonej jest minimalne, jednakże istnieje 25% ryzyko wystąpienia klinicznej ospy wietrznej noworodków, jeżeli do zakażenia matki dojdzie po 36 tygodniu ciąży. **(GRADE OF RECOMMENDATION: D)**
- Półpasiec, jeśli wystąpi u kobiety ciężarnej, nie stanowi zagrożenia dla płodu. **(GRADE OF RECOMMENDATION: D).**

Diagnoza zakażenia VZV najczęściej opiera się na zaobserwowaniu charakterystycznej dla ospy wietrznej wysypki, dlatego zazwyczaj wykonanie badań laboratoryjnych nie jest potrzebne. Badania są jednak zazwyczaj wykonywane u ciężarnych, które miały kontakt z chorą osobą. Ryzyko zakażenia występuje po znaczącym kontakcie z osobą zakażoną (twarzą w twarz przez 5 minut lub w tym samym pomieszczeniu przez minimum 15 minut), chociaż jeśli kobieta wie, że przebyła wcześniej ospę, można założyć, że jest odporna i nie wykonywać badań laboratoryjnych. Jeśli ciężarna nie pamięta, czy chorowała na ospę, badanie poziomu IgG może wykazać odporność lub jej brak.

Wrodzone zakażenie VZV wiąże się z ryzykiem wystąpienia zespołu ospy wietrznej u płodu. Ryzyko to wynosi ok. 0,5% w przypadku zakażenia matki przed 13 tygodniem oraz 2% w przypadku zakażenia pomiędzy 13 a 20 tygodniem. Zachorowanie matki w pierwszym trymestrze wiąże się też ze zwiększonym ryzykiem poronienia. Jeżeli do zakażenia ciężarnej dojdzie pomiędzy 20 a 36 tygodniem ciąży, ryzyko rozwoju zespołu ospy wietrznej płodu jest znikome. Zakażenie matki po 36 tygodniu wiąże się z 50% ryzykiem zakażenia płodu oraz 25% ryzykiem klinicznej ospy wietrznej u noworodka. Półpasiec u ciężarnej (również wywołany przez VZV) nie stanowi żadnego ryzyka dla płodu.

Diagnoza zakażenia VZV u płodu.

Ospa wietrzna wrodzona może obejmować następujące objawy: wielowrodzie (spowodowane zmniejszoną ruchliwością płodu lub atrezią przewodu pokarmowego), wady kończyn, blizny skórne, zwapnienia tkanek miękkich, uszkodzenia OUN i oczu. Wady neurologiczne obejmują zanik kory mózgowej, małopłowie, niedowłady kończyn, zanik rdzenia kręgowego, zapalenie mózgu, napady drgawkowe i zespół Hornera. Około połowa płodów/niemowląt, dotkniętych chorobą, ma wady oczu, takie jak małowocze, zapalenie naczyniówki i siatkówki, zaćma lub zanik nerwu wzrokowego. Częstym powikłaniem płodowym jest wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania.

Postępowanie w przypadku zakażenia VZV u matki i płodu

- W przypadku zakażenia ciężarnej, do którego doszło w pierwszych 20 tygodniach ciąży, zalecane jest ściśle monitorowanie w ultrasonografii rozpoczynając od 5 tygodni po początkowym zakażeniu lub od 16 tygodnia ciąży, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej. **(GOOD PRACTICE POINT)**
- W przypadku ekspozycji na VZV kobiety ciężarnej, która nie posiada odporności, należy podać jej dedykowaną immunoglobulinę w ciągu 10 dni od ekspozycji. Acyklowir doustny może być stosowany jako profilaktyka poekspozycyjna od 7 dni po ekspozycji **(GRADE OF RECOMMENDATION: D)**
- Acyklowir doustny powinien być włączony u ciężarnych z ospą wietrzną w ciągu 24 godzin od pojawienia się wysypki. **(GRADE OF RECOMMENDATION: C)**
- Przerwanie ciąży powinno być rozważone przypadku postawienia prenatalnej diagnozy zespołu ospy wietrznej płodu po zakażeniu matki w pierwszych 20 tygodniach ciąży. **(GOOD PRACTICE POINT)**

Objawy ultrasonograficzne typowe dla zespołu ospy wietrznej obejmują małopłowie, wodogłowie, wady kończyn, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania oraz zwapnienia tkanek miękkich. U większości płodów nieprawidłowości pojawiają się po min. 5 tygodniach od zakażenia matki. Dlatego też seryjne badania USG powinny być wykonywane od 5 tygodnia po zakażeniu matki lub od 16 tygodnia ciąży (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej).

Zarówno VZIG, jak i acyklowir, są stosowane u zakażonych kobiet w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia lub ciężkości przebiegu ospy wrodzonej, chociaż nie ma jednoznacznych dowodów na ich korzyści. VZIG powinna być podana do 10 dni po ekspozycji, a doustny acyklowir do 7 dni. Wykazano, że acyklowir skraca czas trwania wysypki oraz redukuje ilość zmian, jeśli zostanie podany w ciągu 24 godzin od pojawienia się wysypki.

W przypadku, gdy do zakażenia VZV u ciężarnej dojdzie przed 20 tygodniem ciąży, a objawy zakażenia płodu zostaną wstępnie potwierdzone w badaniu USG, ryzyko ciężkich wad płodu jest wysokie. W zależności od sytuacji klinicznej przerwanie ciąży może być rozważone.

WIRUS ZIKA

Wirus ZIKA jest zwykle przenoszony przez komary tygrysie, ale może być również przenoszony z człowieka na człowieka poprzez kontakt seksualny. Nie istnieje obecnie bezpieczna i

skuteczna szczepionka przeciwko temu wirusowi. Obecnie choroba jest uważana za endemiczną i podróżowanie do krajów, w których wirus występuje jest odradzane kobietom w ciąży.

Diagnoza zakażenia ZIKA u matki

- Należy pamiętać o zebraniu wywiadu dotyczącego podróży u każdej ciężarnej pacjentki. **(GOOD PRACTICE POINT)**
- Ciężarne z typowymi objawami i historią niedawnej podróży do miejsc o wysokim ryzyku zakażenia wirusem ZIKA lub mające kontakt seksualny z osobą powracającą z takiego miejsca powinny zostać przebadane pod kątem zakażenia. **(GOOD PRACTICE POINT)**
- Podstawowym badaniem stosowanym w diagnostyce ZIKA jest test rRT-PCR w surowicy i moczu. **(GRADE OF RECOMMENDATION: C)**

Przebieg zakażenia wirusem ZIKA jest bezobjawowy lub bardzo łagodny w 80% przypadków. U 20% chorych przebiega jako łagodna, samo ograniczająca się choroba z łagodną gorączką, wysypką skórą, zapaleniem spojówek, bólem mięśni i stawów, złym samopoczuciem i bólem głowy.

Podstawowym badaniem stosowanym w diagnostyce ZIKA jest test rRT-PCR w surowicy i moczu. Testy na obecność przeciwciał należy wykonać po upływie min. tygodnia od pojawienia się objawów. Należy pamiętać o częstym występowaniu wyników fałszywie dodatnich z uwagi na reakcje krzyżowe z innymi flawiwirusami. W przypadku otrzymania wyniku negatywnego zaleca się powtórzenie testu kilka tygodni od ostatniej możliwej ekspozycji.

Diagnoza zakażenia ZIKA u płodu

- Szczegółowe badanie ultrasonograficzne płodu jest zalecane w każdym przypadku potencjalnej ekspozycji ciężarnej na wirus ZIKA. **(GOOD PRACTICE POINT)**
- W przypadku wystąpienia wysypki u ciężarnej w trzecim trymestrze, nawet przy prawidłowych pomiarach HC w USG zaleca się monitorowanie płodu do końca ciąży i po urodzeniu z uwagi na możliwe ukryte nieprawidłowości mózgowe. **(GRADE OF RECOMMENDATION: C)**
- Ryzyko wystąpienia wad wrodzonych jest wyższe przy wcześniejszym zakażeniu i może być niezależne od obecności objawów u matki. **(GRADE OF RECOMMENDATION: C)**

Szczegółowe badanie ultrasonograficzne płodu jest zalecane w każdym przypadku potencjalnej ekspozycji ciężarnej na wirus ZIKA. U kobiet z negatywnymi wynikami testów na ZIKA, ale z nieprawidłowościami płodu, takimi jak małopłowie i zwapnienia wewnątrzczaszkowe w USG, podczas dalszej diagnostyki należy wziąć pod uwagę inne wrodzone zakażenia, w tym CMV, toksoplazmozę i różyczkę, które mogą mieć podobne objawy.

Kobiety w ciąży, które były potencjalnie narażone na ZIKA, ale nie zgłaszają żadnych objawów, powinny mieć wykonane badanie ultrasonograficzne w celu oceny wzrostu i anatomii płodu. Jeśli wynik tego badania jest nieprawidłowy, zaleca się skierowanie do specjalisty medycyny płodowej. Jeśli podstawowe badanie jest prawidłowe, można rozważyć powtórne badanie w trzecim trymestrze. W takich przypadkach wykonywanie testów serologicznych nie jest zalecane.

Zakażenie wirusem ZIKA może powodować wrodzone nieprawidłowości OUN takie jak małowłowie, dysproporcja czaszkowo-twarzowa, objawy neurologiczne. Spektrum nieprawidłowości związanych z zakażeniem ZIKA w ciąży określa się jako wrodzony zespół ZIKA (CZS). Niemowlęta z potwierdzoną infekcją ZIKA, urodzone z prawidłowym obwodem głowy (HC) nadal mogą być dotknięte nieprawidłowościami mózgowymi.

Związek wieku ciążowego z ryzykiem zakażenia nie jest jasno określony i nadal pozostaje obiektem badań. W kilku badaniach wykazano, że wskaźnik wrodzonych anomalii u noworodków jest podobny w przypadku zarówno objawowego jak i bezobjawowego przebiegu choroby u matki.

Diagnoza wrodzonego zespołu Ziki (CZS)

- O małowłowie mówimy, gdy obwód głowy (HC) jest na poziomie ≥ 2 odchyłeń standardowych (SD) poniżej średniej, chociaż HC ≥ 3 SD poniżej średniej wiąże się z wyższym ryzykiem nieprawidłowości mózgu. **(GRADE OF RECOMMENDATION: D)**
- HC nie powinno być używane do określania wieku ciążowego w przypadku potencjalnej ekspozycji ciężarnej na ZIKA. **(GRADE OF RECOMMENDATION: C)**
- Po ekspozycji ciężarnej na wirus ZIKA zalecana jest dokładna ocena biometrii i anatomii płodu (w tym nieprawidłowości wewnątrzczaszkowych) **(GRADE OF RECOMMENDATION: C)**
- Ciężarna z objawami zakażenia ZIKA powinna pozostawać pod opieką wysokospecjalistycznego ośrodka. **(GOOD PRACTICE POINT)**
- W tabeli S6 opisano nieprawidłowości ultrasonograficzne obserwowane w przypadkach zakażenia ZIKA. W przypadku wątpliwości dotyczących badania USG zalecane jest rozważenie wykonania badania MRI płodu. **(GOOD PRACTICE POINT)**
- Amniopunkcja powinna być wykonywana nie wcześniej niż w 20. tygodniu ciąży. **(GOOD PRACTICE POINT)**

Podstawą diagnozy zakażenia płodu wirusem ZIKA jest badanie USG. Jedną z najczęściej obserwowanych nieprawidłowości jest małowłowie, które zazwyczaj wiąże się z nieprawidłowym obrazem mózgowia. Małowłowie należy podejrzewać, gdy pomiar HC wynosi ≥ 2 odchylenia standardowe poniżej średniej. HC nie powinno być wykorzystywane w celu ustalenia wieku ciążowego u kobiet, u których doszło do ekspozycji na ZIKA.

Małowłowie samo w sobie nie jest chorobą i może być spowodowane różnymi czynnikami. Obecność małowłowa przy podejrzeniu zakażenia ZIKA powinna zawsze skłaniać do rozszerzenia diagnostyki pod kątem nieprawidłowości mózgowia. W tabeli S6 są opisane główne nieprawidłowości ultrasonograficzne obserwowane w zakażeniu ZIKA. W przypadku wątpliwości należy rozważyć wykonanie badania MRI. Należy również rozważyć korzyści i ryzyko wynikające z wykonania amniopunkcji w celu wykrycia ZIKA za pomocą rRT-PCR. Amniopunkcja powinna być wykonana po 20 tyg. ciąży, pogniewać oddawanie moczu przez płód nie jest wcześniej wystarczająco rozwinięte.

Postępowanie w przypadku zakażenia ZIKA u ciężarnej

- W niektórych przypadkach przerwanie ciąży powinno być wzięte pod uwagę.
- Ciężarne z podejrzeniem ZIKA powinny pozostawać pod opieką wysokospecjalistycznego zespołu multidyscyplinarnego, w tym perinatologów, neonatologów i radiologów. Zalecane jest monitorowanie noworodka co najmniej do 12 miesiąca życia. **(GOOD PRACTICE POINT)**