

**ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ****ΑΝΕΜΟΒΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ****Ι. Θανασάς, Α. Παπαδοπούλου, Θ. Βουτσελά, Δ. Κυριακίδης****ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Η ανεμοβλογιά είναι μια οξεία ιογενής λοίμωξη υψηλής μεταδοτικότητας που σπάνια επιπλέκει την εγκυμοσύνη σήμερα, καθόσον όλα σχεδόν τα άτομα αναπαραγωγικής ηλικίας, τουλάχιστον στις ανεπτυγμένες χώρες, παρουσιάζουν ανοσία. Η διάγνωση της λοίμωξης στην έγκυο, όταν η κλινική εικόνα είναι σαφής και η νόσος δε διατρέχει ασυμπτωματικά, δεν είναι δύσκολη. Η προγεννητική διάγνωση της εμβρυϊκής λοίμωξης βάσει του εμβρυϊκού υπερηχογραφήματος και του ειδικού ανοσολογικού ελέγχου της εγκύου παρουσιάζει σημαντικά προβλήματα και συναντά ιδιαίτερες δυσκολίες. Η σοβαρότητα της συγγενούς λοίμωξης και το δέος που προκαλεί η πιθανότητα διακοπής της κύησης καθιστούν επιτακτική την ανάγκη της έγκαιρης και ορθής προγεννητικής διάγνωσης της εμβρυοπάθειας από τον ιό ανεμοβλογιάς - έρπητος ζωστήρος. Η αντιμετώπιση της εγκύου με ανεμοβλογιά παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον και εξακολουθεί να αποτελεί σημαντικό πρόβλημα στην καθημερινή μαιευτική κλινική πράξη. Στην παρούσα εργασία, με βάση τη συστηματική παράθεση και επεξεργασία των σύγχρονων βιβλιογραφικών αναφορών, επιχειρείται μια συνοπτική ανασκόπηση των νεότερων δεδομένων αναφορικά με την επιδημιολογία, τη διάγνωση, την αντιμετώπιση και την πρόγνωση των εγκύων με πρωτοπαθή λοίμωξη από τον ιό ανεμοβλογιάς - έρπητος ζωστήρος, η ορθή γνώση των οποίων είναι δυνατό να συμβάλει έγκαιρα στη λήψη μέτρων πρόληψης και την κατάλληλη εφαρμογή των σύγχρονων διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών, προκειμένου να μειωθεί ο αυξημένος κίνδυνος της μητρικής και ιδιαίτερα της περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

*Λέξεις ευρητήριο: ιός ανεμοβλογιάς - έρπητος ζωστήρος, εγκυμοσύνη, επιδημιολογία, διάγνωση, αντιμετώπιση, πρόληψη, πρόγνωση, σύνδρομο συγγενούς ανεμοβλογιάς.*

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Οι λοιμώξεις στην εγκυμοσύνη δεν είναι συχνές και οι επιπτώσεις στην έγκυο γενικά εμφανίζονται περιορισμένες. Παρόλα αυτά όμως, κάθε λοιμώδης νόσημα που εκδηλώνεται στις μη έγκυες γυναίκες είναι δυνατό να εμφανισθεί τόσο στη διάρκεια της κύησης, όσο και στη λοχεία και να επηρεάσει δυσμενώς την ομαλή εξέλιξη της εγκυμοσύνης και το περιγεννητικό αποτέλεσμα. Η μεγαλύτερη σημασία των περιγεννητικών λοιμώξεων έγκειται στις επιδράσεις των λοιμογόνων παραγόντων στο έμβryo, μερικοί από τους οποίους μπορεί να επιφέρουν τερατογενετική δράση στα αναπτυσσόμενα όργανα και συστήματα του εμβρύου, σοβαρές ανεπανόρθωτες βλάβες ή να προκαλέσουν ακόμη και το θάνατό του<sup>1</sup>.

Γενικά όμως, η ανίχνευση μιας λοίμωξης στην εγκυμοσύνη δε συνεπάγεται υποχρεωτικά και θετική επίδραση στην υγεία της μητέρας ή στην περαιτέρω εξέλιξη της κύησης ή στην πρόγνωση του εμβρύου και του νεογνού. Οι πιθανότητες εμβρυϊκής νόσησης και πρόκλησης βλαβών στο νεογνό μαζί με τη δυνατότητα ή μη θεραπευτικής παρέμβασης θα πρέπει να αποτελούν το κύριο αντικείμενο της ενημέρωσης των γονέων από το σύγχρονο μαιευτήρα - γυναικολόγο πριν αποφασίσει για τη διενέργεια οποιασδήποτε εξέτασης με σκοπό την ανίχνευση μιας λοιμώδους νόσου στην εγκυμοσύνη. Η έγκαιρη, ακριβής και ορθή προγεννητική διάγνωση έχει πολύ μεγάλη σημασία, δεδομένης της σοβαρότητας της συγγενούς λοίμωξης και του δέους που προκαλεί η πιθανότητα διακοπής της κύησης. Η προοπτική διακοπής της εγκυμοσύνης πρέπει να στηρίζεται σε αδιαμφισβήτητα στοιχεία, να επαφίεται στην κρίση των γονέων και όχι να αποτελεί προτροπή του ιατρού<sup>2</sup>.

Οι ερπητοϊοί ανήκουν στην οικογένεια των ιών Herpesviridae. Εμφανίζουν μεγάλη διασπορά στα διάφορα ζωικά είδη και υπολογίζεται ότι ο αριθμός τους υπερβαίνει τους 130. Από αυτούς, οι οκτώ παρακάτω είναι δυνατό να προκαλέσουν λοίμωξη στον άνθρωπο: ο ιός του απλού έρπητος τύπου 1 και 2 (Herpes Simplex Virus 1 - HSV 1 and

*Πίνακας 1. Ταξινόμηση των ανθρώπινων ερπητοϊών με βάση τις βιολογικές τους ιδιότητες.*

Ομάδα Α	HSV-1 HSV-2 VZV
Ομάδα Β	CMV HHV-6 HHV-7
Ομάδα Γ	EBV HHV-8

Herpes Simplex Virus 2 - HSV 2), ο κυτταρομεγαλοϊός (Cytomegalovirus - CMV), ο ιός Epstein - Barr (Epstein Barr Virus - EBV), ο ιός ανεμοβλογιάς - έρπητος ζωστήρος (Varicella Zoster Virus - VZV) και ο ανθρώπινος ερπητοϊός τύπου 6, 7 και 8 (Human Herpes Virus 6 - HHV 6, Human Herpes Virus 7 - HHV 7 and Human Herpes Virus 8 - HHV 8). Με βάση τις βιολογικές τους ιδιότητες, οι άνθρωποι ερπητοϊοί ταξινομούνται σε τρεις ομάδες, όπως φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 1). Οι

ιοί της ομάδας Α έχουν ευρύ τύπο κυττάρων - ξενιστών, εμφανίζουν σχετικά βραχύ αναπαραγωγικό κύκλο, ταχεία εξάπλωση στην κυτταρική καλλιέργεια, καταστροφή των μολυσμένων κυττάρων και ικανότητα λανθάνουσας λοίμωξης, κυρίως στα αισθητικά γάγγλια. Τα μέλη της ομάδας Β εμφανίζουν μικρό εύρος κυττάρων - ξενιστών, μακράς διάρκειας αναπαραγωγικό κύκλο, βραδεία εξάπλωση της λοίμωξης στην κυτταρική καλλιέργεια, κυτταρομεγαλία και λανθάνουσα παραμονή κυρίως σε κύτταρα εκκριτικών αδένων και κύτταρα λεμφοδικτυωτού ιστού. Τέλος, οι ιοί της ομάδας Γ παρουσιάζουν πολύ περιορισμένο εύρος κυττάρων - ξενιστών, προσβάλλουν κυρίως τα Τ και Β λεμφοκύτταρα, προκαλούν κατά κανόνα λανθάνουσες λοιμώξεις στο λεμφικό ιστό, ενώ είναι δυνατό να προκαλέσουν κυτταρολυτικές λοιμώξεις και σε επιθηλιοειδή ή ινοβλαστικά κύτταρα<sup>3</sup>.

#### ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ - ΜΕΤΑΔΟΣΗ

Ο όρος «έρπης» πρωτοαναφέρθηκε στην εποχή του Ιπποκράτη, προκειμένου να χαρακτηρίσει αλλοιώσεις που φαίνονται σαν να έρπουν κατά μήκος της επιφάνειας του δέρματος. Αργότερα από τον Κέλσο περιγράφηκε μια αρχικά κυκλική βλάβη, που εξελίσσεται οφιοειδώς και μετατρέπεται σε ζωνοειδή, η οποία φαίνεται να αντιστοιχεί στην πρώτη περιγραφή της δερματικής αλλοίωσης που προκαλείται από τον VZV<sup>3</sup>.

Ο VZV είναι DNA ιός που ανήκει στην ομάδα των ερπητοϊών. Είναι ευρέως διαδεδομένος στον άνθρωπο και σε πληθώρα θηλαστικών και προσβάλλει με τη μορφή της ανεμοβλογιάς και τη μορφή της μεθερπητικής νευραλγίας ή του έρπητα ζωστήρα μη οροθετικούς και ανοσοποιημένους ή μερικώς ανοσοποιημένους ασθενείς, αντίστοιχα. Η ανεμοβλογιά κατά κανόνα αποτελεί νόσο της παιδικής ηλικίας. Η πρωτοπαθής λοίμωξη από τον VZV σπάνια επιπλέκει την εγκυμοσύνη σήμερα, δεδομένου ότι όλα σχεδόν τα άτομα αναπαραγωγικής ηλικίας, τουλάχιστον στις ανεπτυγμένες χώρες, παρουσιάζουν ανοσία. Πιο συγκεκριμένα, εκτιμάται ότι στις ανεπτυγμένες χώρες οι περισσότερες λοιμώξεις από τον VZV στο γενικό πληθυσμό συμβαίνουν πριν την ηλικία των 10 ετών, με ένα ποσοστό των εφήβων μεγαλύτερο από το 90% να είναι οροθετικοί στον ιό. Αντίθετα, στις τροπικές και ημιτροπικές χώρες η οροθετικότητα στην εφηβεία είναι πολύ μικρότερη και κορυφώνεται μετά την ηλικία των 40 ετών<sup>4</sup>.

Η νόσος μεταδίδεται εύκολα, κυρίως με σταγονίδια διά της αναπνευστικής οδού, αλλά και με άμεση ή έμμεση επαφή με το υγρό των φυσαλίδων. Πολλαπλασιάζεται αρχικά στους επιχώριους λεμφαδένες και στη συνέχεια εγκαθίσταται και πολλαπλασιάζεται στον υπόλοιπο λεμφικό ιστό. Είναι λίαν μεταδοτική δύο ημέρες πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Η μεταδοτικότητα διαρκεί μέχρι την πλήρη εφελκιδιοποίηση των δερματικών βλαβών, περίπου έξι ημέρες μετά την εμφάνιση του εξανθήματος. Η μετάδοση του ιού από τη μητέρα στο έμβρυο μπορεί να γίνει κάθετα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με αποτέλεσμα την ανάπτυξη συγγενούς νεογνικής λοίμωξης<sup>5</sup>.

Η πραγματική επίπτωση προσβολής της εγκύου από τον VZV είναι άγνωστη και φαίνεται να παρουσιάζει σοβαρές διακυμάνσεις από χώρα σε χώρα. Εκτιμάται ότι η πιθανότητα πρωτοπαθούς λοίμωξης από τον ιό στη διάρκεια της εγκυμοσύνης κυμαίνεται μεταξύ 0.05% και 0.07% του συνόλου των κήσεων<sup>6</sup>. Γενικά, το ποσοστό διαπλακουντιακής μετάδοσης στο έμβρυο κατά το πρώτο ήμισυ της εγκυμοσύνης είναι 25%-50%, ενώ ο επιπολασμός της συγγενούς λοίμωξης από ανεμοβλογιά κυμαίνεται από 1%-2%. Η εμβρυϊκή λοίμωξη είναι πιο συχνή σε περίπτωση προσβολής της μητέρας στο δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης συγκριτικά με το πρώτο (1.4% και 0.55%, αντίστοιχα)<sup>7</sup>.

#### ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της πρωτοπαθούς λοίμωξης της εγκύου από τον VZV, με εξαίρεση τις σπάνιες εκείνες περιπτώσεις που η κλινική εικόνα είναι ασαφής και η νόσος διατρέχει ασυμπτωματικά, δεν είναι δύσκολη. Η διάγνωση της ανεμοβλογιάς στηρίζεται αυστηρά στο ιστορικό και τα κλινικά ευρήματα. Η κλινική εικόνα της νόσου στην εγκυμοσύνη είναι παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται στις μη έγκυες γυναίκες, με τη διαφορά ότι μάλλον χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη ένταση και βαρύτητα των συμπτωμάτων και συχνότερες επιπλοκές, όπως φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 2). Ο πυρετός, η κεφαλαλγία, η γενική αδιαθεσία, η αδυναμία και η εύκολη κόπωση αποτελούν πρόδρομα συμπτώματα πριν την εμφάνιση του χαρακτηριστικού εξανθήματος. Το εξάνθημα της ανεμοβλογιάς το οποίο εξελίσσεται από κηλίδες και βλατίδες σε φυσαλίδες, φλύκταινες και εφελκίδες εντοπίζεται κυρίως στον κορ-

μό και το πρόσωπο. Το εξάνθημα παρουσιάζεται σε επανειλημμένες διαδοχικές εκθύσεις, με αποτέλεσμα να παρατηρούνται όλα τα στάδια της εξέλιξής του στην ίδια περιοχή του δέρματος.

Σε περίπτωση μελλοντικής επανενεργοποίησης του ιού, η νόσος εκδηλώνεται με τη μορφή έρπητα ζωστήρα, ο οποίος χαρακτηρίζεται από τον πολλαπλασιασμό του ιού στα αισθητικά γάγγλια των ραχιαίων νευρών και την εμφάνιση επώδυνου ζωνοειδούς εξανθήματος κατά μήκος της κατανομής του νεύρου. Η μεθέρπητική νευραλγία αποτελεί τη συχνότερη επιπλοκή της δευτεροπαθούς λοίμωξης από τον ιό. Οι οφθαλμικές βλάβες, όπως η επιπεφυκίτιδα, η κερατίτιδα και το γλαύκωμα είναι σπάνιες και χαρακτηρίζουν την εντόπιση σοβαρής λοίμωξης στο τρίδυμο νεύρο.

Παρόμοια, σε σπάνιες περιπτώσεις η πρωτοπαθής λοίμωξη είναι δυνατό να οδηγήσει σε πνευμονία και εγκεφαλίτιδα με σημαντικά αυξημένα ποσοστά μητρικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Αντίθετα, στις μη επιπλεγμένες μορφές, η διαδρομή της νόσου είναι ήπια και πολύ γρήγορη. Οι ασθενείς αναλαμβάνουν άμεσα και το εξάνθημα εξαφανίζεται μέσα σε λίγες ημέρες<sup>8,9,10</sup>.

Παράλληλα, η σωστή και προσεκτική λήψη του ιστορικού της εγκύου συμβάλλει καθοριστικά στην έγκαιρη και ορθή διάγνωση της λοίμωξης στη μητέρα. Έχει αποδειχθεί λανθασμένη η παλαιότερη αντίληψη που θεωρεί αυτονόητο ότι όλοι οι ενήλικοι, συμπεριλαμβανομένων και των εγκύων γυναικών, έχουν ανοσία σε όλες τις παιδικές ασθένειες. Παρά τη σημαντική πρόοδο που επιτεύχθηκε τα τελευταία χρόνια στη διάγνωση και την αντιμετώπιση των περιγεννητικών λοιμώξεων και την ένταξη του εμβολίου της ανεμοβλογιάς στο πρόγραμμα υποχρεωτικού εμβολιασμού, εξακολουθούν σήμερα να γεννιούνται παιδιά με το σύνδρομο συγγενούς ανεμοβλογιάς<sup>11</sup>.

Σε αντίθεση με το ιστορικό και τα κλινικά ευρήματα, η συμβολή των οποίων είναι καθοριστική στη διαγνωστική προσέγγιση της λοίμωξης στην έγκυο, η προγεννητική διάγνωση της εμβρυϊκής λοίμωξης από τον VZV βάσει του εμβρυϊκού υπερηχογραφήματος και του ειδικού ανοσολογικού ελέγχου της εγκύου παρουσιάζει σημαντικά προβλήματα και συναντά ιδιαίτερες δυσκολίες. Υπερηχογραφικά ευρήματα παρόμοια με εκείνα που συνηγορούν υπέρ της ήπιας εγκεφαλικής ατροφίας, η απλασία της παρεγκεφαλίδας, ο εμβρυϊκός ύδρωπας, το πολυάμνιο και ιδιαίτερα η ύπαρξη υποπλαστικού άκρου, αν και δεν έχουν διαγνωστική αξία αποτελούν κακό προγνωστικό σημείο. Εκτιμάται ότι το 40% των εμβρύων που παρουσίασαν εικόνα υποπλαστικού άκρου στο υπερηχογράφημα είχαν βαριά εγκεφαλική βλάβη ή απεβίωσαν τους πρώτους μήνες μετά τη γέννηση<sup>12</sup>. Παράλληλα, η προγεννητική διαγνωστική αξία των ειδικών IgG και IgM αντισωμάτων έναντι του ιού αμφισβητείται από πολλούς ερευνητές που έχουν ασχοληθεί ιδιαίτερα με το θέμα. Η δυσκολία στην προγεννητική διάγνωση βάσει του ανοσολογικού ελέγχου οφείλεται στο γεγονός ότι το έμβρυο μπορεί να σχηματίσει ανοσοσφαιρίνες σαν αντίδραση στην ενδομήτρια λοίμωξη μετά από την 20η-24η εβδομάδα της κύησης. Έτσι, η γρήγορη διάγνωση της συγγενούς νεογνικής λοίμωξης τις πρώτες εβδομάδες της ζωής δεν είναι αξιόπιστη, παρά μόνο αν γίνει μετά την 24η εβδομάδα της εγκυμοσύνης.

Παρόμοια, η απευθείας ανίχνευση του ιού σε κυτταροκαλλιέργειες του αμνιακού υγρού και η ποιοτική ανίχνευση του πυρηνικού οξέος του ιού με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction - PCR) δεν απέδωσαν μέχρι σήμερα τα αναμενόμενα ικανοποιητικά αποτελέσματα στη διαγνωστική προσέγγιση της εμβρυϊκής λοίμωξης από ανεμοβλογιά. Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα της α - φετοπρωτεΐνης στον ορό της μητέρας, αν και συνηγορούν υπέρ της ενδομήτριας λοίμωξης, δεν μπορούν ωστόσο να θεωρηθούν εξειδικευμένος δείκτης ανίχνευσης της εμβρυοπάθειας από τον VZV<sup>13</sup>.

Αντίθετα, η ανεύρεση των ειδικών IgM αντισωμάτων στο αίμα του ομφαλίου λώρου του νεογνού, η ανακάλυψη υψηλότερων τίτλων αντισωμάτων στο νεογνό σε σχέση με εκείνα της μητέρας και η παραμονή υψηλών τίτλων αντισωμάτων στο παιδί για πολλούς μήνες μετά τη γέννηση επιβεβαιώνει στις περισσότερες των περιπτώσεων την κλινική διάγνωση του συνδρόμου συγγενούς ανεμοβλογιάς ή τη διαπλακουντιακή μετάδοση της λοίμωξης<sup>14</sup>.

#### ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΥΓΓΕΝΟΥΣ ΑΝΕΜΟΒΛΟΓΙΑΣ

Η ανεμοβλογιά, όπως ήδη προαναφέρθηκε είναι μια συνήθης, ήπιας μορφής λοιμώδης εξανθηματική νόσος της παιδικής ηλικίας, η οποία όμως σε περίπτωση ενδομήτριας λοίμωξης μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανατομικές ανωμαλίες στο έμβρυο, οι οποίες για πρώτη φορά ομαδοποιήθηκαν και περιγράφηκαν στο σύνολό τους το 1947. Η λοίμωξη του εμβρύου κατά το πρώτο ήμισυ της εγκυμοσύνης έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση του συνδρόμου συγγενούς ανεμοβλογιάς. Η προσβολή του εμβρύου ποικίλλει από την εμφάνιση μιας ασυμπτωματικής λοίμωξης

*Πίνακας 2. Η κλινική εικόνα της ανεμοβλογιάς στην εγκυμοσύνη είναι παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται στις μη έγκυες γυναίκες, με τη διαφορά ότι χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη ένταση και βαρύτητα των συμπτωμάτων.*

<i>Πυρετός</i>	<i>Μεθέρπητική νευραλγία</i>
<i>Κεφαλαλγία</i>	<i>Επιπεφυκίτιδα</i>
<i>Γενική αδιαθεσία</i>	<i>Κερατίτιδα</i>
<i>Αδυναμία</i>	<i>Γλαύκωμα</i>
<i>Εύκολη κόπωση</i>	<i>Πνευμονία</i>
<i>Εξάνθημα</i>	<i>Εγκεφαλίτιδα</i>

*Πίνακας 3. Οι κυριότερες εκδηλώσεις του συνδρόμου συγγενούς ανεμοβλογιάς.*

*Δερματικές βλάβες  
Ιστική υποπλασία  
Νευρολογικές διαταραχές  
Μυοκλονικοί σπασμοί  
Πάρηση των άκρων  
Υποτονία  
Οφθαλμικές διαταραχές  
Χοριοκερατίτιδα  
Ανισοκορία  
Μικροφθαλμία  
Σκελετικές διαταραχές  
Υποπλασία των άκρων  
Υποπλασία της γνάθου  
Υποπλασία της κλείδας  
Υποπλασία της ωμοπλάτης  
Ραιβοϊπποποδία  
Γαστρεντερικές διαταραχές  
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση  
Στένωση δωδεκαδακτύλου  
Διαταραχές ουροποιητικού  
Νευρογενής κύστη  
Έρπητας - ζωστήρας*

έως την εκδήλωση σοβαρής εμβρυοπάθειας. Εκτιμάται ότι ο κίνδυνος εμφάνισης συγγενούς ανεμοβλογιάς κατά τις πρώτες 12 εβδομάδες της κύησης είναι 0.2%, μεταξύ της 13ης και της 20ης εβδομάδας αυξάνεται και ανέρχεται περίπου στο 2%<sup>15</sup>, ενώ στο δεύτερο ήμισυ της εγκυμοσύνης ο κίνδυνος εμφάνισης του συνδρόμου εκτιμάται ότι αφορά στο 0.91% των εγκύων που προσβλήθηκαν από τον ιό<sup>16</sup>. Ο παθογενετικός μηχανισμός του συνδρόμου συγγενούς ανεμοβλογιάς δεν έχει απόλυτα διευκρινισθεί. Εκτιμάται ότι η διαπλακουντιακή μεταφορά του ιού και η επέκτασή του κατά μήκος των αισθητήριων νευρών προκαλεί περαιτέρω καταστροφή των νευρώνων, νέκρωση των νευρικών κυττάρων και προσβολή των νευραξόνων, με αποτέλεσμα την ελαττωματική νεύρωση των αναπτυσσόμενων οργάνων και άκρων του εμβρύου<sup>17</sup>.

Οι περιγραφείσες συγγενείς ανωμαλίες που συνθέτουν το σύνδρομο συγγενούς ανεμοβλογιάς περιλαμβάνουν τη χαρακτηριστική ουλώδη εμφάνιση του δέρματος με υποκείμενη υποπλασία των ιστών, καθώς και νευρολογικές, οφθαλμολογικές, σκελετικές, γαστρεντερικές διαταραχές και διαταραχές του ουροποιητικού συστήματος, όπως φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 3). Οι χαρακτηριστικές δερματικές βλάβες που συνήθως αντιστοιχούν σε νευροτομική κατανομή αμέσως μετά τη γέννηση μοιάζουν με ελλείμματα του δέρματος, τα οποία στη συνέχεια, μετά από εβδομάδες, μετατρέπονται σε ουλές.

Στις κυριότερες νευρολογικές εκδηλώσεις του συνδρόμου συγκαταλέγονται οι μυοκλονικοί σπασμοί, οι παρέσεις των κάτω άκρων, η υποτονία, και λιγότερο συχνά είναι δυνατό να εκδηλωθεί σύνδρομο Horner, νωτιαία ριζίτιδα, διανοητική καθυστέρηση, βαρηκοΐα και μαθησιακές δυσκολίες. Η χοριοκε-

ρατίτιδα, ο νυσταγμός, η ανισοκορία, η μικροφθαλμία, ο συγγενής καταρράκτης, ο στραβισμός και η υποπλασία του οπτικού νεύρου αποτελούν οφθαλμικές διαταραχές που είναι δυνατό να εμφανίσουν τα νεογνά με συγγενή λοίμωξη. Επιπλέον, σκελετικές υποπλασίες, νευρογενής κύστη και γαστρεντερικές διαταραχές, όπως είναι η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, η στένωση του δωδεκαδακτύλου, η διάταση της νήστιδας, το μικρόκολο και η δυσλειτουργία του ορθού συμπεριλαμβάνονται στο σύνολο των ανατομικών ανωμαλιών που χαρακτηρίζουν το σύνδρομο συγγενούς ανεμοβλογιάς. Επίσης, εκτιμάται ότι ένα ποσοστό περίπου 15% των παιδιών που παρουσιάζουν συγγενή λοίμωξη εμφανίζουν κλινική εικόνα έρπητα ζωστήρα κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής τους<sup>18,19</sup>.

#### *ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ - ΠΡΟΛΗΨΗ*

Η αντιμετώπιση της εγκύου με ανεμοβλογιά παρουσιάζει ιδιαίτερες δυσκολίες και εξακολουθεί να αποτελεί σημαντικό πρόβλημα στην καθημερινή μαιευτική κλινική πράξη. Ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία μέχρι σήμερα δεν υφίσταται. Στη διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με την αντιμετώπιση οροαρνητικής εγκύου η οποία ήρθε σε επαφή με τον ιό. Πολλοί πιστεύουν ότι η προληπτική χορήγηση της ειδικής έναντι της ανεμοβλογιάς και του έρπητα ζωστήρα υπεράνοσης γ - σφαιρίνης (Varicella - Zoster Immune Globulin - VZIG) σε περιπτώσεις επαφής οροαρνητικών εγκύων με πάσχοντες από ανεμοβλογιά στην πράξη είναι αναποτελεσματική. Ενδέχεται βέβαια να τροποποιήσει τη νόσο στην έγκυο, αλλά είναι αβέβαιο κατά πόσο προφυλάσσει το κύημα. Η χορήγηση VZIG ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ασυκλοβίρη έχει απόλυτη ένδειξη σε βαριά νόσηση της εγκύου και σε επιπλεγμένες καταστάσεις, προκειμένου να τροποποιηθεί η βαρύτητα της νόσου<sup>20</sup>. Αν και δεν υπάρχει απόλυτη συμφωνία μεταξύ των συγγραφέων, ωστόσο με βάση παλαιότερες και πιο πρόσφατες κλινικές μελέτες εκτιμάται ότι η χορήγηση αντιικών φαρμάκων δε φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανατομικών ανωμαλιών στα έμβρυα<sup>21,22,23</sup>. Αντίθετα, η αντιική θεραπεία στο νεογέννητο δεν ενδείκνυται, καθόσον οι βλάβες που προϋπάρχουν στο έμβryo είναι μη εξελίξιμες μετά τη γέννηση<sup>24</sup>.

Η προληπτική εφαρμογή τα τελευταία χρόνια του εμβολίου από ζωντανούς εξασθενημένους ιούς ανεμοβλογιάς έχει περιορίσει σημαντικά τη νοσηρότητα και θνησιμότητα της νόσου<sup>25</sup>. Ο προγεννητικός έλεγχος της εγκύου για αντισώματα κατά του VZV μέχρι σήμερα δεν έχει τύχει ευρείας αποδοχής. Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει έντονη

διχογνωμία σχετικά με την αναγκαιότητα εφαρμογής μαζικού ελέγχου σε όλες τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Πολλοί από τους ερευνητές, ισχυριζόμενοι ότι το κόστος της συγκεκριμένης εξέτασης δεν είναι μεγάλο, θεωρούν αναγκαία την ένταξή της στον καθιερωμένο ανοσολογικό προγεννητικό έλεγχο ρουτίνας στην αρχή της εγκυμοσύνης, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η προηγούμενη νόσηση της εγκύου από τον ιό. Η συμβουλευτική επιτροπή εμβολιασμών του CDC (Centers for Disease Control - CDC) συνιστά άμεσο εμβολιασμό σε επίνουσες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς ιστορικό της νόσου. Ο εμβολιασμός αντενδείκνυται στη διάρκεια της κύησης. Μετά από τον εμβολιασμό συστήνεται η αποφυγή εγκυμοσύνης για τουλάχιστον έναν μήνα. Το εμβόλιο της ανεμοβλογιάς μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια και σε θηλάζουσες επίνουσες μητέρες<sup>26</sup>.

Τέλος, με δεδομένα το μικρό κίνδυνο προσβολής του κνήματος από τον ιό και τη μικρή πιθανότητα εκδήλωσης συγγενούς λοίμωξης, η πρωτοπαθής λοίμωξη της μητέρας από τον VZV κατά τις πρώτες 20 εβδομάδες της εγκυμοσύνης δε θα πρέπει να αποτελεί σοβαρή ένδειξη διακοπής της κύησης. Η ύπαρξη εξάλλου σοβαρών συγγενών διαπλαστικών ανωμαλιών στο έμβryo, όπως είναι οι υποπλασίες των άκρων και οι δυσπλασίες του κρανίου, που ενδέχεται να θέσει σοβαρό δίλημμα στο ζευγάρι αναφορικά με τη συνέχιση ή μη της εγκυμοσύνης, μπορεί σήμερα εύκολα να διαπιστωθεί κατά τον υπερηχογραφικό ανατομικό έλεγχο του εμβρύου από την 20η εβδομάδα της κύησης<sup>27</sup>.

### ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η πρόγνωση για την έγκυο κατά κανόνα είναι καλή. Η ανεμοβλογιά εκδηλώνεται συνήθως με ήπια συμπτώματα και δεν απαιτεί ιδιαίτερη θεραπευτική αγωγή. Μόνο σε επιπλεγμένες καταστάσεις ενδέχεται να συσταθεί η χορήγηση ασυκλοβίρης. Η πρόγνωση της εμβρυοπάθειας από ανεμοβλογιά εξαρτάται από τη χρονική στιγμή νόσησης της εγκύου. Στη διάρκεια του πρώτου και δευτέρου τριμήνου της εγκυμοσύνης η νόσηση της μητέρας από τον ιό φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά αυτόματων αποβολών, αυξημένο κίνδυνο συγγενών διαπλαστικών ανωμαλιών στο έμβryo και αυξημένη πιθανότητα έκλυσης πρόωρου τοκετού αργότερα κατά την πρόοδο της εγκυμοσύνης, αντίστοιχα<sup>28</sup>. Αντίθετα, η νόσηση της μητέρας γύρω από τον τοκετό δημιουργεί σοβαρό πρόβλημα στο νεογνό. Ειδικότερα, εκτιμάται ότι όταν η έγκυος εμφανίσει τη νόσο τέσσερις ημέρες πριν έως και δύο ημέρες μετά τον τοκετό, η έλλειψη παραγωγής και μεταφοράς προστατευτικών μητρικών αντισωμάτων προσβάλλει βαρύτερα το έμβryo - νεογνό με σημαντικά αυξημένα ποσοστά περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Συνήθως το νεογέννητο εμφανίζει τη νόσο κατά τη δεύτερη εβδομάδα της ζωής του και συνοδεύεται από αυξημένη θνησιμότητα που υπολογίζεται ότι ξεπερνά το 30% των περιπτώσεων. Σε περίπτωση που η έγκυος νοσήσει νωρίτερα, το νεογνό παρουσιάζει σχετικά ήπιας μορφής πάθηση η οποία εκδηλώνεται συνήθως τις πρώτες πέντε ημέρες από τη γέννηση<sup>29</sup>.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ανεμοβλογιά στη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν είναι συχνή. Οι έγκυες είναι λιγότερο ικανές από τους υπόλοιπους υγιείς ενήλικες να αναπτύξουν αποτελεσματικές κυτταρικές ανοσιακές απαντήσεις στις περιγεννητικές λοίμωξεις γενικά, με αποτέλεσμα να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εκδήλωσης βαριάς λοίμωξης σε περίπτωση προσβολής από τον VZV. Επιπλέον, με δεδομένη τη σοβαρότητα της συγγενούς λοίμωξης, η έγκαιρη και ορθή προγεννητική διάγνωση της εμβρυοπάθειας από ανεμοβλογιά έχει πολύ μεγάλη σημασία, προκειμένου να διασφαλισθούν οι καταλληλότερες διαθέσιμες συνθήκες για την επίτευξη του καλύτερου δυνατού περιγεννητικού αποτελέσματος.

Τέλος, η έλλειψη κάθε αποτελεσματικής θεραπείας της ανεμοβλογιάς στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ο υπαρκτός κίνδυνος επιπλοκών στις έγκυες, σε συνδυασμό με τις πολύ σοβαρές ανατομικές ανωμαλίες που μπορεί να προκαλέσει στο έμβryo η διαπλακουντιακή μεταφορά του ιού, τονίζουν την ανάγκη για τη λήψη αποτελεσματικών μέτρων πρόληψης. Μέχρι σήμερα εκφράζονται επιφυλάξεις σχετικά με τη χορήγηση ασυκλοβίρης στις έγκυες λόγω των πιθανών δυνητικών παρενεργειών που μπορεί να προκαλέσει στο έμβryo. Ωστόσο όμως, σε καμία περίπτωση η λοίμωξη της εγκύου από ανεμοβλογιά δε θα πρέπει να αποτελεί σοβαρή ένδειξη διακοπής της κύησης. Η προοπτική διακοπής της εγκυμοσύνης πρέπει να επαφίεται αποκλειστικά και μόνο στην κρίση των γονέων, να αποτρέπεται συμβουλευτικά και όχι να αποτελεί προτροπή του ιατρού.

### SUMMARY

Varicella is an acute viral disease of high contagious potential that rarely complicates pregnancy nowadays, as almost all persons of reproductive age are immune, at least in developed countries. Diagnosis of the disease in the pregnant woman is not difficult when the clinical signs are present and the clinical picture is clear. Prenatal diagnosis of fetal disease based on fetal ultrasound and immunologic testing can be particularly challenging. The gravity of congenital disease and potential need for pregnancy termination render the need for timely and accurate prenatal diagnosis of varicella-zoster virus embryopathy of critical importance. Treating the pregnant woman with varicella presents great interest and continues to pose an important clinical challenge in common obstetric practice. In the present paper, based

on systematic review and processing of current literature reports we attempt to concisely overview the newest data regarding epidemiology, diagnosis, treatment and prognosis of pregnant women with primary infection with varicella-zoster virus, the knowledge of which can help take precautionary measures and apply current available treatment choices, in order to reduce the increased risk of maternal, and particularly perinatal, morbidity and mortality.

*Key words: varicella zoster virus, pregnancy, epidemiology, diagnosis, management, prevention, prognosis, congenital varicella syndrome.*

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Θανασάς Ι, Καλινδέρης Μ, Σταυροπούλου Β, Μαλλίδη Δ, Σγουροπούλου Β, Καρανάνου Π, Καλαγασίδου Σ, Κουτσογεωργόπουλος Κ, Κεσσερίδης Π. Λοίμωξη από τον ιό της ιλαράς στο τελευταίο τρίμηνο της κύησης. *Θέματα Μαιευτικής και Γυναικολογίας* 2009; 2:129-132.
2. Θανασάς Ι, Καλινδέρης Μ, Μαλλίδη Δ, Σγουροπούλου Β, Καρανάνου Π, Σταυροπούλου Β, Κουτσογεωργόπουλος Κ, Κεσσερίδης Π. Πρωτοπαθής λοίμωξη από κντταρομεγαλοϊό στο δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. *Εφηβική Γυναικολογία-Αναπαραγωγή και Εμμηνόπαυση 2010* (προς δημοσίευση).
3. Καπράνος Ν, Κοτρονιάς Δ. Στοιχεία βιολογίας ερπητοϊών. Στο: Καπράνος Ν, Κοτρονιάς Δ. Λοιμώξεις γεννητικού συστήματος από ερπητοϊούς, HPV και χλαμύδια. Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Βαγιονάκη, 2008:1-12.
4. Kandinov LD. *Varicella Zoster Virus Infection during Pregnancy. Medscape Today. Posted: 03/03/2005* <http://www.medscape.com/viewarticle/498198>.
5. Heininger U, Seward JF. *Varicella. Lancet* 2006; 368:1365-1376.
6. Finger R, Hughes JP, Meade BJ, Pelletier AR, Palmer CT. *Age specific incidence of chickenpox. Pub Health Rep* 1994; 109:750-755.
7. Tan MP, Koren G. *Chickenpox in pregnancy: revisited. Reprod Toxicol* 2006; 21:410-420.
8. Hambleton S. *Chickenpox. Curr Opin Infect Dis* 2005; 18:235-240.
9. Feller L, Jadwat Y. *Herpes zoster: a review of the literature and report of a case. SADI* 2005; 60:380-384.
10. Sauerbrei A, Wutzler P. *Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 2: Varicella-zoster virus infections. Med Microbiol Immunol* 2007; 196:95-102.
11. Φωτίου Α, Καραβίτσας Κ, Λιόσης Γ. Εμβρυοπάθεια από τον ιό ανεμοβλογιάς-ζωστήρα. *Περιγραφή περίπτωσης. Περιγεννητική Ιατρική και Νεογνολογία* 2007; 2:233-238.
12. Birhistle K, Carrington D. *Fetal varicella syndrome. A reappraisal of the literature. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. J Infect* 1998; 36:25-29.
13. Κατσαβού Α, Κατσουράνης Η, Πετρίδης Α, 2005. Η ανεμευλογιά και η επίδρασή της στην κύηση. *Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας Αφροδισιολογίας* 2005; 16:33-41.
14. Duff P. *Diagnosis and management of varicella infection in pregnancy. Perinatol* 2010; 1:6-12.
15. Lawrence E, Larralde M. *Infectious diseases of the newborn. In: Schachner LA, Hansen RC. Pediatric Dermatology, 3rd edition, St. Louis: Mosby* 2003:249-251.
16. Tunbridge AJ, Breuer J, Jeffery KJ, British Infection Society. *Chickenpox in adults-Clinical management. J Infect* 2008; 57:95-102.
17. Nathwani D, Maclean A, Conway S, Carrington D. *Varicella infections in pregnancy and the newborn. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the study of infection. J Infect* 1998; 36:59-71.
18. Sauerbrei A, Wutzler P. *The congenital varicella syndrome. J Perinatol* 2000; 20:548-554.
19. Sauerbrei A, Pawlak J, Luger C, Wutzler P. *Intracerebral varicella-zoster virus reactivation in congenital varicella syndrome. Dev Med Child Neurol* 2003; 45:837-840.
20. Troughton JA, Crealey G, Crawford V, Coyle PV. *Management of varicella contacts in pregnancy: VZIG or vaccination? J Clin Virol* 2009; 46:345-348.
21. Prober CG, Gershon AA, Grose C, McCrachen GH Jr, Nelson JD. *Consensus: varicella-zoster infections in pregnancy and the perinatal period. Pediatr Infect Dis J* 1990; 9:865-869.
22. Gilbert GL. *Chickenpox during pregnancy. BMJ* 1993; 306:1079-1080.
23. Inocencion G, Loebstein R, Lalkin A, Geist R, Petric M, Koren G. *Managing exposure to chickenpox during pregnancy. New program. Can Fam Physician* 1998; 44:745-747.
24. *Varicella Zoster Virus. Nelson textbook of Pediatrics* 2004:1059-1058.
25. Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. *Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. N Engl J Med* 2005; 352:450-458.
26. Marin M, Guris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF; *Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep* 2007; 56:1-40.
27. Ely JW, Yankowitz J, Bowdler NC. *Evaluation of pregnant women exposed to respiratory viruses. Am Fam Physician* 2000; 61:3065-3074.
28. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Green top Guidelines no 13. Chickenpox in pregnancy. Available from: [http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/greentop13\\_chickenpox0907.pdf](http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/greentop13_chickenpox0907.pdf); reviewed Sept 2007.*
29. Αναγνωστάκης Δ. Ερπητοϊοί και κύηση. Στο: Καραγιάννης Β, Μαμιόπουλος Μ. *Περιγεννητικές λοιμώξεις. Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Βαγιονάκη, 2004:95-101.*