Αντιμετώπιση της λοίμωξης VZV κατά την εγκυμοσύνη

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΚΩΣΤΑΚΗΣ
Αναπληρωτής Διευθυντής, Γ' Δερματολογικό Τμήμα Νοσοκομείο «Α. Συγγρός»

1 Ιός ανεμευλογιάς/ έρπητα ζωστήρα (VZV)

Ο ιός της ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα (VZV) προκαλεί:
- Ανεμευλογιά (πρωτοπαθής λοίμωξη)
- Έρπητα ζωστήρα (επανενεργοποίηση)
- Μεταδοτικότητα: 2-3 ημέρες πριν την έκθυση του εξανθήματος έως 5 ημέρες μετά (εφελκιδοποίηση των φυσαλίδων)
- Μετάδοση μέσω: αναπνευστικής οδού (σταγονίδια), άμεσης επαφής με τις βλάβες, του πλακούντα ή του επιθηλίου του τραχήλου
- Χρόνος επώασης: 10-23 ημέρες (14-15 ημέρες)
- Λοιμογόνος δύναμη ανεμευλογιάς: 20%, έρπητα ζωστήρα: 0,1%

2 Ανεμευλογιά

Επιδημιολογικά δεδομένα
- Αναπτυγμένες χώρες
  νόσος παιδικής ηλικίας (ήπια νόσος)

90% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας διαθέτει ειδικά αντισώματα της τάξης IgG έναντι του VZV
- Τροπικές χώρες
  η λοίμωξη καθυστερεί
- 1 στις 20 γυναίκες κινδυνεύει
- Εμφάνιση ανεμευλογιάς: 1-7 κρούσματα/10.000 κυήσεις

3 Πρόληψη ανεμευλογιάς

- Στη μη άνοσο γυναίκα προ της σύλληψης
- Στην έγκυο γυναίκα κατά την πρώτη επίσκεψη
- Στην έγκυο γυναίκα με ιστορικό έκθεσης σε περιβάλλον ανεμευλογιάς ή έρπητα ζωστήρα
- Άλλα μέτρα

4 Πρόληψη σε επίνοσο γυναίκα προ της σύλληψης

- Εμβολιασμός κάθε οροαρνητικής γυναίκας που προγραμματίζει εγκυμοσύνη ή λαμβάνει αγωγή για στειρότητα
- Αποφυγή εγκυμοσύνης για 3 μήνες μετά τον εμβολιασμό
- CDC και Merck: σε γυναίκες που εμβολιάσθηκαν έως 3 μήνες πριν τη σύλληψη, καμία ένδειξη για πιθανές γενετικές ανωμαλίες
- Εμβολιασθείσες: πιθανή εμφάνιση ήπιας ανεμευλογιάς 42 ημέρες αργότερα, χαμηλότερος κίνδυνος επιπλοκών
- Αποφυγή επαφής με άλλη εγκυμονούσα αν εμφανισθεί εξάνθημα μετά τον εμβολιασμό

5 Πρόληψη σε επίνοσο έγκυο γυναίκα: πρώτη επίσκεψη

Κάθε εγκυμονούσα οροαρνητική για VZV με αρνητικό ή ασαφές ιστορικό προηγουμένης λοίμωξης πρέπει να αποφεύγει επαφή με πάσχοντες από ανεμευλογιά ή έρπητα ζωστήρα.

6 Πρόληψη σε επίνοσο έγκυο γυναίκα μετά την έκθεση στον VZV I

- Τύπος VZV λοίμωξης (ανεμευλογιά ή έρπης ζωστήρ)
- Χρόνος έκθεσης (στάδιο εγκυμοσύνης)
- Στενότητα (οικογενειακό περιβάλλον, σχολείο) και διάρκεια επαφής (μία ή περισσότερη ώρα)

Εκτίμηση της ανοσολογικής κατάστασης
- Ο κίνδυνος μόλυνσης από έρπητα ζωστήρα είναι μηδαμινός, ιδίως όταν εντοπίζεται σε καλυμμένα μέρη.

7 Πρόληψη σε επίνοσο έγκυο γυναίκα μετά την έκθεση στον VZV II

- Χορήγηση VZIG, όσο το δυνατόν γρηγορότερα, εντός 72 (-96) h, όταν υπάρχει σημαντική έκθεση
- 125U/10Kg (max 625U) ή 0,5ml/Kg IM ή 1ml/Kg ΕΦ
- Για την πρόληψη της ανεμευλογιάς και των επιπλοκών στη μητέρα
- Άγνωστο αν προλαμβάνει την ιαιμία στο έμβρυο ή το σύνδρομο συγγενούς ανεμευλογιάς

8 Άλλα μέτρα

- Ρόλος καθολικού εμβολιασμού
- Προσδιορισμός ανοσιακής κατάστασης των εργαζομένων στο χώρο της υγείας
- Εμβολιασμός των οροαρνητικών

9 Λοίμωξη VZV και πιθανά επακόλουθα κατά την εγκυμοσύνη I

Χρόνος λοίμωξης VZV μητέρας
- Ανεμευλογιά σε οποιαδήποτε στάδιο
- Ανεμευλογιά μεταξύ 5ης-20ής (24ης) εβδομάδας
- Ανεμευλογιά: ≥5 ημέρες πριν τον τοκετό
- Ανεμευλογιά: ≤4-5 ημέρες πριν ως 2 ημέρες μετά τον τοκετό
- Πηγή VZV: μητέρα ή άλλο άτομο

Συνέπειες στο Έμβρυο/Νεογνό
- Ενδομητρικός θάνατος, νεογνικός ή παιδικός ζωστήρας
- Σύνδρομο συγγενούς ανεμευλογιάς (κίνδυνος: 2%, θνητότητα: 30%)
- Νεογνική ανεμευλογιά: 0-4η ημέρα (κίνδυνος: 20-50%, θνητότητα: 0-3%)
- Νεογνική ανεμευλογιά: 5η-10η (-12η) ημέρα (κίνδυνος: 20-50%, θνητότητα:20-25%)
- Νεογνική ανεμευλογιά: μετά τη 10η (-12η) ημέρα (κίνδυνος: 20-50%, θνητότητα: 0%)

10 Λοίμωξη VZV και πιθανά επακόλουθα κατά την εγκυμοσύνη II

Χρόνος λοίμωξης VZV μητέρας
- Ανεμευλογιά σε οποιαδήποτε στάδιο, ιδίως στο 3ο τρίμηνο
- Έρπης ζωστήρ σε οποιαδήποτε στάδιο

Συνέπειες στη μητέρα, το έμβρυο/νεογνό
- Πνευμονία μητέρας (κίνδυνος: 10-20%, θνητότητα: 10-45%)
- Δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος επιβάρυνσης της μητέρας ή του εμβρύου/νεογνού

11 Πρωτοπαθής VZV μητρική λοίμωξη 1ου και 2ου τριμήνου

- Ενδομήτριος λοίμωξη του 25% των εμβρύων
- Η σοβαρότητα της νόσου είναι ανεξάρτητη της βαρύτητας της ανεμευλογιάς της μητέρας
- Το 20% των εμβρύων θα εμφανίσει νεογνικό ή παιδικό έρπητα ζωστήρα, χωρίς επιπλοκές (ενδελεχής έλεγχος, ιδίως οφθαλμικός)
- Το 1947 οι Laforet και Lynch περιέγραψαν το σύνδρομο συγγενούς ανεμευλογιάς.

12 Σύνδρομο Συγγενούς Ανεμευλογιάς

- Μητρική λοίμωξη μεταξύ 5ης έως 24ης εβδομάδας της κύησης
- Ο κίνδυνος ανέρχεται κατά μέσο όρο στο 2%
- Έχουν αναφερθεί 130 περιστατικά
- Το 80% των περιπτώσεων έχει παρατηρηθεί στο διάστημα μεταξύ 9ης έως 20ής εβδομάδας
- Η θνητότητα ανέρχεται στο 30% των προσβεβλημένων παιδιών

13 Εκδηλώσεις συνδρόμου συγγενούς ανεμευλογιάς

- **Δερματικές βλάβες** (ουλές, απώλεια δέρματος)
- **Νευρολογικές ανωμαλίες** (ατροφία φλοιού, νωτιαίου μυελού, πάρεση άκρων, σπασμοί, μικροκεφαλία, εγκεφαλίτις, σύνδρομο Horner, νοητική καθυστέρηση, δυσφαγία)
- **Παθήσεις οφθαλμών** (μικροφθαλμία, ενοφθαλμία, ανισοκορία, νυσταγμός, καταρράκτης, χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια, ατροφία οπτικού νεύρου)
- **Σκελετικές ανωμαλίες** (υποπλασία άκρων, γνάθου, πλευρών, σκολίωση)
- **Ενδομήτριος καθυστέρηση**
- **Ανωμαλίες γαστρεντερικού συστήματος** (γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, δωδεκαδακτυλική στένωση, ατρησία κόλου)
- **Ανωμαλίες ουροποιητικού συστήματος** (απλασία νεφρών, υδρονέφρωση)
- **Προσβολή καρδιαγγειακού συστήματος**
- **Μυϊκή υποπλασία**
- **Επιβράδυνση ανάπτυξης**

14 Σύνδρομο συγγενούς ανεμευλογιάς

Δερματική υποπλασία με δερμοτομική κατανομή, κατά τη γέννηση

15 Προγεννητική διάγνωση I

Αναζήτηση μορφολογικών ανωμαλιών με:
- Υπερηχογράφημα μεταξύ 16ης και 20ης εβδομάδας της κύησης ή 5 εβδομάδες μετά τη λοίμωξη (η χοριαμφιβληστροειδοπάθεια, ο καταρράκτης, η ατροφία του οπτικού νεύρου, οι κινητικές και αισθητικές διαταραχές δεν ανιχνεύονται)
- MRI νεογνού

Ανίχνευση του DNA VZV με PCR (υψηλή ευαισθησία, χαμηλή ειδικότητα για την ανάπτυξη συγγενούς εμβρυοπάθειας)
- Αμνιοπαρακέντηση (15η-22η εβδομάδα κύησης)
- Λωροκέντηση (18η-24η εβδομάδα κύησης)
- Βιοψία τροφοβλάστης (22η-23η εβδομάδα κύησης)

Επίπεδα α-φετοπρωτεΐνης στον ορό της μητέρας (μη ειδική)

16 Προγεννητική διάγνωση II

- **Χαμηλός κίνδυνος**
  Θετική PCR για VZV στο αμνιακό υγρό, φυσιολογικό υπερηχογράφημα (17ης-21ης εβδομάδας)
- **Απομεμακρυσμένος κίνδυνος**
  Φυσιολογικό υπερηχογράφημα κατά την 23η-24η εβδομάδα
- **Κίνδυνος απώλειας εμβρύου**
  Λωροκέντηση 0,8-1,5%, αμνιοκέντηση 0,2-1%
- **Γνωστοποίηση των κινδύνων στους γονείς**: λήψη απόφασης
- **Σύσταση διακοπής κύησης:** σε συμβατά υπερηχογραφικά ευρήματα

17 Διαφορική διαγνωστική

- Από συγγενείς λοιμώξεις που προκαλούνται: από τους ιούς rubella, cytomegalovirus, herpes simplex ή coxsackie και το Toxoplasma gondii
- Από το σύνδρομο MIDAS (Microphthalmus, Dermal Aplasia, Sclerokornea)

18 Συσχέτιση μητρικής VZV λοίμωξης και συγγενών ανωμαλιών παιδιού

- Μητρική ανεμευλογιά κατά την εγκυμοσύνη
- Νεογνό ή έμβρυο με

→ συγγενείς δερματικές βλάβες με δερμοτομική κατανομή με ή χωρίς νευρολογικές ανωμαλίες
→ οφθαλμικές παθήσεις
→ υποπλασία σκέλους

- Απόδειξη ενδομήτριας VZV λοίμωξης με:

→ ανίχνευση ιϊκού DNA με PCR
→ παρουσία ειδικών αντισωμάτων IgM και ύπαρξη IgG πέραν της ηλικίας των 7 μηνών
→ εμφάνιση έρπητα ζωστήρα στην πρώιμο παιδική ηλικία

19 Θεραπευτική αντιμετώπιση

Δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι η ασυκλοβίρη μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης του ΣΣΑ. Η χορήγησή της αναστέλλει την εξέλιξη των οφθαλμικών βλαβών και προλαμβάνει τις νευρολογικές εκδηλώσεις.

Ασυκλοβίρη:
- κατηγορία Β, εκτίμηση οφέλους/κινδύνου για το έμβρυο
- Royal College of Obstetrics and Gynaecology: χορήγηση μετά την 20η εβδομάδα
- Δοσολογία: 10mg/Kg κάθε 8h ΕΦ επί 10 ημέρες

Πρόληψη

20 Πρωτοπαθής VZV μητρική λοίμωξη κοντά στον τοκετό

Νεογνική ανεμευλογιά (ΝΑ): νόσηση μητέρας τις τρεις τελευταίες εβδομάδες της εγκυμοσύνης

- **Μητρική λοίμωξη 4-5 ημέρες πριν τον τοκετό έως 2 ημέρες μετά**:

ΝΑ με βαριά διαδρομή την 5η-10η (-12η) ημέρα της ζωής (νοσηρότητα 20-50%, θνητότητα 20%).

Έκθεση στον ιό, χωρίς προστατευτικά μητρικά αντισώματα και ανεπαρκή κυτταρική ανοσία

- **Μητρική λοίμωξη ≥ 5 ημέρες πριν τον τοκετό**:

ΝΑ με ήπια διαδρομή έως την 4η ημέρα της ζωής (νοσηρότητα 20-50%, θνητότητα 0-3%)
- Αν το νεογνό νοσήσει μετά την 10η (-12η) ημέρα, η λοίμωξη θεωρείται επίκτητη με καλοήθη πρόγνωση

21 Ανεμευλογιά νεογνού

22 Θεραπευτική αντιμετώπιση του νεογνού

- Καθυστέρηση του τοκετού (;)
- Χορήγηση VZIG ΕΦ σε νεογνά μητέρων που νόσησαν το διάστημα 5 ημέρες πριν έως 2 ημέρες μετά τον τοκετό
- Ταχεία χορήγηση ασυκλοβίρης 10-15mg/kg ανά 8ωρο ΕΦ επί 7-10 ημέρες

23

Κίνδυνοι για τη μητέρα

- Ανεμευλογιά κυρίως στο 3ο τρίμηνο: κίνδυνος σοβαρής πνευμονίας, απειλητικής για τη ζωή (θνητότης > 10%).
- Επιβαρυντικοί παράγοντες: βλάβες στο φάρυγγα, 100 ή περισσότερες βλατιδοφυσαλίδες, κάπνισμα
- Τα συμπτώματα εκ του αναπνευστικού εμφανίζονται 2-5 ημέρες από την έκθυση του εξανθήματος.
- Μη παραγωγικός βήχας αναπνευστική ανεπάρκεια (36-48h)
- Παραγωγικός βήχας, αιμόπτυση, ταχύπνοια, δύσπνοια, κυάνωση, θωρακικό άλγος
- Πολυοργανική προσβολή: ηπατίτις, μυοκαρδίτις, περικαρδίτις, εγκεφαλίτις, παγκρεατίτις (αυξημένη θνητότητα)
- Αυξημένος κίνδυνος αποβολής ή πρόωρου τοκετού
- Η υποξία και η σηψαιμία της μητέρας είναι πιθανόν να οδηγήσουν σε απώλεια του εμβρύου

24

Θεραπευτική αντιμετώπιση της μητέρας

- Χορήγηση ασυκλοβίρης μετά την 20η εβδομάδα (guidelines of The Royal College of Obstetrics and Gynaecology)
- Δοσολογία: 800mg per os 5 φορές/ημέρα επί 7 ημέρες, επιπλοκές: 10-15mg/kg ΕΦ κάθε 8 ώρες επί 10 ημέρες
- 712 εγκυμονούσες που εκτέθηκαν σε ακυκλοβίρη στο 1ο τρίμηνο, δεν εμφάνισαν Α.Ε. (International Aciclovir Pregnancy Register)
- Περιορισμένα στοιχεία από τη λήψη valaciclovir
- Υποστηρικτική αγωγή.

25

Έρπης ζωστήρ της εγκύου

- Ο έρπης ζωστήρ κατά την εγκυμοσύνη δε συνδέεται με συγγενείς ανωμαλίες και δεν προκαλεί ενδομήτριο λοίμωξη. (Lancet 1994; 343:1548-51)
- Ο έρπης ζωστήρ κατά την περιγεννητική περίοδο δεν προκαλεί προβλήματα στο νεογνό (το νεογέννητο διαθέτει μητρικά αντισώματα τάξης IgG και προλαμβάνεται η διασπορά του ιού)
- Η μεθερπητική νευραλγία (χαμηλός κίνδυνος εμφάνισης) στη μητέρα αντιμετωπίζεται, ασφαλώς, με οπιοειδή αναλγητικά