

DOPORUČENÝ POSTUP

Stanovisko k managementu těhotenství při podezření na infekci virem Zika

Česká společnost pro ultrazvuk v porodnictví a gynekologii ČLS JEP www.csupg.cz

Statement on the pregnancy management with suspicion of Zika virus infection

Czech society for ultrasound in obstetrics and gynecology (www.csupg.cz)

Pavel Calda¹, Miroslav Břešťák¹, Antonín Šípek², Ladislav Machala³

¹Gynekologicko-porodnická klinika 1. lékařské fakulty UK a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

²Ústav biologie a lékařské genetiky, 1. lékařské fakulty UK a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

³Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí 3. lékařské fakulty UK a Nemocnice Na Bulovce v Praze

Korespondenční adresa: prof. MUDr. Pavel Calda, CSc., Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, Apolinářská 18, 128 51 Praha 2, Czech Republic, tel.: +420 224 967 273, e-mail: pavel.calda@lf1.cuni.cz

Publikováno: 24. 3. 2016 Přijato: 16. 3. 2016 Akceptováno: 21. 3. 2016

Actual Gyn 2016, 8, 26-28 ISSN 1803-9588 © 2016, Aprofema s.r.o.

Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Calda P, Břešťák M, Šípek A, Machala L. Stanovisko k managementu těhotenství při podezření na infekci virem Zika. Actual Gyn. 2016;8:26-28

Česká společnost pro ultrazvuk v porodnictví a gynekologii ČLS JEP vydává toto stanovisko v souvislosti s vyjádřeními Světové zdravotnické organizace (WHO) a dalšími nadnárodními autoritami ohledně obav týkajících se infekce virem Zika.

Byly vyjádřeny obavy ze souvislosti Zika virové infekce s mikrocefalií plodu, kterou lze diagnostikovat v těhotenství pouze ultrazvukovým vyšetřením.

V současnosti je nejistota týkající se jak diagnostiky, tak souvislosti mezi Zika virovou infekcí a postižením plodu. Toto stanovisko nenahrazuje doporučení a stanoviska vydaná státními orgány, jako je Ministerstvo zdravotnictví a další, ale týká se výhradně možnosti prenatalní diagnostiky mikrocefalie plodu a konzultování těhotných.

Zika virus je arbovirus ze skupiny Flavivirů přenášených členovci (horečka dengue, západonilská horečka a chikungunya). V posledních deseti letech se virus rozšířil od Polynésie po Velikonoční ostrovy a dále do Chile, Brazílie, Kolumbie, Surinamu, střední Ameriky, Mexika a Karibiku. Tento RNA flavivirus je přenášen komárem *Aedes aegypti* s 3–12denní inkubační dobou. Onemocnění probíhá v 75–80 procentech asymptomaticky, ostatní případy vy-

kazují obvykle jen mírné příznaky. Ty se mohou vyskytnout izolovaně či v kombinacích: zvýšená teplota, přechodné artralgie a myalgie, makulopapulózní exantém začínající na obličejích a šířící se na celé tělo, lehká konjunktivitida, bolest hlavy a slabost (2). Obdobné příznaky pozorujeme při lehkém průběhu infekce virem dengue či chikungunya. V některých oblastech, jako např. Francouzské Polynésii a Brazílii, byly postinfekční stavy provázeny polyradikuloneuritidou (tzv. Guillain-Barre syndrom), což je vzácná autoimunní porucha postihující nervový systém, projevující se poruchou citlivosti a hybnosti končetin. Projevy onemocnění jsou obvykle mírné a nespecifické, většinou trvají méně než týden a nevyžadují hospitalizaci. Vedle komárů může k přenosu viru dojít také pohlavním stykem, krevní transfuzí či vertikálním přenosem z matky na plod v těhotenství a za porodu.

V Brazílii, v oblastech s vysokým výskytem Zika virové infekce, byly referovány případy anomálií centrálního nervového systému, zejména mikrocefalie, což následně vede k velkým obavám u těhotných, které žijí nebo cestují do postižených oblastí. Zika virus prostupuje placentou a byl prokázán polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) ve vodě plodové u plodů s mikrocefalií či mozkovými anomáliemi, stejně tak byl virus izolován post mortem z mozku plodu

s mikrocefalií. Dosud se však souvislost mezi Zika virovou infekcí a mikrocefalií v prenatálním období jednoznačně prokázat nepodařilo.

Aby mohla být souvislost mezi infekcí matky a nitroděložní anomálií plodu prokázána, musí být doklad o tom, že matka byla infikována, že došlo k přenosu infekce na plod a že v důsledku právě této infekce došlo k postižení plodu. U Zika virové infekce zatím ani jeden z těchto kroků nebyl naplněn. Nevíme kolik těhotných, které přišly do kontaktu s virem, onemocnělo, u jakého procenta infikovaných došlo k vertikálnímu přenosu na plod a u kolika plodů prokazatelně infikovaných se vyvinuly malformace, v tomto případě mikrocefalie. V případě předpokládaného vertikálního přenosu infekce z matky na plod není jasné v jakém stádiu (stáří) těhotenství může dojít ke vzniku malformací u plodu; zda jen v časných stádiích těhotenství nebo i později.

Postup při podezření na onemocnění Zika virem

Diagnostika infekce je možná přímým průkazem viru pomocí metody PCR. Test PCR je v krvi pozitivní jen během maximální viremie, která trvá 5–7 dní od počátku onemocnění, a v dalším období 1–2 týdnů po proběhlé akutní infekci lze virus ještě prokazovat pomocí PCR v moči. Běžně užívané sérologické metody (průkaz IgM a IgG protilátek metodou ELISA) nejsou samy o sobě dostatečně průkazné pro možnost zkřížené reakce v souvislosti s infekcí jiným flavivirem či očkováním např. proti žluté zimnici či klíšťovému zánětu mozkových blan. Případný pozitivní výsledek získaný metodou ELISA proto musí být potvrzen virus neutralizačním testem (VTN), který dokáže odlišit specifické protilátky proti viru Zika od zkřížené reagující protilátky proti jiným flavivirům.

Ultrazuková diagnostika je založena na průkazu mikrocefalie plodu u exponovaných těhotných s pozitivním průkazem Zika virové infekce.

Prvním krokem je spolehlivé ultrazukové datování těhotenství pomocí ultrazukové biometrie, nejlépe v I. trimestru těhotenství: temeno-zadečková vzdálenost (CRL) před 14. týdnem těhotenství je nejspolehlivější metoda stanovení skutečného stáří těhotenství. Samotné menstruační stáří či měření obvodu hlavičky ve II. a III. trimestru může být velmi zavádějící a nepřesné.

Ultrazukové vyšetření k vyloučení mikrocefalie na základě podezření ze Zika virové infekce by mělo obsahovat:

1. V I. trimestru (před 14. týdnem těhotenství):
 - a. rozměry CRL, biparietálního diametru a obvodu hlavičky
 - b. popis fetální morfologie
2. Ve II. a III. trimestru:
 - a. BPD, HC, AC, FL, rozměry postranních komor mozkových a transcerebelárního diametru
 - b. popis fetální morfologie
 - c. posouzení přítomnosti kalcifikací, periventrikulárních a intraventrikulárních echogenit, souměrnosti a pravidelného tvaru postranních komor

Následná ultrazuková vyšetření by měla být naplánována za 4–6 týdnů, či dle rozhodnutí vyšetřujícího podle aktuálního nálezu.

Abnormální nálezy

Při podezření či abnormálním nálezu je vhodné odeslat těhotnou ke konzultaci do specializovaného centra. Za toto podezření lze považovat HC < 2 SD od normy pro dotyčný gestační týden či změny v morfologii CNS, zejména kalcifikace či ventrikulomegalii.

Mikrocefalie, tj. hlavička pod dolní hranicí pro příslušné stáří, je velmi vzácné onemocnění a v České republice se izolovaná forma mikrocefalie vyskytuje raritně. Během fetálního života by mikrocefalie měla být diagnostikována pouze tehdy, když je obvod hlavy (HC) menší než 3 standardní odchylky pro příslušné gestační stáří. U plodů, jejichž hodnoty HC jsou prenatálně v rozmezí -2 SD až -3 SD, nebyl postnatálně zaznamenán žádný nepříznivý neuropsychologický vývoj. Kromě toho je zde vysoká pravděpodobnost, že postnatální HC bude v normálním rozmezí.

U těhotných s prokázanou Zika virovou infekcí, kde dochází při opakovaných měřeních obvodu hlavičky plodu k zaostávání růstu pod 3 SD či průkazu evidentních mozkových anomálií, je vhodné vyloučit/prokázat virus Zika či jiné virové agens ve vodě plodové amniocentézou. Bohužel senzitivita ani specifita tohoto stanovení není známa. Je na uvážení vyšetřujícího, zda doporučí doplnění vyšetření hlavičky plodu pomocí MRI, které v některých případech může přinést další informace. Protože některé malformace mozku mohou být součástí komplexních genetických chorob a syndromů, je vhodné doporučit genetickou konzultaci a to zejména, pokud jsou u plodu přítomné i známky vývojových vad jiných orgánů.

Po porodu bude neonatolog pokračovat v prenatální snaze o stanovení přesnější diagnózy, či její potvrzení. Měření hlavičky novorozence musí být prováděno standardním způsobem a porovnáno s normami, které berou v úvahu gestační stáří v době porodu a pohlaví a etnikum plodu. Je doporučen zvýšený dohled praktického lékaře pro děti a dorost nad vývojem dítěte.

Pokud byla u matky prokázána infekce Zika virem, je vhodné vyšetřit krev z pupečníku na přítomnost viru a provést histologické vyšetření placenty.

Závěr

Zatím nelze onemocnění virem Zika dávat do jasné souvislosti s onemocněním plodu v děloze a riziko ohrožení těhotných ve střední Evropě, které necestují do endemických oblastí, je velmi malé.

Toto stanovisko bude nadále aktualizováno, podle toho jak budou k dispozici nové informace.

Literatura

1. Agencia Saude. MICROCEFALIA Ministerio da Saude divulga boletim epidemiologico. 2015. <http://portal-saude.saude.gov.br/index.php/%20cidadao/principal/agencia-saude/20805-ministerio-da-saude-divulgaboletim-epidemiologico>

2. World Health Organization. Zika situation report. Situation report: Neurological syndrome and congenital anomalies. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204348/1/zika-sitrep_5Feb2016_eng.pdf?ua=1 [Accessed 7 February 2016].
3. Lopez-Camelo JS, Orioli LM, Castilla E. American Collaborative Study of Congenital Malformations, (ECLAMC) Dec 2015, http://www.eclamc.org/descargas/NS-724-2015_ECLAMC-ZIKA%20VIRUS_V-FINAL_012516.docx
4. Calda P. Je ohrožení těhotných Zika virem reálné, nebo se jedná o koincidence a fikci? Actual Gyn. 2016;8:13-17 http://www.actualgyn.com/pdf/cz_2016_187.pdf
5. Papageorgiou AT, Thilaganathan B, Bilardo CM, Ngu A, Malinger G, Herrera M, Salomon LJ, Riley LE, Copel JA. ISUOG Interim Guidance on ultrasound for Zika virus infection in pregnancy: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol*, doi: 10.1002/uog.15896
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome – 10 December 2015. Stockholm: ECDC; 2015. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virus-americas-association-with-microcephaly-rapid-risk-assessment.pdf> [Accessed 7 February 2016].
7. World Health Organization. Assessment of infants with microcephaly in the context of Zika virus. Interim guidance. <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/assessment-infants/en/> [Accessed 26 February 2016].
8. Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, et al. Interim Guidelines for the Evaluation and Testing of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:63–67, doi: 10.15585/mmwr.mm6503e3
9. Oduyebo T, Petersen EE, Rasmussen SA, et al. Update: Interim Guidelines for Health Care Providers Caring for Pregnant Women and Women of Reproductive Age with Possible Zika Virus Exposure — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:122–127, doi: 15585/mmwr.mm6505e2
10. Butler D. Zika virus: Brazil's surge in small-headed babies questioned by report. *Nature*. 2016;530:13–14, doi: 10.1038/nature.2016.19259
11. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47:6–7, doi: 10.1002/uog.15831
12. Bromley B, Benacerraf BR. Difficulties in the prenatal diagnosis of microcephaly. *J Ultrasound Med*. 1995;14:303–6, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7602690>

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165.