

Prevence a terapie herpesvirových infekcí u novorozenců

doc. MUDr. Drahomíra Bartošová, CSc.

Klinika dětských infekčních nemocí LF MU a FN Brno

Práce uvádí přehled možných přenosů infekcí vyvolaných herpetickými viry během gravidity od matky na novorozence, jejich klinickou manifestaci, rizikové faktory morbidity i mortality, možnosti prevence a terapie.

Klíčová slova: herpes simplex virus typ 1 a 2 (HSV 1, 2), těhotenství, přenos, neonatální herpes, virus varicella-zoster (VZV), kongenitální varicelózní syndrom, neonatální varicela, cytomegalovirus (CMV), kongenitální CMV infekce, prevence, terapie.

Prevention and treatment of neonatal herpesvirus infections

This paper focuses on the transmission of the herpesviruses infections from pregnant women to the neonate, clinical manifestations of infection, risk factors for morbidity and mortality, prevention and therapy.

Key words: herpes simplex virus type 1 and 2 (HSV 1, 2), pregnancy, transmission, neonatal herpes, virus varicella-zoster (VZV), congenital varicella syndrome (CVS), neonatal varicella, cytomegalovirus (CMV), congenital CMV infection, prevention, treatment.

Pediatr. pro Praxi 2010; 11(2): 129–131

Celosvětově patří lidské herpetické viry mezi nejrozšířenější v lidské populaci. Charakteristickým obrazem těchto virů je jejich přetrvávání po proběhlé primární infekci v latentní formě v lidském těle. Za určitých okolností může dojít k jejich reaktivaci a tím i k novým nebo opakovaným klinickým manifestacím. Herpetické infekce v průběhu těhotenství, zejména způsobené viry herpes simplex 1 a 2 (HSV 1, 2), dále virem varicella-zoster (VZV) a cytomegalovirem (CMV), mohou vyvolat závažné lokální nebo generalizované infekce u novorozenců se špatnou prognózou.

HSV – INFEKCE VYVOLANÉ VIREM HERPES SIMPLEX 1 A 2 – PLOD A NOVOROZENEC

Zdrojem infekce pro plod či novorozence je vždy gravidní žena:

- v symptomatickém nebo asymptomatickém období infekce herpes genitalis
- s primoinfekcí výsevu genitálního herpesu
- s recidivou genitálního herpesu

PŘENOS INFEKCE

- kongenitální (transplacentární) infekce: 4–5 % infekcí získaných in utero – přímé působení HSV přes placentu krevní cestou do cílových orgánů (známý tropismus k CNS)
- perinatální (neonatální) infekce – přímý kontakt s infikovanými sekrety matky během porodu (sekundárně aspirací do horních cest dýchacích plodu) nebo další brány vstupu infekce – oči, kůže, pupečník: 86–90 % všech infekcí novorozence
- postnatální infekce: 5–10 % infekcí získáno po porodu – kontaktem s osobami s akutní HSV infekcí (matka, příbuzní, personál atd.)

MOŽNÉ NÁSLEDKY INFEKCE PLODU BĚHEM GRAVIDITY

- fetopatie – potrat nebo narození mrtvého plodu (po 28. týdnu)
- předčasný porod, intrauterinní odumření plodu, kongenitální defekty
- u živých dětí na kůži samostatné vezikuly až buly
- chorioretinitida, mikrocefalie, intrakraniální kalcifikace, hepatosplenomegalie
- neurologické známky postižení CNS většinou se špatnou prognózou

PERINATÁLNĚ ZÍSKANÁ INFEKCE PROBÍHÁ U NOVOROZENCŮ JAKO

- lokalizovaná mukokutánní forma s postižením kůže, očí a sliznice dutiny ústní – mortalita 0–10 % – SEM disease (skin, eye, mucous membranes disease)
- postižení centrálního nervového systému (CNS) probíhá jako encefalitida s lokálními projevy nebo bez nich – 30–40 % mortalita
- diseminovaná multiorgánová infekce s rozvojem „sepsis-like“ syndromu – dochází k postižení jater, plic, nadledvinek s nebo bez CNS postižením, mortalita 70–80 %

Terapii HSV infekce novorozence staršího 34 týdnů gestačního věku s klinickými projevy infekce zahájit co nejdříve aciclovirem (ACV) v dávce 20 mg/kg každých 8 hodin i.v. infuzi trvající nejméně 1 hodinu. Léčba u dětí s prokázanou HSV infekcí bez postižení CNS trvá 14 dnů, u novorozenců s postižením CNS 21 dnů. Dlouhodobá suprese 3–4 měsíce podáváním acikloviru perorálně. Vzhledem k tomu, že téměř vždy se jedná o život ohrožující onemocnění, je nutno takové dítě hospitalizovat na specializovaném (infekčním) pracovišti, které dokončí diagnostiku a zahájí specifickou virostatickou i komplexní léčbu.

PREVENCE

- chránit novorozence před kontakty s herpetickou akutní infekcí
- u gravidních žen se zaměřit na herpetické projevy v oblasti rodidel
- podle typu HSV infekce a stadia gravidity zvolit správný terapeutický postup
- zvolit způsob porodu
- novorozence matky s akutní HSV infekcí v době porodu sledovat 4–6 týdnů, zda se neobjeví známky herpetické infekce
- novorozence izolovat od ostatních novorozenců

VZV INFEKCE – INFEKCE VYVOLANÁ VIREM VARICELLA-ZOSTER

VZV je herpetický virus, který po primární generalizované infekci, kterou je varicela, zůstává v latentní formě v organismu a po reaktivaci vyvolává herpes zoster. Zvláště důležitým patogenem je pro těhotné ženy, které ještě varicelu neprodělaly. U nich může být příčinou zvýšené fetální a neonatální morbidity. Infekce VZV v těhotenství se může projevit ve třech klinických formách postižení plodu v závislosti na době onemocnění matky varicelou: kongenitální varicelózní syndrom (CVS), neonatální varicela a generalizovaná varicela.

ONEMOCNĚNÍ TĚHOTNÉ ŽENY VARICELOU V PRVNÍCH 3–6 MĚSÍCÍCH MŮŽE VÉST K VROZENÝM VADÁM PLODU, NEJVĚŠÍ RIZIKO MEZI 13. AŽ 20. TÝDNEM GRAVIDITY

- embryopatie se označuje jako kongenitální, vrozený varicelózní syndrom (congenital varicella syndrome, CVS)
- postižení končetin, lebky, skeletu
- postižení CNS, neurologická symptomatologie
- typické kožní léze ve formě rozsáhlých jizevnatých změn
- oční komplikace
- téměř 30 % těchto novorozenců zemře během prvních měsíců života

ONEMOCNĚNÍ MATKY VARICELOU V POSLEDNÍCH 2 AŽ 3 TÝDNECH PŘED PORODEM

- neonatální (novorozenecká) varicela
- dítě se rodí s varicelovým exantémem nebo se exantém objeví v prvních 10 dnech života
- průběh mírný, onemocnění je mitigováno přenesenými mateřskými protilátkami

ONEMOCNĚNÍ MATKY VARICELOU 5 DNŮ PŘED AŽ 2 DNY PO PORODU

- generalizovaná (viscerální) varicela
- průběh onemocnění závažný, postižení i parenchymatózních orgánů
- novorozenec není chráněn mateřskými protilátkami

INFEKCE POSTNATÁLNÍ

- transplacentárně přenesené protilátky
- průběh abortivní s vlnou málo četných rychle zasychajících morf

PREVENCE A TERAPIE ONEMOCNĚNÍ NOVOROZENCE ZAČÍNÁ JIŽ U TĚHOTNÉ ŽENY

- pasivní imunizace hyperimunním globulinem podaným do 96 hodin po expozici
- při závažném průběhu varicely u těhotné (pneumonitida aj.) ACV podávaný i. v., u méně závažných průběhů per os
- u novorozence se závažným průběhem hyperimunní VZV imunoglobulin (vždy při varicelle matky 7 dnů před až 7 dnů po porodu)
- aciclovir 15–20 mg/kg hmotnosti každých 8 hodin podávaný i. v.
- komplexní terapie a izolace na JIP infekčních nebo novorozeneckých oddělení

CMV – INFEKCE VYVOLANÉ CYTOMEGALOVIREM

Infekce vyvolané lidským cytomegalovirem, vznikající kongenitálně, postnatálně i během života, se liší svou závažností – od asymptomatického průběhu bez následků přes manifestní onemocnění s horečkou, hepatitidou, pneumonitidou a u novorozenců s těžkým postižením mozku, úmrtím plodu nebo i perinatálním úmrtím. CMV infekce je nejčastější kongenitální virová infekce, kterou je postiženo asi 1 % (0,5–2 %) všech živě narozených.

EPIDEMIOLOGIE – VIRUS PŘETRVLÁVÁ PO PRIMAINFEKCI U LIDÍ V LATENTNÍ FORMĚ

- infikované osoby mohou vylučovat virus močí, slinami, cervikálním sekretem, spermatem, stolicí, krví, mateřským mlékem několik měsíců
- vysoká promořenost mezi dětmi v uzavřených kolektivech
- sexuální aktivita je rizikový faktor u adolescentů
- větší riziko kongenitální infekce u matek mladších 20 let
- prevalence se zvyšuje s věkem, CMV infekci prodělá 60–90 % dospělých

Infekce může být získána kdykoli transplacentárně, během porodu nebo kontaktem s infikovanými sekrety či exkrety.

KLINICKÁ MANIFESTACE KONGENITÁLNÍ CMV INFEKCE

- asymptomatická kongenitální infekce – „silent“, bez příznaků infekce po porodu
- asi 80–90 % všech případů – izolace CMV z moči a slin ve 2 až 3 týdnech věku
- persistence vylučování viru až několik let
- nejčastějším následkem je postižení sluchu: 10–15 %, může být jedno i oboustranné, mírné až po úplnou hluchotu
- chorioretinitida, s následným postižením vizu, manifestace až ve školním věku

ZJEVNÉ PŘÍZNAKY KONGENITÁLNÍ CMV INFEKCE V DOBĚ PORODU MÁ ASI 10–15 % VŠECH ŽIVĚ NAROZENÝCH DĚTÍ. INFEKCE MŮŽE POSTIHNOUT KTERÝKOLIV ORGÁN, PŘÍZNAKY ONEMOCNĚNÍ MOHOU BÝT MÍRNÉ, PŘECHODNÉ AŽ VELMI ZÁVAŽNÉ, KONČÍCÍ FULMINANTNÍ DISEMINACÍ VIRU REZULTUJÍCÍ VE 20% PERINATÁLNÍ MORTALITU.

- „small size“, dystrofie, hypotrofie, prematurita
- žloutenka, hepatosplenomegalie
- letargie, hypotonie nebo hypertonie, viral sepsis – like syndrome
- respirační tíseň, pneumonitida
- – kožní léze – petechie, purpura
- postižení CNS – mikrocefalie, intrakraniální kalcifikace, ventrikulomegalie, cerebellární hypoplazie, lokalizované nebo generalizované křeče, chabé nebo spastické parézy
- postižení očí – chorioretinitida, mikroftalmie, retinodysplazie, katarakta, glaukom, atrofie n. optici
- postižení sluchu
- široké spektrum dalšího postižení – hemolýza, anémie, trombocytopenie, hepatitida, enteritida, nefritida a další

TERAPIE U NOVOROZENCŮ S KLINICKÝMI PŘÍZNAKY CMV INFEKCE PO NAROZENÍ

- ganciclovir: 10–12 mg/kg hmotnosti rozdělený do dvou dávek po 12 hodinách podávaný i. v. po dobu nejméně 6 týdnů (v terapii zatím není všeobecná shoda)
- CMV specifický hyperimunní globulin

Vzhledem k závažnosti průběhu onemocnění zůstávají tyto novorozenci na novorozeneckých JIP nebo ARO infekčních oddělení/klinik. V těchto závažných případech je ke komplexní terapii i diagnostice onemocnění nutná multioborová spolupráce a následné dlouhodobé ambulantní sledování.

Literatura

1. Bartošová D, Klapáčová L, Hálová J. Klinická manifestace herpesvirových onemocnění. Čs Pediatr 1997; 9: 700–703.
2. Nahmias AJ. Neonatal HSV Infections. HERPES 11: 2004; 2: 33–37.
3. James SH, Kimberlin DW, Whitley RJ. Antiviral therapy for herpesvirus central nervous system infections: Neonatal herpes simplex virus infection, herpes simplex encephalitis, and congenital cytomegalovirus infection. Antiviral Research 2009; 83: 207–213.
4. Nigro G. Materna-fetal cytomegalovirus infection: from diagnosis to therapy. J Matern Fetal Neonat Med. 2009; 22(2): 169–174.
5. Nasseta L, Kimberlin D, Whitley R. Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implication for future therapeutic strategies. J Antimicrob Chemother, 2009; 63: 862–867.

doc. MUDr. Drahomíra Bartošová, CSc.
Klinika dětských infekčních nemocí LF MU a FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
dbartos@fnbrno.cz