

KONGENITÁLNÍ INFEKCE – SOUČASNÝ STAV

doc. MUDr. Dalibor Sedláček, CSc.¹, MUDr. Ivan Šubrt², MUDr. Jiří Dort, Ph.D.³

¹Infekční klinika, LF UK a FN Plzeň

²Ústav lékařské genetiky, LF UK a FN Plzeň

³Neonatologické oddělení, LF UK a FN Plzeň

Mezi kongenitální zahrnujeme infekce vzniklé intrauterinně nebo perinatálně. Předmětem tohoto přehledového článku jsou především ty kongenitální infekce, které mají význam pro klinickou praxi v oblasti střední Evropy. Jen okrajově se zmíníme o nejdůležitějších kongenitálních infekcích, které mohou postihnout plody žen-cestovatelek.

Klíčová slova: *Borrelia burgdorferi*, lymeská borrelióza, streptokoky skupiny B, umělé ukončení těhotenství.

CONGENITAL INFECTIONS – CURRENT STAGE

Congenital infection includes intrauterine or perinatal infection. The topic of this review article is infections important for the region of central Europe. We mention only briefly the most important foetal infections of females-travellers.

Key words: *Borrelia burgdorferi*, Lyme borreliosis, streptococci of group B, the artificial interruption of pregnancy.

Pediatr. pro Praxi, 2007; 2: 72–76

Úvod

Intrauterinní infekce embrya nebo plodu jsou nejčastěji vyvolány viry, bakteriemi a prvoky. Cesty průniku infekčních původců mohou být: ascendentní (per continuitatem z porodních cest/endometria matky, např. při urogenitálních infekcích), hematogenní (z krevního oběhu matky přes placentární bariéru) a descendentní (z vejcovodů) (17). Intrauterinní infekce a následná onemocnění lze podle časového hlediska rozdělit na: gametopatie (postižení zárodečných buněk), blastomatózy (onemocnění do období prvního srdečního úderu), embryopatie

(onemocnění vznikající do 12. týdne gestace) a fetopatie (onemocnění plodu po 3. měsíci gravidity) (7). Bylo prokázáno, že důležitým patogenetickým mechanismem podílejícím se na retardaci růstu embrya a později plodu je snížená produkce IGF-1 (insulin-like growth factor 1), k níž dochází vlivem infekce (8).

1. Infekce plodového vejce se podle některých údajů může týkat až jedné čtvrtiny gravidit. Dle rozsahu se rozlišují infekce intra- a extraamniotické. V etiologii se nejčastěji uplatňují G- tyčinky (*Bac-*

teroides sp., *E. coli*), streptokoky (anaerobní nebo skupiny B) a chlamydie. Průběh infekce bývá často subklinický se subfebriliemi, tachykardií a dráždivou dělohou. Zánětlivé laboratorní parametry bývají zvýšené a patogeny někdy prokazatelné kultivačně, v případě chlamydií sérologicky. Léčebně se uplatní zejména penicilinová a cefalosporinová antibiotika. Těžké průběhy mohou skončit intrauterinním odumřením, a pokud je ohrožena i gravidní žena, je indikováno UUT. Vrozené vady v těchto případech nevznikají, mnohem častěji však končí taková gravidita předčasným porodem (6).

Tabulka 1. Vybrané intrauterinní infekce (částečně podle 16)

Infekce gravidní ženy	Rizikové období pro plod	Vrozené vady	Neonatální onemocnění	Pozdní projevy
rubeola	první a druhý trimestr (do 16. týdne)	srdeční, oční, mikrocefalie	hepatosplenomegalie, trombopenie, ikterus, pneumonie, encefalitida, lymfadenopatie	hypacusis, psychomotorická retardace, diabetes, tyreopatie
CMV infekce	první a druhý trimestr	oční, mikrocefalie, hydrocefalus	hepatosplenomegalie, anémie, trombopenie, ikterus, pneumonie	hypacusis, psychomotorická retardace, CNS – kalcifikace
varicela	první trimestr (nízké riziko) a perinatální období	oční, atrofie CNS, hypoplazie končetin	vrozená varicela, těžký průběh při onemocnění matky 5 dní před až 2 po porodu	psychomotorická retardace, zoster
HSV infekce	první trimestr (nízké riziko) perinatální období	mikrocefalie	generalizace, encefalitida, exantém, hepatitida, pneumonie	psychomotorická retardace
infekce HPV B19	druhý trimestr	hydrops fetu	anémie	
toxoplazmóza	první – třetí trimestr	oční, hydrocefalus	hepatosplenomegalie, anémie, ikterus, encefalitida, pneumonie	chorioretinitida, psychomotorická retardace, CNS – kalcifikace, epilepsie
listeriáza	první – třetí trimestr	nebývají	hepatosplenomegalie, pneumonie, exantém, meningoencefalitida	meningitida, sepse
infekce HIV	akutní infekce gravidní ženy, perinatální období	nebývají	infekce HIV	imunodeficit, oportunní infekce, AIDS

2. Vrozené infekce embrya, fetu a novorozence

Za kongenitální infekce plodu považujeme ty, které po zpravidla manifestním průběhu u matky postihnou i vyvíjející se embryo nebo plod. Nákaza většinou proběhne intrauterinně, následné onemocnění se může manifestovat buď ještě intrauterinně, nebo až po porodu. Za klasické infekce, které mohou způsobit kongenitální postižení, jsou považovány (tabulka 1): Toxoplazmóza, Others (tj. ostatní jako např. syfilis, infekce lidským parvovirem HPV B19, virem varicela-zoster, *L. monocytogenes*, virem hepatitidy B, HIV, *C. trachomatis*, *B. burgdorferi*, enteroviry a dalšími), Rubeola, Cytomegalovirová infekce, Herpesvirová infekce (odtud zkratka **TORCH**) (14, 16). Riziko vzniku kongenitální infekce se u jednotlivých chorob velmi liší. Nejnižší rizika se pohybují v desetinách procent, nejvyšší (např. u infekce HIV) jsou udávána desítkami procent.

Klinický průběh a případné následné postižení závisí na řadě faktorů, kde vedle typu původce a infekční dávky velmi záleží na aktuálním stádiu infikovaného embrya/fetu. Pokud je infikováno embryo v nejranějších fázích vývoje, může dojít k jeho úmrtí. Pozdější vývojová stadia mohou být ohrožena

embryo – nebo fetopatiemi. Poruchy vývoje jednotlivých orgánů nebo orgánových systémů mohou mít za následek vznik vrozených vývojových vad nebo alespoň retardaci růstu. Ke klinické manifestaci infekce proběhnouš *in utero* může dojít až později. Diagnostika kongenitálních infekcí je založena na pečlivém klinickém a laboratorním (zpravidla sérologickém) vyšetření, ale také na důsledném odběru kompletní anamnézy. V rámci prenatalní diagnostiky je možno vyšetřovat také biologický materiál plodu. Léčba je omezena na kongenitální infekce bakteriální, vybrané infekce virové a protozoální. Z preventivních opatření je nutno připomenout absolvování řádných očkování a ochranu gravidních žen před kontaktem s infekcemi. V případě inkubace je nutno zvážit podání vhodné imunoprophylaxe, je-li k dispozici. Pokud máme u gravidní ženy podezření na probíhající infekci, je nutno rychle zajistit vyšetření a v případě reálného rizika postižení plodu provést další potřebná opatření (léčba, vedení porodu císařským řezem, ev. UUT).

1. VIROVÉ KONGENITÁLNÍ INFEKCE

Vrozená rubeola (zarděnková embryo/fetopatie, Greggův syndrom)

Pokud je gravidní žena, která neprodělala zarděnky ani proti nim nebyla očkována, infikována jejich původcem (virus rodu *Rubivirus*, čeleď *Togaviridae*), může dojít k infekci plodu. Následkem může být potrat, porod mrtvého plodu nebo embryo – či fetopatie s různými vrozenými defekty. Těhotná se může nejčastěji infikovat vzdušnou cestou od nemocného nebo od osoby s asymptomatickou infekcí (těch je většina). Virus se po pomnožení ve sliznici orofaryngu hematogenně diseminuje do všech orgánů včetně placenty. Nejtěžší defekty vznikají při nákaze v prvních 10 týdnech gravidity, k určitému postižení plodu však může dojít až do 20. týdne. V takovém případě riziko potratu nebo porodu dítěte s defektem činí 40–60%. Postiženo bývá oko a srdce. Infekce ve 3. měsíci představuje 30–35% riziko malformací srdce nebo vnitřního ucha s následnou hluchotou. Ve 4. měsíci klesá riziko na 10%. K profylaxi zarděnek po inkubaci neimunních žen v časně fázi gravidity lze použít smíšený imunoglobulin. Běžně se však neprovádí, neboť prodlužuje inkubační dobu, mitiguje klinické projevy a nezabrání virémii. Pravidelné očkování zavedené u ročníků 1986 a mladších spolehlivě chrání před kongenitální rubeolou, jejíž počty od té doby významně poklesly. Při výskytu rubeoliformního exantému u gravidní ženy, nebo po jejím kontaktu s osobou se suspektním exantémem je i v době pravidelného očkování nutno provést sérologické vyšetření (2).

Kongenitální infekce virem herpes simplex

K nákaze herpetickými viry (HSV 1 nebo HSV 2) může dojít již intrauterinně. Infekce embrya/plodu v prvním trimestru může vést k potratu, porodu nezralého plodu nebo ke vzniku malformací. Klinické příznaky se mohou podobat vrozené rubeole nebo CMV infekci. Častěji se setkáváme s perinatální infekcí, při níž se uplatňuje HSV-2 (v souvislosti s genitální infekcí matky). Těhotná přitom nemusí mít žádné klinické projevy infekce. Při primoinfekci gravidní ženy HSV je až 50% riziko, že onemocní novorozenec. Při opakované infekci může být riziko až 10krát nižší. Onemocnění novorozence HSV může mít 3 formy: kožně slizniční, encefalitickou (event. s kožními projevy) nebo diseminovanou (často bez kožních projevů). Klinický obraz může být velmi pestrý, od subklinického průběhu až po nejtěžší generalizovanou infekci, kdy lze během 7–10 dní po porodu očekávat závažné příznaky, zejména postižení CNS (horečka, porucha vědomí, křeče, hypotonie, poruchy dechu, kóma), hepatitidu či diseminovanou intravaskulární koagulaci. Letalita je u neléčených novorozenců s diseminovanou infekcí vysoká (85%). Diagnózu je možno stanovit po kultivačním průkazu HSV v obsahu puchýřků či likvoru nebo pomocí kvantitativní real-time PCR. Průkaz virové DNA v krvi, moči, stěru ze spojivek nebo nosní sliznice je rovněž možný. Kožní a oční formy mohou také vést k postižení CNS. U přeživších bývají popisovány následky, patrné až po 2.–3. roku věku, a to až ve 30%. Léčebně je nutno podat acyklovir nitrožilně (10–15 mg/kg každých 8 hodin). Snižuje se tím jednak riziko následků, jednak riziko úmrtí až o 50%. U očních forem se používají oční kapky nebo masti s trifluridinem, acyklovirem nebo idoxuridinem. Klinicky manifestní herpetická infekce genitálu rodičky je indikací k porodu císařským řezem. Novorozence s podezřením či projevy infekce HSV izolujeme. Osoby s akutními projevy infekce HSV nemají ošetřovat novorozence (2).

Vrozená cytomegalovirová infekce (CMV inkluzní choroba)

CMV je dalším herpetickým DNA virem, který u infikovaných plodů postihuje CNS a může způsobit smrt nebo těžké orgánové poruchy. Intrauterinně je infikováno 0,2–2% novorozenců přechodem CMV transplacentárně. Těhotná přitom nemusí mít žádné známky akutní infekce. Pokud dojde k infekci těhotné během první poloviny gravidity, postižení plodu bývá závažnější. Průběh akutní potransfuzní CMV infekce u nedonošených dětí může být velmi závažný z důvodu nepřítomnosti mateřských protilátek. Asi 10% novorozenců s vrozenou CMV infekcí má klinické příznaky jako např. nízkou porodní hmotnost, bývají

nedonošení, mívají mikrocefalii, kalcifikace v mozku, nitrooční záněty a hepatitidu s hepatosplenomegalií, ikterem a hematomy. Až 30% z těchto dětí umírá. U více než 90% přeživších a 10% asymptomatických v době porodu se později rozvinou neurologické poruchy (hluchota, mentální retardace, poruchy zraku). CMV infekci lze u těhotné prokázat většinou podle přítomnosti specifických protilátek, kultivací moče, případně detekcí virové DNA po PCR amplifikaci. Těhotné mívají málokdy příznaky (výjimečně tzv. mononucleosis-like syndrom). U novorozenců se diagnóza potvrdí po kultivačním průkazu CMV v moči nebo krvi. Prevence by měla být zaměřena na těhotné, pracující v zařízeních pro malé děti. Ty bývají často zdrojem infekce. Dostatečné mytí rukou kontaminovaných jejich sekrety (moč, sliny, nosní sekret) je nutnou podmínkou. Vakcína proti CMV se zatím vyvíjí. Léčba novorozenců gancyklovirem je zpravidla neúčinná, protože bývá podávána v relativně pozdní fázi onemocnění, a navíc má mnoho závažných nežádoucích účinků (zejména hematologických) (5).

Kongenitální infekce virem varicela-zoster

Pokud gravidní žena onemocní varicelou v prvních 4 měsících gravidity, může se asi u 2% plodů vyvinout vrozený varicelový syndrom (vrozené vady oka, mikrocefalie, atrofie končetin). Vzhledem k velmi nízkému riziku zde není absolutní indikace k UUT. Gravidní ženy by měly být po odeznění příznaků varicely vyšetřeny genetikem a častěji sledovány porodníkem (včetně superkonziliárního USG vyšetření). Pokud dojde k onemocnění gravidní ženy v posledních 2 týdnech před porodem, novorozenec se buď rodí s typickými eflorescencemi na kůži, nebo k výsevu exantému dojde až po narození. Pro novorozence nastává nejzávažnější situace, pokud jeho matka onemocní v období 5 dní před a 2 dny po porodu. V tomto období ještě nejsou vytvořeny ochranné titry mateřských specifických protilátek, které by mohly být transplacentárně předány plodu. Dochází k intenzivní virémii a těžšímu průběhu onemocnění novorozence, které bez léčby může mít až 35% letalitu. K profylaxi těžkého průběhu neonatální varicely použijeme v tomto případě specifický imunoglobulin (např. VARITECT), který podáme novorozenci jednorázově intravenózně v dávce 1 ml/kg hmotnosti ve 250 ml polovičního fyziologického roztoku. Při klinicky manifestním průběhu varicely je u těchto novorozenců indikována bezodkladná virostatická léčba (acyklovir). V rámci postexpozice profylaxe je specifický imunoglobulin indikován u vnímavých gravidních žen, u dětí imunodeficitních, léčených cytostatiky nebo imunosupresivní terapií, jež varicelu dosud neprodělaly, dále po styku s ná-

kazou u všech novorozenců séronegativních matek a u nedonošených dětí bez ohledu na přítomnost protilátek u matky.

Kongenitální parvoviroza

(infekce lidským parvovirem HPV B19)

Erythema infectiosum (5. nemoc), proběhlá u gravidní ženy zejména ve 2. trimestru, může vést k děletrvajícimu útlumu hemopoézy plodu kvůli afinitě parvoviru k hemopoetické tkáni. Riziko poškození plodu se v takovém případě pohybuje mezi 5–10%. Při nejtěžším postižení může dojít k odumření plodu vlivem těžké hypoxémie nebo hydropsu. Malformace zde nevznikají. Sérologické ověření diagnózy průkazem specifických IgM a IgG protilátek u gravidní ženy s exantémem a sledování vývoje plodu při pravidelných kontrolách pomocí USG má zásadní význam i pro případnou léčbu hydropsu. Vyšetření pomocí kvantitativní real-time PCR není běžně dostupné.

HIV/AIDS

Riziko vertikálního přenosu HIV kolísá v závislosti na zeměpisné lokalizaci, míře průmyslového rozvoje a potentnosti zdravotnických systémů v dané oblasti. V rozvojových zemích se může blížit až k 50%. V zemích průmyslově rozvinutých se při zachování všech preventivních opatření (léčba gravidních žen od 14. týdne gravidity, porod císařským řezem se zajištěním antiretrovirotky ve vyšší dávce a podávání zidovudinu ve formě sirupu novorozencům po dobu 6 týdnů) riziko vertikálního přenosu snížilo asi na 5–7%, v USA dokonce pod 2%. Nejrizikovější je perinatální období (cca 60% z celkového počtu vertikálních přenosů), pokud plod prostupuje per vias naturales porodním kanálem. Tato skutečnost u HIV-pozitivních gravidních žen přispěla k upřednostňování porodů císařským řezem. Intrauterinní infekce je mnohem méně častá a může k ní dojít při čerstvé infekci gravidní ženy v časně fázi těhotenství, kdy je v její krvi přítomna vysoká virémie nebo pokud má jinou současně probíhající pohlavně přenosnou infekci, která může usnadnit přestup HIV placentární bariérou. Profylaxe vertikálního přenosu se týká jednak gravidních žen, jednak novorozenců (viz výše uvedená opatření). Pokud přes všechna opatření skutečně dojde k intrauterinní infekci HIV, bude mít novorozenec již v době porodu v lymfocytech zakódovanou provirovou HIV DNA. Pokud došlo k infekci až perinatálně, objeví se v plazmě kojení virová HIV RNA při kontrole, zpravidla po třech měsících. Všichni novorozenci HIV-pozitivních matek mají pozitivní sérologické reakce na přítomnost protilátek proti HIV, které v izotypu IgG přestoupily placentární bariérou od matky. Mateřské protilátky mohou perzistovat déle než obvyklých šest měsíců. Proto se definitivní rozhodnutí o nákaze jedince HIV učiní až

při dosažení věku 18 měsíců. V této době je za HIV-negativní považováno batole za předpokladu negativity anti HIV-protilátek a dalších testů (nepřítomnost plazmatické HIV-RNA a provirové DNA v lymfocytech). Dokud není zřejmé, že je batole HIV-negativní, nesmí být očkováno živými vakcínami (očkování proti tuberkulóze se doporučuje jen v oblastech s vysokou incidencí tuberkulózy). K primární profylaxi pneumocystové pneumonie se kojencům od 4–6 týdnů podává cotrimoxazol. Novorozenci, kojenci a batolata HIV-pozitivních matek jsou do 18 měsíců věku sledováni v AIDS centru FN Praha Bulovka, kde je jim po tuto dobu zajišťována komplexní péče (12). Děti, u nichž se potvrdí HIV-negativita, jsou vyřazeny ze sledování. Starší HIV-pozitivní děti jsou dále sledovány a léčeny v některém ze sedmi regionálních AIDS center. Léčba infekce HIV/AIDS u dětí je v kompetenci infektologa specializovaného na tuto problematiku. V léčebných schématech jsou dnes užívány shodné přípravky jako při léčbě dospělých (nukleosidové a nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy HIV a inhibitory HIV-proteázy).

2. BAKTERIÁLNÍ KONGENITÁLNÍ INFEKCE

Kongenitální infekce způsobené streptokoky skupiny B

Streptokoky skupiny B (SSB) jsou nejčastější příčinou novorozeneckých život ohrožujících infekcí. Onemocnění mohou být asi v 50% časná (do 6 dní po porodu) a probíhají jako sepse, meningitidy nebo novorozenecké pneumonie. Pozdní onemocnění (od 7. dne až do několika měsíců po porodu) se manifestují nejčastěji jako meningitidy. Vyšší riziko infekce je u nedonošených dětí. Letalita onemocnění vyvolaných SSB se pohybuje mezi 5–20%. Přezijí děti mohou mít dlouhodobé následky. V roce 2001 bylo v USA zdokumentováno 1 700 časných onemocnění novorozenců, která byla vyvolána SSB. Bezpríznakové vaginální nebo rektální nosičství SSB se vyskytuje až u 25% gravidních žen. SSB mohou způsobit onemocnění u imunosuprimovaných osob a u gravidních žen. U gravidních žen infikovaných SSB je zvýšené riziko spontánního potratu, předčasného porodu nebo porodu mrtvého plodu. Hlavním preventivním opatřením snižujícím riziko perinatálního přenosu SSB je prenatální screening, spočívající v provedení vaginálních a rektálních výtěrů a v kultivaci moči v závěru gravidity (např. dle doporučení American College of Obstetricians and Gynecologists z prosince 2002 se výtěry provádějí ve 35.–37. týdnu gravidity) (1). Při pozitivním záchytu SSB u gravidní ženy nebo při zvýšeném riziku infekce SSB pro novorozence (např. při invazivní novorozenecké infekci SSB v minulosti, při porodu do 37. týdne gravidity, při ruptuře vaku blan trvajících více než 18 hodin a při horečce v perinatálním

období) – pokud nebyl indikován porod císařským řezem – je nutno gravidní ženu léčit perinatálně i.v. podaným antibiotikem. Lékem volby je penicilin G (5 mil IU, dále 2,5 mil IU každé 4 hodiny), při prokázané alergii na penicilin je indikován klindamycin (900 mg i.v. každých 8 hodin) nebo erytromycin (500 mg i.v. každých 6 hodin – až do ukončení porodu). Prenatální p.o. léčba antibiotiky je neefektivní. Pokud není antibiotická léčba u ženy-nosičky SSB zahájena vůbec, je 20krát vyšší riziko, že novorozenec bude infikován SSB než v případě, že je léčba provedena *lege artis*. Novorozenec ženy, u níž byl prokázán SSB, musí být vždy velmi pečlivě sledován zejména prvních 24 hodin po porodu. Nejčastějšími klinickými příznaky pozorovanými v tomto období jsou horečky, obtíže při kojení, zvýšená dráždivost nebo naopak apatie. Při podezření na neonatální infekci SSB je indikováno vyšetření likvoru (cytobiochemické, rychlou latexovou aglutinací k průkazu antigenů nejčastějších původců a kultivační) a krve (hematologické, biochemické a hemokultura). Novorozenec je v pozitivním případě léčen i.v. ampicilinem (25 mg/kg každých 8 hodin) spolu s cefalosporiny (cefotaxim 50 mg/kg každých 12 hodin nebo ceftriaxon 50 mg/kg každých 24 hodin) (9). Vakcína k profylaxi infekcí SSB zatím nebyla vyvinuta.

Adnatní listerióza

Je vyvolána G+ tyčkou *Listeria monocytogenes*. U gravidních žen může po infekci následovat jen chřipce podobné onemocnění či zcela bezpříznakový průběh. Bohužel i nejléčtější průběhy u gravidních žen mohou být fatální pro plod. Při infekci amniální tekutiny může následovat předčasný porod, porod mrtvého plodu nebo dojde k infekci plodu či novorozence. Intrauterinní infekce v časně fázi vývoje embrya/plodu může, v závislosti na fázi vývoje, způsobit potrat nebo různě těžkou poruchu organogeneze. Při rozhodování se může uplatnit prenatální diagnostika. Pro léčbu těhotné ženy je vhodný ampicilin, k léčbě listeriové meningitidy a neonatální listeriózy používáme ampicilin spolu s gentamicinem. Prevence adnatní listeriózy spočívá v dostatečné tepelné úpravě potravin, které mohou být vehikule původce. Gravidní ženy se musí vyvarovat pití nepasterizovaných mlék, ovocných a jiných šťáv, konzumace nemyté zeleniny, kontaktu s hovězím dobytkem, ovci a kozy.

Chlamydiové infekce

Jejich původci jsou intracelulární bakterie *Chlamydia trachomatis* sérotypů D-K. U dospělých vyvolávají infekce genitálu a oka (uretritidu a konjunktivitidu), později může dojít k diseminaci. Inkubační doba u těchto infekcí se pohybuje mezi 1 až 3 týdny. U žen může infekce probíhat jako cervicitida (hlenohnisavý výtok,

krvácení). Ta však může být až v 50 % asymptomatická. Ascendentním rozšířením se může rozvinout endometritida, peritonitida, perihepatitida. Intrauterinní nákaza plodu se posléze u novorozence manifestuje jako pneumonie nebo konjunktivitida. K diagnostice je využíván průkaz ribosomální RNA (*in situ* hybridizací), plazmidové DNA (po amplifikaci PCR) nebo kultivace obsahu infikovaných buněk na buněčných kulturách. Gravidní ženy léčíme makrolidy nebo amoxycilinem, novorozence erytromycinem (10).

Mykoplazmové infekce

Bývají vyvolány *M. genitalium*, *M. hominis* nebo *Ureaplasma urealyticum*. U žen vyvolávají salpingitidy, puerperální infekce a potraty. Ureaplazmata mohou způsobit adnatní pneumonie nedonošených novorozenců. Diagnostika vychází z izolace původců, průkazu pomocí PCR nebo ze sérologických testů (ELISA). K léčbě lze použít makrolidy a linkosamidy. Tetracyklinové přípravky jsou v graviditě kontraindikovány.

Kongenitální lues (syphilis connata)

Původce (spirocheta *Treponema palidum*) může být při naze gravidní ženy od 5. měsíce transplacentárně přenesen na plod, a to až v 80 %. K přenosu dochází jen v časně fázi (I. a II. stadium). Vrozené vady proto nevznikají.

Syphilis praenatalis

Syphilis praenatalis – neléčená končí nejčastěji intrauterinním či perinatálním úmrtím. Dochází k potratu či předčasnému porodu mrtvého plodu. Orgány jsou postiženy intersticiálním zánětem, obliterující endangiitida s perivaskulárním infiltrátem vede k uzávěru cév a následně k nekrotizaci. Živě narozené děti mohou mít klinické projevy.

Postnatální manifestace

Syphilis congenita recens

Syphilis congenita recens vyvíjí se v prvních dvou letech života. Vyznačuje se předčasným porodem a příznaky II. stadia. U novorozenců s vrozenou syfilis můžeme pozorovat febrilie, anémii, puchýřnatý exantém nebo plochá ložiska na dlaních, ploskách a defekty perinazálně. Pravidlem bývá zvětšení lymfatických uzlin a hepatosplenomegalie. Infikovaní novorozenci neprosplávají, mívají „stařecký“ vzhled s periorálními ragádami. Výtok z nosu (coryza syphilitica) může být mukózní, purulentní i hemoragický. U menšího počtu novorozenců bývají známky aseptické meningitidy nebo je prokázána chorioretinitida. U těchto dětí se mohou objevit křeče, jindy se vyvine vnitřní hydrocefalus. Často bývá přítomna mentální retardace. Záněty kostí a chrupavek v průběhu prvních tří měsíců života

způsobují paralýzu jak horních, tak dolních končetin. Řada dětí s vrozenou lues zůstává v latentní fázi celoživotně bez příznaků, u jiných vznikají ulcerace v nose nebo na patře.

Syphilis congenita tarda

Syphilis congenita tarda – rozvoj příznaků po pátém roce věku. Bývá přítomna Hutchinsonova trias: soudkovité řezáky, slepota (keratitis profunda), hluchota (labyrinthitis). Změny se mohou objevit na dlouhých kostech dolních končetin a lebečních kostech. Časté bývají i šavlovitě zakřivené tibie, sedlovitý nos a gotické patro. Postižení CNS může způsobit hluchotu a slepotu. Mikroskopické vyšetření obsahu puchýřků (v zástinu, po impregnaci stříbrem nebo pomocí přímé imunofluorescence), průkaz protilátek v séru a likvoru (netreponemový test VDRL, specifické testy např. TPHA, EIA, 19S-IgM-FTA-ABS) a RTG dlouhých kostí potvrdí diagnózu.

Profylaxe kongenitální lues je založena na sérologickém vyšetření všech gravidních žen ve 3. a 7. měsíci gravidity (18). Potvrzení recentní infekce je indikací k bezodkladnému zahájení dostatečně dlouhé léčby infikované gravidní ženy krystalickým penicilinem. Oddálené zahájení léčby již nemůže ovlivnit vzniklé abnormality plodu. Také novorozenec musí být léčen penicilinem. Při zahájení terapie penicilinem může u gravidní ženy dojít, následkem rozpadu *T. palidum* a uvolnění četných antigenů, k tzv. Jarisch-Herxheimerově reakci a následně k potratu. U novorozence bývá reakce obvykle mírná.

Nedílnou součástí profylaxe vrozené syfilis je sérologické vyšetření pupečnickové krve u všech novorozenců (18).

Kongenitální infekce způsobené

Borrelia burgdorferi

Původce migrujícího erytému a artritid byl objeven v roce 1982 a podle svého objevitele byl později pojmenován jako *Borrelia burgdorferi* (Bb). Podle města v USA, kde byly pozorovány první případy, nese od roku 1987 onemocnění název lymeská borelióza (LB). První v literatuře zmíněný transplacentární přenos Bb u novorozence, který zemřel na vrozenou srdeční vadu, se datuje rokem 1985 (13). V odborné literatuře publikované kazuistiky či malé soubory gravidních žen s LB dlouho neumožňovaly objektivní stanovení rizika infekce a onemocnění plodu (11). Dnešní nomenklatura původců rozlišuje Bb sensu stricto, vyskytující se především v USA, a Bb sensu lato, k nimž v Evropě patří *B. afzelii*, manifestující se hlavně kožními projevy, a *B. garinii*, vyvolávající různá postižení nervového systému. V graviditě se nejčastěji setkáme s kožní, muskuloskeletální a neurologickou formou onemocnění. Gravidní ženy s potvrzenou diagnó-

zou LB léčíme antibiotiky podávanými i.v. (penicilinem, cefalosporiny III. generace, při alergii na penicilin pak spiramycinem). U gravidní ženy v průběhu léčby i později kontrolujeme pečlivě klinický stav a protilátkovou odpověď, vývoj plodu monitorujeme pomocí ultrazvukového vyšetření. Izolovaný průkaz specifických IgG (ELISA, Western Blot) bez klinického korelátu nesvědčí ani u gravidních žen pro onemocnění LB. Dle současných poznatků v minulosti správně léčená LB neovlivňuje pozdější graviditu. Infekce borreliemi v graviditě, zejména pokud jsou správně léčeny, mají dobrou prognózu, i pokud se týká potenciálního rizika pro plod (15). Předpokládaný teratogenní vliv Bb na embryo dosud nebyl prospektivními studiemi potvrzen. Intrauterinní přenos Bb a potraty s nálezem borrelií v CNS a parenchymatózních orgánech v souvislosti s LB se u gravidních žen popisují jen výjimečně. Prenatální diagnostika je možná již v I. trimestru a vychází z biopsie choria a jeho vyšetření pomocí elektronové mikroskopie nebo PCR; ve II. a III. trimestru lze podobným způsobem vyšetřit materiál získaný placentocentézou. Průkaz borrelií v plodové vodě získané amniocentézou je nezvratným důkazem infekce plodu. Od 22. týdne gravidity lze prokazovat specifické IgM ve fetální krvi získané punkcí pupečnicku. Po porodu lze podrobně vyšetřit pupečnickovou krev i placentu (3).

3. PARAZITÁRNÍ KONGENITÁLNÍ INFEKCE

Kongenitální toxoplasmóza

Původcem onemocnění je parazitický prvok *Toxoplasma gondii*. Přechodná parazitémie následuje po ingesci a excystaci odolných oocyst (bývají přítomny ve výkalech koček), nebo tkáňových cyst (hovězí a jiná masa). Toxoplazmy mohou při parazitismu prostoupit placentární bariérou a vyvolat onemocnění embrya či fetu. Onemocnění se vyskytuje celosvětově a infikováno může být až 0,8 % novorozenců. Přibližně polovině žen infikovaných během gravidity se narodí dítě s kongenitální toxoplasmózou. Postižení plodu závisí na stupni těhotenství. Těžší následky bývají u novorozenců infikovaných v časně fázi gravidity, riziko infekce plodu je však v tomto období nižší. Pokud žena onemocní těsně před koncepcí nebo na počátku těhotenství, vznikají poškození se životem neslučitelná (odumření embrya, potrat). Klasickým obrazem kongenitální toxoplasmózy je Sabinova tetáda (hydrocefalus, nitrolební kalcifikace, chorioretinitida a křeče) (2).

Novorozenci se rodí předčasně s nižší porodní hmotností, mívají navíc hepatosplenomegalii, zánětlivé postižení myokardu, plic a exantém. Novorozenci s těžkým orgánovým postižením mohou záhy po narození onemocnět podlehnout. Při méně závažných

orgánových postiženích se mohou manifestovat trvalé následky v podobě chorioretinitidy, mentální retardace, hluchoty a křečí. Pokud onemocní gravidní žena ve 2. nebo 3. trimestru těhotenství, zjišťujeme u dětí nejčastěji izolované postižení oka a psychické poruchy (lehká dětská mozková dysfunkce).

Shodné abnormality se však mohou rozvinout s odstupem let i u těch dětí, které se v době porodu jeví jako zdravé. V diagnostice vycházíme ze sérologického průkazu specifických protilátek u gravidních žen i novorozenců, v likvoru novorozenců bývá přítomna DNA původce, jejíž sekvence lze prokázat po amplifikaci pomocí PCR. Po původci lze pátrat i v placentě. Vyšetření očního pozadí může potvrdit chorioretinitidu. Diagnosticky se uplatňují i grafické metody (USG, CT, MRI).

Prevence musí být zaměřena na hygienická opatření, která by měla být v době gravidity, ale i později, dodržována (vyvarovat se kontaktu s kočkami a jejich fekáliemi, pečlivě tepelně zpracovávat maso a masné výrobky, dodržovat hygienu rukou). Zavedení povinného sérologického vyšetření gravidních žen v prvním trimestru by bylo velmi vhodné. Séronegativní ženy by pak měly být opakovaně sérologicky vyšetřeny a poučeny o hygienicko-dietetických zásadách. Léčba prokázané akutní toxoplasmózy (nebo oprávněně podezření na ni) v časně fázi gravidity je možná jen spiramycinem. Při průkazu fetální infekce (plodová voda) lze později přidat pyrimethamin a sulfadiazin. Novorozenci s příznaky vrozené toxoplasmózy mají být kromě spiramycinu (event. klindamycinu nebo azitromycinu) léčeni pyrimethaminem, sulfadiazinem, kyselinou listovou a u postižení CNS i kortikosteroidy. Léčba je dlouhodobá.

Jiné parazitózy

Při stále častějších cestách do vzdálených destinací mohou onemocnět také gravidní ženy. Zmíníme jen dvě závažná onemocnění, a to malárii a africkou trypanosomózu.

Pokud těhotná onemocní **malárií**, může dojít k potratu nebo předčasnému porodu plodu s nízkou porodní hmotností. Kongenitální malárii může vyvolat každé ze čtyř známých plasmodií. K chemoprophylaxi je u dětí používán chlorochin (5 mg báze/kg, 1x týdně), proguanil (3 mg báze/kg, 1x denně) a meflochin (5 mg báze/kg, 1x týdně, nad 5 kg hmotnosti).

Africká trypanosomóza, pokud postižne těhotnou ženu, je bez léčby příčinou potratu, předčasného porodu nebo dokonce úmrtí matky. Kongenitální postižení se vyznačuje trvalými neurologickými poruchami a mentální retardací (10).

Prenatální diagnostika

Tímto termínem označujeme soubor vyšetření neinvazivního a invazivního charakteru, zaměřený

na intrauterinní průkaz onemocnění plodu (4). Neinvazivní metody jsou využívány jako screeningové (pro celou populaci těhotných žen), invazivní vyžadují jednoznačnou indikaci.

Z neinvazivních metod mají význam zejména ultrazvukové vyšetření (18.–20. a 30.–32. týden, s výhodou i 11.–14. týden) a sérový screening těhotných (obvykle 16. týden gravidity).

Invazivní prenatální diagnostika intrauterinních infekcí je obvykle indikována ze čtyř hlavních důvodů: 1. rutinní screening, 2. kontakt těhotné s infekčním onemocněním, 3. symptomatické onemocnění těhotné, 4. USG záchyt vývojových anomálií plodu.

1. USG vyšetření slouží k záchytu vývojových anomálií plodu, jako je mikrocefalie, ventrikulomegalie, hepatosplenomegalie, intrakraniální kalcifikace, hyperechogenita střevních kliček, hydrops či intrauterinní růstová retardace plodu (IUGR). Kromě malformací plodu může USG vyšetření zachytit i abnormality množství plodové vody a placenty. USG průkaz postižení plodu je obvykle důvodem ke genetické konzultaci a indikaci invazivní prenatální diagnostiky, v případě závažných nálezů neslučitelných se životem může být indikací k ukončení gravidity do 24. týdne.
2. Vyšetření plodové vody získané amniocentézou je technicky možné provádět od 15. týdne gravidity (časná amniocentéza ve 12.–14. týdnu byla prakticky opuštěna), při diagnostice fetálních infekcí je k dosažení uspokojivé senzitivity indikována až po 20. týdnu gravidity a zároveň alespoň sedm týdnů po průkazu séropozitivity těhotné. Obvykle využívanými metodami jsou:

kultivační průkaz původce, průkaz DNA sekvencí původce molekulárními metodami, případně průkaz exprese genů původce stanovením RNA.

3. Vyšetření pupečnickové krve plodu získané korodocentézou (PUBS – perumbilical blood sampling) je využíváno ke stanovení sérologické odpovědi plodu ve třídě IgM – opět nejdříve po dosažení 21. týdne gravidity.

Závěr

Incidence řady kongenitálních infekcí díky komplexu profylaktických opatření poklesla, přesto však nemůžeme být se současným stavem zcela spokojeni. Zejména vrozená cytomegalie a toxoplasmóza, ale i další méně frekventní kongenitální infekce mohou vést k velmi závažným následkům. Přeživší děti musí být dispenzarizovány a dlouhodobě léčeny, ne vždy s očekávaným výsledkem. Kvalita jejich života je snižována, některé mohou být invalidizovány a jejich závažný stav vede k extrémní zátěži (psychické, ekonomické) pro celou rodinu. Díky komplexní preventivní péči o těhotné ženy je dnes reálné zachytit počáteční fáze infekce a s využitím moderních metod prenatální diagnostiky odhalit případné abnormality plodu. To umožňuje včasné zahájení léčby těhotné ženy i plodu, případně v indikovaných případech může těhotná požádat o umělé ukončení těhotenství.

Tato práce vznikla s podporou VZ LK UK v Plzni MSM 002 162 0812.

doc. MUDr. Dalibor Sedláček, CSc.
Infekční klinika, LF UK a FN Plzeň
Třída Edvarda Beneše 13, 305 99 Plzeň
e-mail: sedlacek@fnplzen.cz

Literatura

1. Avery M, Brown HW, Schrag S. Disparities in universal prenatal screening for group B streptococcus – North Carolina, 2002–2003 URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5428a3.htm>
2. Bartošová D a spol. Dětské infekční nemoci. Edice Trendy soudobé pediatrie. Svazek 2. Galén 2003: 101–117.
3. Bartůněk P a spol. Lymeská borrelióza. Grada Publishing Praha 2006, 3. vyd.: 110–111.
4. de Gruyter W et al. Psychyrembel Klinisches Wörterbuch. 259 Ed. Berlin, New York 2002: 1350.
5. Dort J, Sedláček D, Hadravský Š, Tobrmanová H, Mukenšabl P. Kongenitální cytomegalovirová infekce. Čas. lék. čes., 2003; 142 (7): 432–436.
6. Drbohlav P. Infekce plodového vejce. In: Horký K a spol. Lékařské repetitorium, Galén 2003: 245.
7. Dudgeon J A. Intrauterine Infection. Proc R Soc Med, 1975; 68 (6): 365–367.
8. Gicquel C, Le Bouc Y. Hormonal Regulation of Fetal Growth. Horm Res 2006; 65 (Suppl. 3): 28–33 (DOI: 10.1159/000091503)
9. Gilbert DN, Moellering Jr RC, Sande MA. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. Antimicrobial Therapy Inc. Hyde Parc USA, 2003, 33. vyd., 150 s.
10. Hrodek O, Vavřínek J. et al. Pediatrie. Galén Praha, 1. vyd. 2002: 607–669.
11. Markowitz LE, Steere AC, Benach JL, Slade JD, Broome CV. Lyme disease during pregnancy. JAMA. 1986; 255 (24): 3394–3396.
12. Rozsypal H. Přenos viru lidské imunodeficiency z matky na dítě. Klin mikrobiol inf lék 2006; 12 (2): 58–62.
13. Schlesinger PA, Duray PH, Burke BA, Steere AC, Stillman MT. Maternal-fetal transmission of the Lyme disease spirochete, Borrelia burgdorferi. Ann Intern Med. 1985; 103 (1): 67–68.
14. Sterner G. et al. Guidelines for management of pregnant women with Infections at delivery and care of their newborns. Scand J Infect Dis, 1990; Suppl 71: 35–100.
15. Strobino BA, Williams CL, Abid S, Chalson R, Spierling P. Lyme disease and pregnancy outcome: a prospective study of two thousand prenatal patients. Am J Obstet Gynecol. 1993; 169: 367–374.
16. Vaništa J. Infekce plodu a novorozence vrozené. In: Horký K a spol. Lékařské repetitorium, Galén 2003: 245–246.
17. Velemínský M, Potužník V. Infekce plodu a novorozence. Avicenum Praha, 1. vyd. 1984, 160 s.
18. Zákoucká H, Křemenová S, Křemen J. Problematika vrozené syfilis v posledních dvaceti letech. I. Etiologie, epidemiologie a diagnostika. Klin mikrobiol inf lék, 2006; 12 (2): 44–50 II. Klinický obraz. Klin mikrobiol inf lék, 2006; 12 (2): 51–57.