



ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Περιγεννητικές λοιμώξεις»



Φοιτήτρια: Ρέντα Σοφία-Μαρία

Επιβλέπουσα καθηγήτρια: Τζιτιρίδου Μαρία

Σεπτέμβριος, 2022

Περίληψη

Υπάρχουν ορισμένες λοιμώξεις οι οποίες προσβάλλουν το έμβρυο από τη νόσηση της εγκύου, κατά τη διάρκεια της κύησης και ονομάζεται συγγενής λοίμωξη, κατά τη διάρκεια του τοκετού και ονομάζεται περιγεννητική λοίμωξη και μέσου του θηλασμού και ονομάζεται μεταγεννητική λοίμωξη. Οι αιτίες αυτών των λοιμώξεων είναι διάφορα βακτήρια, ιοί, πρωτόζωα ή μύκητες. Μεταξύ των ιών που ευθύνονται συχνότερα για περιγεννητικές λοιμώξεις είναι ο μεγαλοκυτταροϊός – CMV, ο ιός της ερυθράς, της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας, του απλού έρπητα ή του έρπητα 6, της ανεμοβλογιάς, της πολυομυελίτιδας, της ερυθράς, της ηπατίτιδας, ο παρβοϊός B19 και ο ιός ZIKA. Πρόσφατα εμφανίστηκε και ο ιός sars-covid19. Όμως δεν γνωρίζουμε ακόμη πλήρως τα χαρακτηριστικά του και την παθογόνο ισχύ του όταν προσβάλλει κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σε αυτή την ανασκόπηση θα περιγράψουμε τις κύριες ιογενείς επιβλαβείς λοιμώξεις κατά την εγκυμοσύνη και τους πιθανούς μηχανισμούς των βλαβών στο έμβρυο και το νεογέννητο.

Λέξεις κλειδιά: περιγεννητικές λοιμώξεις, CMV, sars covid-19, HIV.

Abstract

There are certain infections that affect the fetus from the disease of the pregnant woman, during pregnancy and is called congenital infection, during childbirth and is called perinatal infection and through breastfeeding and is called postpartum infection. The causes of these infections are various bacteria, viruses, protozoa or fungi. Among the viruses most commonly responsible for perinatal infections are cytomegalovirus – CMV, rubella virus, acquired immunodeficiency virus, herpes simplex or herpes 6, varicella, poliomyelitis, rubella, hepatitis, parvovirus B19 and Zika. Recently, the sars-covid19 virus also appeared. But we still do not fully know its characteristics and its pathogenic power when it attacks during pregnancy. In this review we will describe the main harmful viral infections in pregnancy and the possible mechanisms of damage to the fetus and newborn

Key words: perinatal infections, CMV, sars covid-19, HIV.

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	2
Abstract	3
Περιεχόμενα	4
1 Ο ιός των μεγαλοκυταρικών εγγκλείστων ή μεγαλοκυτταροϊός CMV	7
1.1 Χαρακτηριστικά	7
1.2 Επιδημιολογία – μετάδοση.....	7
1.3 Διάγνωση	10
1.4 Επιπλοκές	12
1.5 Πρόληψη.....	13
1.6 Θεραπεία.....	14
2 Ο ιός της ερυθράς	16
2.1 Εισαγωγικά	16
2.2 Επιδημιολογία – μετάδοση.....	16
2.3 Διάγνωση	17
2.4 Επιπλοκές	19
2.5 Θεραπεία - πρόληψη.....	20
3 Ιός επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (HIV).....	22
3.1 Εισαγωγικά	22
3.2 Επίδραση του ιού HIV στην εγκυμοσύνη	22
3.3 Διάγνωση	23
3.4 Θεραπεία – πρόληψη	24
4 Ο ιός απλού έρπητα (HSV).....	28
4.1 Χαρακτηριστικά	28
4.2 Επιδημιολογία- μετάδοση.....	29
4.3 Διάγνωση	31

4.4	Επιπλοκές	32
4.5	Θεραπεία – πρόληψη	33
5	Ιός του έρπητα 6.....	35
5.1	Χαρακτηριστικά	35
5.2	Επιδημιολογία -μετάδοση.....	36
5.3	Διάγνωση	36
5.4	Επιπλοκές	37
5.5	Θεραπεία -πρόληψη.....	37
6	Ιός ανεμοβλογιάς (VZV) – έρπης ζωστήρα.....	39
6.1	Χαρακτηριστικά του ιού.....	39
6.2	Επιδημιολογία – μετάδοση.....	41
6.3	Διάγνωση	44
6.4	Επιπλοκές	45
6.5	Θεραπεία -Πρόληψη.....	47
7	Ο παρβοϊός B19	51
7.1	Χαρακτηριστικά -επιδημιολογία-μετάδοση	51
7.2	Διάγνωση	52
7.3	Επιπλοκές	54
7.4	Θεραπεία -πρόληψη.....	55
8	Εντεροϊοί, εκτός της πολιομυελίτιδας.....	57
8.1	Χαρακτηριστικά	57
8.2	Διάγνωση	57
8.3	Μετάδοση -επιπλοκές.....	58
8.4	Θεραπεία -πρόληψη.....	59
9	Ιός ηπατίτιδας B και C	60
9.1	Χαρακτηριστικά	60

9.2	Διάγνωση	61
9.3	Μετάδοση -επιπλοκές.....	61
9.4	Θεραπεία -πρόληψη.....	62
10	Κορωνοϊός σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου 2 -SARS-CoV-2.....	64
10.1	Χαρακτηριστικά	64
10.2	Διάγνωση	64
10.3	Μετάδοση -επιπλοκές.....	65
10.4	Θεραπεία -πρόληψη.....	66
11	Ιός ΖΙΚΑ	68
11.1	Χαρακτηριστικά	68
11.2	Διάγνωση	69
11.3	Μετάδοση -επιπλοκές.....	69
11.4	Θεραπεία-πρόληψη.....	70
	Συμπέρασμα	71
	Βιβλιογραφικές αναφορές.....	72

1 Ο ιός των μεγαλοκυτταρικών εγκλειστών ή μεγαλοκυτταροϊός CMV

1.1 Χαρακτηριστικά

Ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV) είναι ένας ιός DNA, που ανήκει στην υποοικογένεια Betaherpesvirinae και το μεγαλύτερο και πιο πολύπλοκο μέλος της οικογένειας των ιών Herpesviridae (Auriti et al., 2021). Είναι μέλος της οικογένειας των ερπητοβιρίδων (Leruez-Ville et al., 2020) και η συχνότερη αιτία συγγενούς ιογενούς λοίμωξης (Benoit et al., 2013) και η συχνότερη αιτία ενδομήτριας λοίμωξης (Baer et al., 2014; Manichlall et al., 2013). Το γονιδίωμα αποτελείται από ένα γραμμικό DNA διπλού σήματος, μεγέθους περίπου 240 kilobases (150x10⁶ daltons) και είναι ικανό για ισομερισμό (Leung, Sauve & Davles, 2003). Το γονιδίωμα έχει αλληλουχηθεί πλήρως και έχει αποδειχθεί ότι περιέχει μη επικαλυπτόμενα πλαίσια ανοικτής ανάγνωσης για περισσότερες από 200 δυνητικά ανοσολογικές πρωτεΐνες (Numazaki & Chiba, 1997). Περιβάλλεται από ένα εικοσαεδρικό καψίδιο που αποτελείται από 162 καψομερείς. Το καψίδιο περιβάλλεται από ένα ανεπαρκώς καθορισμένη άμορφη ενσωμάτωση η οποία περιβάλλεται από λιπιδικό περίβλημα, παρέχοντας στο πλήρες και ώριμο ιικό σωματίδιο διάμετρο περίπου 200 nm. Ο ιός στερείται του ενζύμου κινάση θυμιδίνης, γεγονός που τον καθιστά ανθεκτικό σε εκείνους τους αντιϊικούς παράγοντες που εξαρτώνται από αυτό το ένζυμο για τη δράση τους. Ο ιός πήρε το όνομά του από τα ενδοπυρηνικά και ενδοκυτταροπλασματικά εγκλείσματα που παρατηρούνται με συμπτωματική νόσο, νόσο κυτταρομεγαλικής εγκλεισμού (Leung, Sauve & Dele, 2003).

1.2 Επιδημιολογία – μετάδοση

Οι άνθρωποι είναι ο μόνος ξενιστής του ιού ο οποίος αποκτάται σε θέσεις βλεννογόνου, έκθεση στην κοινότητα, ή με μετάδοση μέσω αίματος (μετάγγιση αίματος ή μεταμόσχευση). Η κυτταρική εξάπλωση του ιού αρχίζει μετά από μια φάση αντιγραφής. Τα κύρια κύτταρα ξενιστές που μολύνονται από CMV είναι τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, αλλά ο CMV μπορεί να αναπαραχθεί στον τύπο των περισσότερων κυττάρων. Η

διασπορά του ιού είναι αιματογενής. Οι κύριες δευτερεύουσες θέσεις αντιγραφής του ξενιστή είναι η σπλήνα και το ήπαρ. Η διάδοση και η αντιγραφή δεν ελέγχονται πλήρως από την ανοσία του ξενιστή και μετά από πρωτογενή μόλυνση, ο HCMV παραμένει λανθάνων κυρίως στα μονοκύτταρα. Επεισόδια επανενεργοποίησης με ιική αντιγραφή μπορεί να συμβούν σε οροθετικούς ξενιστές. Αυτά τα επεισόδια είναι ασυμπτωματικά σε μη ανοσοκατεσταλμένα άτομα, αλλά μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή νόσο σε ανοσοκατεσταλμένους ξενιστές. Κατά τη διάρκεια της πρωτογενούς λοίμωξης και των επεισοδίων επανενεργοποίησης, ο ιός βρίσκεται στα σωματικά υγρά (ούρα, σάλιο, κολπική έκκριση, σπέρμα, μητρικό γάλα) και το οροθετικό άτομο είναι επομένως δεξαμενή του ιού. Επιπλέον, επειδή το γονιδίωμα του CMV είναι εξαιρετικά μεταβλητό και η ανοσία έναντι της μόλυνσης ατελής, είναι δυνατή η επαναμόλυνση με διαφορετικά στελέχη (Leruez-Ville et al., 2020).

Ο επιπολασμός οροθετικότητας αυξάνεται με την ηλικία και είναι υψηλότερος σε άτομα με χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση τόσο σε χώρες με υψηλό όσο και σε χαμηλό εισόδημα. Ο επιπολασμός οροθετικότητας μεταξύ των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία ποικίλλει επίσης ανάλογα με αυτούς τους παράγοντες. Η οροθετικότητα κυμαίνεται μεταξύ 50% και 85% στις Ηνωμένες Πολιτείες και στη Δυτική Ευρώπη (Cannon, Schmid & Hyde, 2020).

Λαμβάνοντας υπόψη τον σχετικά υψηλό αριθμό οροαρνητικών γυναικών CMV αναπαραγωγικής ηλικίας, ο κίνδυνος πρωτοπαθούς CMV λοίμωξης κατά τη διάρκεια της κύησης είναι σημαντικός (Naing et al., 2016). Επιπλέον, σε αντίθεση με άλλες μολυσματικές ασθένειες, ο κίνδυνος εμβρυϊκής συμμετοχής από CMV λοίμωξη κατά την εγκυμοσύνη είναι μεγαλύτερος στον πληθυσμό, καθώς ο επιπολασμός της ορολογικής θετικότητας σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία είναι υψηλός. Ο CMV μετά από μια πρώτη μόλυνση μπορεί να προκαλέσει επανενεργοποιήσεις στην έγκυο γυναίκα (Britt, 2015). Σε αυτή την περίπτωση, η πιθανότητα μετάδοσης CMV στο έμβρυο είναι χαμηλότερη από ό, τι κατά τη διάρκεια της πρώτης μητρικής λοίμωξης.

Η μετάδοση της λοίμωξης μέσω του πλακούντα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι περίπου 20-70% κατά τη διάρκεια των πρωτογενών μητρικών λοιμώξεων, ενώ ο κίνδυνος μετάδοσης/νόσου είναι χαμηλότερος ως 1-1,5% σε περίπτωση υποτροπιάζουσας λοίμωξης (Britt, 2018). Ο επιπολασμός του CMV στην εγκυμοσύνη είναι περίπου 1-2% στη Δυτική Ευρώπη και στις Ηνωμένες Πολιτείες (Hyde, Schmid & Cannon, 2010) και περίπου 0,5% - 1% όλων των γεννήσεων ζωντανών νεογνών (Zammarchi et al., 2020). Σημαντικός παράγοντας κινδύνου για πρωτογενή λοίμωξη από τον CMV κατά την εγκυμοσύνη διαδραματίζει και η

ηλικία καθώς όσο πιο νέος, όπως επίσης και να έχει η μητέρα ένα τουλάχιστον παιδί ακόμα, συμβάλει κατά πολύ σε κίνδυνο λοίμωξης. Ο ετήσιος κίνδυνος πρωτογενούς λοίμωξης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε γυναίκες οροαρνητικές στην προηγούμενη εγκυμοσύνη τους ήταν 5,9% στις Ηνωμένες Πολιτείες (Fowler, Stagno & Pass, 2004). Στην έρευνά τους οι Leruez-Ville et al. (2020b) διαπίστωσαν ότι οι γυναίκες οροαρνητικές στην πρώτη τους εγκυμοσύνη και σύλληψη εντός 2 ετών είχαν 19πλάσιο και 5 φορές υψηλότερο κίνδυνο πρωτοπαθούς εμβρυϊκής λοίμωξης κατά το πρώτο τρίμηνο και σχετικών συνεπειών στο βρέφος τους, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Από μη πρωτογενή μητρική λοίμωξη, το ποσοστό εμβρυϊκής λοίμωξης εκτιμάται σε περίπου 1,2% (Emery & Lazzarotto, 2017).

Η μετάδοση μπορεί να συμβεί καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά κυρίως κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (Enders et al., 2011). Η μετάδοση γίνεται με τα σωματικά υγρά, όπως σάλιο, ούρα, αίμα και γεννητικές εκκρίσεις, από μολυσμένο άτομο (Auriti et al., 2021) είτε ενδομήτρια, είτε περιγεννητικά (κατά τη διάρκεια του τοκετού ή μέσω του μητρικού γάλακτος), είτε επίκτητα (Ανδρικοπούλου, 2008). Οι λίγες περιπτώσεις μετάδοσης CMV σε οροθετικές μητέρες αντικατοπτρίζουν μη πρωτογενείς CMV λοιμώξεις, που ορίζονται είτε ως ιική επανενεργοποίηση είτε ως λοίμωξη με διαφορετικό στέλεχος CMV κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Manicklal et al., 2013; Revello et al., 2011). Τα προϋπάρχοντα μητρικά αντισώματα φαίνεται έτσι να προσφέρουν σημαντική προστασία έναντι της συγγενούς λοίμωξης, πιθανότατα λόγω της ικανότητας των αντισωμάτων να ελέγχουν την ιαμία (Manicklal et al., 2013; Revello & Gerna, 2004).

Ο ρυθμός λοίμωξης του νηπίου μέσω του πλακούντα της μητέρας είναι περίπου 32%, Ωστόσο, υπάρχει αυξημένη μετάδοση της λοίμωξης κατά 26%, 28% και 65% στο πρώτο, δεύτερο και τρίτο τρίμηνο, αντίστοιχα της εγκυμοσύνης (Picone et al., 2013; Revello et al., 2011; Feldman et al., 2011). Ο κίνδυνος μετάδοσης είναι χαμηλός μετά από μητρική λοίμωξη που εμφανίζεται περισσότερο από 11 εβδομάδες πριν από τη σύλληψη (Feldman et al., 2011).

Το 10-15% των μολυσμένων νεογνών γίνονται συμπτωματικά νωρίς μετά τη γέννηση. Μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει μια ισχυρή σχέση μεταξύ της πρωτοπαθούς CMV λοίμωξης της μητέρας και της CMV μετάδοσης. Ο κίνδυνος συγγενούς λοίμωξης είναι περίπου 40% σε μωρά που γεννιούνται από μητέρες που αποκτούν πρωτογενή (αρχική) CMV λοίμωξη μετά τη σύλληψη. Αντίθετα, ο κίνδυνος είναι μόνο περίπου 1% σε βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες που έχουν ενδείξεις μόλυνσης από CMV (δηλαδή, κυκλοφορούντα αντισώματα CMV) πριν από τη σύλληψη (Prince & Lape-Nixon, 2014; Revello et al., 2011; Coll et al., 2009; Guerra et al., 2007). Όπως αναφέρουν οι Leruez- Ville et al. (2020a) το 12,7% των νεογνών σε μελέτες

που έκαναν, ήταν συμπτωματικά κατά τη γέννηση και το 40%-50% ανέπτυξε τουλάχιστον ένα μακροχρόνιο επακόλουθο, συμπεριλαμβανομένου του 13,5% των ασυμπτωματικών νεογνών.

1.3 Διάγνωση

Η καθιερωμένη σχέση μεταξύ της πρωτογενούς λοίμωξης CMV κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της συγγενούς λοίμωξης καθιστά την ταυτοποίηση της πρωτογενούς λοίμωξης CMV έναν σημαντικό στόχο στη μητρική και νεογνική υγειονομική περίθαλψη. Ο CMV μπορεί να μεταδοθεί από τη μητέρα στο παιδί μέσω του πλακούντα ή μέσω του μητρικού γάλακτος (Schleiss, 2006; Hamprecht et al., 2001). Ωστόσο, περισσότερο από το 95% των εγκύων γυναικών με πρωτοπαθή CMV λοίμωξη είναι ασυμπτωματικές και ως εκ τούτου δεν μπορούν να διαγνωστούν για κλινικούς λόγους (Lazzarotto et al., 2008; Revello & Gerna, 2002). Ο πιο απλός δείκτης της πρωτογενούς CMV λοίμωξης είναι η τεκμηρίωση της ορομετατροπής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά αυτή η προσέγγιση είναι σπάνια αποτελεσματική λόγω της έλλειψης προγραμμάτων ελέγχου αντισωμάτων πριν από την αντίληψη που επιτρέπουν την ταυτοποίηση των οροαρνητικών γυναικών (Prince & Lape-Nixon, 2014).

Εκτός εάν ενδείκνυται από συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις, όπως μη φυσιολογικά υπερηχογραφικά ευρήματα (αυξημένη περικοιλιακή ηχογένεια, κοιλιομεγαλία, ενδοκρανιακές ασβεστοποιήσεις και περικοιλιακές κύστεις), δεν συνιστάται επίσημα εργαστηριακός έλεγχος για CMV κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αν και αυτό παραμένει ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα (Walker et al., 2013). Ωστόσο, οι μαιευτήρες συχνά προτείνουν διαγνωστικά CMV κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης. Μια συνδυασμένη αξιολόγηση του ορολογικού ελέγχου για την ειδικότητα IgM, IgG και IgG ειδικά για CMV μπορεί να βοηθήσει στη διάκριση μεταξύ πρωτογενών και δευτερογενών μητρικών λοιμώξεων (Naing et al., 2016). Οι αρχικές μελέτες επικεντρώθηκαν έτσι στην ανίχνευση του CMV IgM, λόγω της γνωστής χρησιμότητάς του ως παροδικού δείκτη πρωτογενούς λοίμωξης (Hazell, 2007; Revello & Gerna, 2002). Αυτές οι μελέτες έδειξαν ότι η ανίχνευση CMV IgM είναι ένας ευαίσθητος δείκτης για την πρωτογενή CMV λοίμωξη. Όμως, μόνο περίπου το 50% των θετικών στον CMV IgM ατόμων έχουν πρωτογενή λοίμωξη (Leruez-Ville et al., 2013; Ravello et al., 2011; Revello & Gerna, 2002). Αυτό οδήγησε στην αναζήτηση μιας διαφορετικής εργαστηριακής

δοκιμασίας που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό πρωτογενούς CMV λοίμωξης με υψηλή ειδικότητα, καθώς και ευαισθησία (Manicklal et al., 2013). Έτσι, το CMV IgG θεωρείται όλο και περισσότερο ότι είναι ο διαχωρισμός της πρωτογενούς από τη μη πρωτογενή CMV λοίμωξη (BaAlawi et al., 2012; Coll et al., 2009; Lazzarotto et al., 2008; Hazell, 2007). Αυτό χρησιμοποιείται παγκόσμια για τον εντοπισμό της πρωτογενούς CMV λοίμωξης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Kamel et al., 2014; Sonoyama et al., 2012; Chakravarti et al., 2007).

Η ανίχνευση του DNA CMV στο αμνιακό υγρό είναι το χρυσό πρότυπο για την προγεννητική διάγνωση, επειδή τα μολυσμένα έμβρυα περνούν τον ιό στα ούρα τους. Πρέπει να γίνεται PCR στο μητρικό αίμα πριν από την αμνιοπαρακέντηση; Το σκεπτικό είναι ο πιθανός κίνδυνος ιικού εμβολιασμού από το μητρικό αίμα σε ένα μη μολυσμένο έμβρυο. Το ίδιο ποσοστό νεογνικών λοιμώξεων ακολούθησε αμνιοπαρακέντηση έναντι μη αμνιοπαρακέντησης, ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα PCR αίματος της μητέρας (Revello et al., 2008). Επιπλέον, η θετική PCR στο μητρικό αίμα στην πρωτογενή λοίμωξη αυξάνει την πιθανότητα θετικής PCR CMV στο αμνιακό υγρό (Zavattoni et al., 2016). Ωστόσο, η μητρική CMV PCR αίματος είναι επίσης συχνά αρνητική όταν το έμβρυο έχει μολυνθεί. Έτσι, ο έλεγχος της CMV PCR στο μητρικό αίμα πριν από την αμνιοπαρακέντηση δεν είναι σχετικός και δεν πρέπει να εκτελείται (Leruez-Ville et al., 2020a). Το φάσμα της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας ακοής, είναι παρόμοιο μετά από πρωτογενή και μη πρωτογενή λοίμωξη με κίνδυνο 10% και 11%, αντίστοιχα (Leruez-Ville et al., 2017; Ross et al., 2006). Αυτό επιβεβαιώνει ότι η προϋπάρχουσα μητρική ανοσία παρέχει μόνο περιορισμένη προστασία στο έμβρυο (Leruez-Ville et al., 2020a).

Στο νεογνό η διάγνωση τίθεται (Ανδρικοπούλου, 2008):

1. με απομόνωση του ιού στα ούρα
2. με αναγνώριση του CMV-DNA με PCR σε ούρα, αίμα (συμπεριλαμβανομένης και της ξηρής σταγόνας), σάλιο, ENY τα οποία συνελέγησαν πριν την 3^η εβδομάδα ζωής
3. με ανεύρεση CMV-IgM στο αίμα (πριν την 3^η εβδ. ζωής), λαμβάνοντας όμως υπ' όψιν ότι μόνο το 70% των νεογνών που πάσχουν έχουν θετικό IgM.

Μετά τη γέννηση, θα πρέπει επίσης να πραγματοποιείται δοκιμασία PCR ούρων και/ή σάλιου του νεογνού εντός των πρώτων 3 εβδομάδων της ζωής του (Rawelinson et al., 2017). Ένας καθολικός ανιχνευτής CMV νεογνών με τη χρήση σάλιου ή ούρων μέσω δοκιμασίας PCR

φάνηκε να είναι μια εφικτή μέθοδος για τον εντοπισμό βρεφών υψηλού κινδύνου, ακόμη και εκείνων που γεννήθηκαν από μητέρες που δεν εξετάστηκαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αν και η αναλογία κόστους-αποτελεσματικότητας δεν έχει ακόμη καθοριστεί (Yamada et al., 2020). Αποξηραμένα δείγματα κηλίδων αίματος (DBS) που συλλέγονται συνήθως λόγω του προγράμματος νεογνικού ελέγχου για γενετικές και συγγενείς διαταραχές, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τη διάκριση μεταξύ μιας συγγενούς και μιας επίκτητης CMV λοίμωξης (Pellegrinelli et al., 2020). Η διαπίστωση θετικής PCR στα ούρα ή/και στο σάλιο μετά τις πρώτες 3 εβδομάδες της ζωής δεν επιτρέπει τη διάκριση με βεβαιότητα της συγγενούς λοίμωξης από την περιγεννητική. Το τελευταίο, στις περισσότερες περιπτώσεις, αποκτάται από το νεογέννητο μέσω του θηλασμού από τη μολυσμένη μητέρα και συνήθως δεν έχει αποδεδειγμένες αισθητικογεννητικές συνέπειες (Auriti et al., 2021).

1.4 Επιπλοκές

Η CMV λοίμωξη σε υγιείς ενήλικες και παιδιά είναι συνήθως ήπια ή ασυμπτωματική. Ωστόσο, η μετάδοση της μητέρας στο έμβryo ή το νεογέννητο μπορεί να προκαλέσει σημαντική σπλαχνική βλάβη (Borpana, Ross & Fowler, 2013), μόνιμες αναπηρίες, συμπεριλαμβανομένων γνωστικών διαταραχών, κινητικών διαταραχών, απώλεια ακοής, απώλεια όρασης (Muldoon, Armstrong-Heimsoth & Jodi, 2017; Borpana, Ross & Fowler, 2013; Cannon, 2009), εγκεφαλική παράλυση, αναπτυξιακές καθυστερήσεις και επιληπτικές κρίσεις (Dollard, Grosse & Ross, 2007).

Τα συμπτώματα της CMV λοίμωξης που είναι ανιχνεύσιμα ήδη κατά τη γέννηση περιλαμβάνουν ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (IUGR), πορφύρα, ίκτερο, ηπατοσπληνομεγαλία, μικροκεφαλία, προβλήματα ακοής και θρομβοπενία (Lim & Lyall, 2017). Περίπου το 40-60% των περιπτώσεων συμπτωματικών κατά τη γέννηση αναπτύσσουν στη συνέχεια νευρολογικές διαταραχές, απώλεια όρασης και ακοής (Vries, 2020).

Περίπου το 10-15% των μολυσμένων νεογνών εμφανίζουν κλινικά συμπτώματα ειδικά για τον CMV κατά τη γέννηση, όπως ηπατοσπληνομεγαλία, ίκτερο, πετέχειες ή και μικροκεφαλία (De Kegel et al., 2016). Οι κλινικές εκδηλώσεις του CMV περιλαμβάνει νευρολογικά επακόλουθα, προβλήματα όρασης, νοητική υστέρηση και γνωστικά ελαττώματα.

Το 4% των μολυσμένων βρεφών δεν επιβιώνουν (Manicklal et al., 2013; Revello et al., 2011; Coll et al., 2009).

1.5 Πρόληψη

Επί του παρόντος δεν υπάρχουν καθολικά προγράμματα που να προσφέρουν προσυμπτωματικό έλεγχο για έγκυες γυναίκες και νεογέννητα που εντοπίζουν έγκαιρα τις μολυσμένες μητέρες και μωρά, δεν υπάρχουν εμβόλια για την πρόληψη της μόλυνσης και δεν υπάρχουν πειστικά στοιχεία σχετικά με τις βέλτιστες θεραπευτικές στρατηγικές για τη μόλυνση από CMV κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης: η εκπαίδευση υγιεινής παραμένει μια σχετική προληπτική στρατηγική για συγγενή CMV (Auriti et al., 2021).

Οι πιθανές προγεννητικές παρεμβάσεις περιλαμβάνουν τη διακοπή της εγκυμοσύνης και τη χορήγηση υπεράνοσων σφαιρινών CMV, οι οποίες δείχνουν πολλά υποσχόμενη αποτελεσματικότητα αλλά έχουν διερευνηθεί ελάχιστα (Revello et al., 2014) και εξακολουθούν να μην συνιστώνται συνήθως (Rawlinson et al., 2017; Naing et al., 2014).

Πρόσφατα οι Kagan et al. (2019) ανέφεραν στη βιβλιογραφία ότι η χορήγηση ανοσοσφαιρινών δύο εβδομάδων σε δόση 200 IU/kg, υψηλότερη από αυτές που μελετήθηκαν προηγουμένως, φαίνεται να αποτρέπει σημαντικά τη μετάδοση μητέρας-εμβρύου έως και 20 εβδομάδες κύησης, μετά από πρωτογενή λοίμωξη από CMV της μητέρας κατά το πρώτο τρίμηνο. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα αντιικά φάρμακα για θεραπεία με CMV (βαλασικλοβίρη, γκανσικλοβίρη και βαλγανσικλοβίρη) έχουν την ικανότητα να αναστέλλουν την ιική DNA πολυμεράση, αν και με διαφορετικά φαρμακολογικά χαρακτηριστικά. Ωστόσο, υπάρχουν επίσης φτωχά στοιχεία σχετικά με το προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας των αντιικών φαρμάκων για τη θεραπεία των νεογνικών συνεπειών του CMV (Hamilton et al., 2014). Μια πρόσφατη προοπτική τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή υποστηρίζει ότι η πρόληψη με Βαλακυκλοβίρη, σε δόση 8 gr την ημέρα, δύο φορές την ημέρα, μειώνει σημαντικά την CMV εμβρυϊκή λοίμωξη μετά από μητρική πρωτογενή λοίμωξη που αποκτήθηκε νωρίς στην εγκυμοσύνη, χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες (Shahar-Nissan et al., 2020).

Ένας σημαντικός παράγοντας πρόληψης από τη λοίμωξη είναι η ενημέρωση των γυναικών, όσων βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία. Όπως αναφέρουν οι Ross et al. (2008)

μόνο το 1,2% των εγκύων γυναικών που έλαβαν πληροφορίες σχετικά με τον CMV απέκτησαν τη λοίμωξη πριν από τον τοκετό, σε αντίθεση με το 7,6% που δεν ενημερώθηκαν για τον CMV ενώ ήταν έγκυες. Η έκθεση στον ιό CMV μπορεί να μειωθεί μέσω των τυπικών γενικών προφυλάξεων που είναι το σχολαστικό πλύσιμο των χεριών μετά από επαφή με σάλια ή ούρα βρεφών και παιδιών κάτω των 2 ετών (Rawlinson et al., 2017), που παρακολουθούν παιδικό σταθμό (Ανδρικοπούλου, 2008), πλύσιμο χεριών μετά το πιάσιμο αντικειμένων όπως παιδικά παιχνίδια και σχολαστικός καθαρισμός επιφανειών που έχουν έρθει σε επαφή με σωματικά υγρά παιδιών (Stolen et al., 2014), χρήση γαντιών.

Ωστόσο, παρόλο που η λοίμωξη από CMV στις μητέρες μπορεί να προληφθεί, οι περισσότεροι άνθρωποι δεν είναι εξοικειωμένοι με τον ιό. Τα επίπεδα ευαισθητοποίησης CMV μεταξύ των γυναικών στον γενικό πληθυσμό κυμαίνονται παγκοσμίως μεταξύ 9%-20%, παγκοσμίως (Doutré et al. 2016; Binda et al., 2016; Ross et al., 2008). Όμως, η συνολική ευαισθητοποίηση για τον CMV παραμένει χαμηλότερη από άλλες λιγότερο διαδεδομένες παιδικές ασθένειες, ακόμη και μεταξύ των ιατρικών και συναφών επαγγελματιών υγείας (Baer et al., 2014).

1.6 Θεραπεία

Οι διαθέσιμες κατευθυντήριες γραμμές για θεραπεία από τον ιό CMV συνιστούν ότι οποιαδήποτε προγεννητική θεραπεία θα πρέπει να προσφέρεται μόνο ως μέρος ενός ερευνητικού πρωτοκόλλου θεραπείας (Hughes & Gyamfi-Bannerman, 2016).

Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες υπέρ της χρήσης της βαλακυκλοβίρης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης για την πρόληψη και τη θεραπεία της συγγενούς λοίμωξης CMV σε γυναίκες που θέλουν να συνεχίσουν την εγκυμοσύνη, αλλά εξακολουθούν να είναι λίγες (Zammarchi et al., 2020). Η πιο εκτεταμένη μελέτη μέχρι σήμερα σχετικά με τη χρήση αντι-ιικής θεραπείας για συμπτωματική νόσο CMV δημοσιεύθηκε το 2015 (Kimberlin et al., 2015). Στη μελέτη εντάχθηκαν 96 νεογνά στα οποία ανατέθηκε τυχαία είτε 6 μήνες είτε 6 εβδομάδες θεραπείας με βαλγκανσικλοβίρη. Αυτή η μελέτη βασίζεται σε μια προηγούμενη αντι-ιική μελέτη της ενδοφλέβιας ganciclovir και, αν και ενθαρρυντική, δείχνει ότι μέχρι να έχουμε πρόσβαση σε φάρμακα κατά του CMV με μεγαλύτερη δραστηριότητα και βελτιωμένα προφίλ παρενεργειών, είναι απίθανο αυτός ο τομέας να προχωρήσει γρήγορα. Επί του παρόντος, η θεραπεία με

valganciclovir για 6 μήνες συνιστάται για συγγενή μολυσμένα νεογνά με μέτρια έως σοβαρή νόσο CMV και πρέπει να ξεκινά εντός του πρώτου μήνα της ζωής (Emery & Lazzarotto, 2017).

Αν όμως διαγνωσθεί η έγκυος με πρωτοπαθή CMV λοίμωξη της χορηγείται υπεράνοση ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη, η οποία φαίνεται ότι δρα προστατευτικά για το έμβρυο γιατί μειώνει την βλάβη που προκαλεί ο CMV τροποποιώντας την αντισωματική απάντηση και την κυτταροτοξική δραστηριότητα. Ακόμα όμως χρειάζεται να γίνουν περισσότερες μελέτες σχετικά με αυτή τη θεραπεία. Στο νεογνό με συγγενή λοίμωξη ως θεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί η γκανσικλοβίρη (αναστολέας πολυμεράσης) σε δόση 6mg/kg/d (ή κατ' άλλους 12mg/kg/d,12) για 6 εβδομάδες, η οποία φαίνεται να οδηγεί σε βελτίωση της ακοής σε σχέση με μάρτυρες μετά από 6 μήνες παρακολούθηση (follow up). Η γκανσικλοβίρη μπλοκάρει την ιική DNA πολυμεράση, με αποτέλεσμα να μη μπορούν να εκφραστούν βασικές δομικές πρωτεΐνες του ιού που σχετίζονται με την εξάπλωσή του. Κατά τη θεραπεία η απέκκριση ιών στα ούρα μειώνεται, αλλά επανέρχεται στα πριν τη θεραπεία επίπεδα μετά τη διακοπή της αγωγής. Έτσι φαίνεται ότι η αντική θεραπεία σταματά τον πολλαπλασιασμό του ιού προσωρινώς αλλά δεν προλαβαίνει τις όψιμες συνέπειες (Ανδρικοπούλου, 2008).

2 Ο ιός της ερυθράς

2.1 Εισαγωγικά

Ο ιός της ερυθράς είναι μέλος του γένους Rubivirus, που ανήκει στην οικογένεια των Matonaviridae, θετικός μονόκλωνος ιός RNA, με μήκος νουκλεοτιδίου 9,8 kb. Το ιικό γονιδίωμα κωδικοποιεί πέντε πρωτεΐνες, δύο μη δομικές πρωτεΐνες (p90 και p150) και τρεις δομικές πρωτεΐνες (δύο γλυκοπρωτεΐνες, E1 και E2 και την πρωτεΐνη καψιδίου (Bouthry et al., 2014). Τα ανθρώπινα όντα είναι ο μόνος γνωστός ξενιστής. Η λοίμωξη από ερυθρά, επίσης γνωστή ως τριήμερη ιλαρά ή γερμανική ιλαρά (επειδή περιγράφεται για πρώτη φορά από δύο Γερμανούς γιατρούς), είναι συνήθως ήπια και εμφανίζεται κυρίως στην παιδική ηλικία (Auriti, 2021).

Η λοίμωξη από ερυθρά γίνεται στην αρχή της εγκυμοσύνης (Αντωνιάδης, 2005) και ειδικά κατά το πρώτο τρίμηνο και μπορεί να οδηγήσει σε αποβολή, ενδομήτριο εμβρυϊκό θάνατο, θνησιγένεια ή σύνδρομο συγγενούς ερυθράς (CRS). Η σχέση μεταξύ συγγενών ελαττωμάτων και ερυθράς κατά την εγκυμοσύνη περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Αυστραλό οφθαλμίατρο, Normal McAlister Gregg το 1941. Περισσότερες από επτά δεκαετίες αργότερα, το CRS εξακολουθεί να αναγνωρίζεται ως η «κύρια αιτία γενετικών ανωμαλιών που μπορούν να προληφθούν με εμβολιασμό».

Η μόλυνση από τον ιό συμβαίνει από άτομο σε άτομο μέσω αερολυμάτων. Ο ιός εισέρχεται στο ανθρώπινο σώμα μέσω εισπνοής και στη συνέχεια αναπαράγεται στον αναπνευστικό βλεννογόνο και στους τραχηλικούς λεμφαδένες. Η περίοδος επώασης είναι 13-20 ημέρες. Ένα προσβεβλημένο άτομο είναι μολυσματικό από 8 ημέρες πριν και 8 ημέρες μετά την εμφάνιση του εξανθήματος (Singh, 2020). Η μετάδοση του ιού μπορεί να συμβεί και στο έμβρυο μέσω του πλακούντα.

2.2 Επιδημιολογία – μετάδοση

Πριν το 1969, χρονιά κατά την οποία αναπτύχθηκε το εμβόλιο της ερυθράς, η ερυθρά προκαλούσε επιδημίες κάθε 6 με 9 χρόνια (Patel et al., 2020). Ο κίνδυνος εμβρυϊκής λοίμωξης

καθώς και προσβολής είναι τόσο υψηλός όσο 90% όταν η μόλυνση εμφανίζεται κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (Singh, 2020). Εάν όμως προσβληθεί η μητέρα μετά τον 4^ο μήνα της εγκυμοσύνης, τότε δεν προκαλείται νόσος (Κρεατσάς, 2009). Ο κίνδυνος εμβρυϊκής λοίμωξης με δευτερογενή λοίμωξη εκτιμάται ότι είναι 5% (Bouthry et al., 2014). Στις αναπτυσσόμενες χώρες, το ποσοστό ευαισθησίας στην ερυθρά μεταξύ των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία είναι χαμηλό εξαιτίας της σπανιότητας του εμβολίου της ερυθράς. Ωστόσο, καθώς οι ιοί της ερυθράς κυκλοφορούν σε μικρά παιδιά, ο κίνδυνος πρωτογενούς μόλυνσης για τις σπάνιες ευαίσθητες γυναίκες είναι υψηλότερος (Bouthry et al., 2014).

Τα συμπτώματα της ερυθράς είναι σχεδόν ανώδυνα. Έτσι εμφανίζεται μέτριος πυρετός, μυϊκοί πόνοι, διογκωμένοι λεμφαδένες και ορισμένες φορές κόκκινα στίγματα στο πρόσωπο και το άνω μέρος του σώματος. Εάν η μητέρα, όταν προσβληθεί από τη λοίμωξη της ερυθράς είναι ασυμπτωματική, τότε θα μεταφερθεί η λοίμωξη μέσω του πλακούντα στο έμβρυο (Zitelli, McIntire & Nowalk, 2009).

2.3 Διάγνωση

Η Ερυθρά στην έγκυο μητέρα είναι μια αυτοπεριοριζόμενη ήπια ασθένεια και μπορεί να απαιτήσει μόνο συμπτωματική θεραπεία του πυρετού. Όμως, ο κίνδυνος εμβρυϊκής λοίμωξης καθώς και εμβρυϊκής προσβολής μετά από πρωτογενή μητρική λοίμωξη εξαρτάται από την ηλικία κύησης στην οποία αποκτάται η λοίμωξη (Singh, 2020). Ωστόσο, εάν υπάρχει αποδεδειγμένη μητρική πρωτογενής λοίμωξη πριν από την εγκυμοσύνη 12 εβδομάδων, υπάρχει υψηλός κίνδυνος εμβρυϊκής μετάδοσης καθώς και εμβρυϊκών ελαττωμάτων και διακοπής της εγκυμοσύνης θα πρέπει να προσφέρεται στην ασθενή. Η μόλυνση για την οποία υπάρχει υποψία μεταξύ 11 και 18 εβδομάδων δικαιολογεί αμνιοπαρακέντηση για την ανίχνευση εμβρυϊκής λοίμωξης. Εάν ο ασθενής δεν επιλέξει αμνιοπαρακέντηση, συνιστώνται σειριακές 4 εβδομαδιαίες σαρώσεις (Singh, 2020).

Η διάγνωση πραγματοποιείται με εργαστηριακή απόδειξη του ιού σε βρέφος και με εργαστηριακή απόδειξη του RuV με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) σε δείγμα κατά τη γέννηση (ρινοφαρυγγικό επίχρισμα, ούρα, εγκεφαλονωτιαίο υγρό ή αίμα) ή θετικά αντισώματα IgM. Ο έλεγχος της IgG θα μπορούσε επίσης να βοηθήσει στη διάγνωση πρόσφατων λοιμώξεων. Παρά την απουσία κλινικών συμπτωμάτων CRS στο δεύτερο μέρος

της εγκυμοσύνης, όπου η ανάπτυξη των περισσότερων οργάνων έχει ήδη ολοκληρωθεί, τέτοιες περιπτώσεις αναφέρονται ως Συγγενής λοίμωξη ερυθράς (CRI) εάν επιβεβαιωθεί εργαστηριακά (Auriti, 2021). Η μόλυνση μετά από 18-20 εβδομάδες δεν δικαιολογεί επεμβατικές δοκιμές. Ωστόσο, συνιστώνται σειριακές 4 εβδομαδιαίες σαρώσεις και μεταγεννητική αξιολόγηση του νεογέννητου (Singh, 2020).

Για τη διάγνωση της ερυθράς κατά την εγκυμοσύνη πραγματοποιείται με την εργαστηριακή απομόνωση του λοιμογόνου παράγοντα με καλλιέργεια ή PCR και με τον προσδιορισμό των ειδικών αντισωμάτων. Συνήθως αναζητάται σε έκπλυμα που λαμβάνεται από το ρινοφάρυγγα, σε ούρα, ENY και επιπεφυκότα (Σιαχανίδου, 2007). Επίσης, συνιστάται έλεγχος για την ανοσία στην ερυθρά, κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Η Ερυθρά IgG από μόνη της είναι επαρκής για τη δημιουργία ανοσίας, ή την έλλειψή της. Η IgM θα πρέπει να συνιστάται εάν υπάρχει οποιοδήποτε ιστορικό που υποδηλώνει λοίμωξη από ερυθρά ή έκθεση σε μολυσμένο άτομο (Best et al., 2002). Ο ιός της ερυθράς, ειδικά η IgM εμφανίζεται εντός 3 ημερών μετά την εμφάνιση του εξανθήματος και συνήθως εξαφανίζεται σε 4 έως 12 εβδομάδες. Τα αντισώματα IgG εμφανίζονται εντός 5-8 ημερών μετά το εξάνθημα και παραμένουν καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής (Vauloup-Fellous & Grangeot-Keros, 2007). Ωστόσο, δεδομένου ότι τα κλινικά συμπτώματα μπορεί να μην είναι αξιόπιστα, η διάγνωση της μητρικής λοίμωξης βασίζεται κυρίως στην «ορομετατροπή» (Deka et al., 2006). Για το λόγο αυτό, η διάγνωση της μητρικής λοίμωξης δεν πρέπει να βασίζεται μόνο στην IgM. Η σωστή ερμηνεία των ορολογικών αποτελεσμάτων είναι εξαιρετικά σημαντική. Οι πιο σημαντικές παράμετροι είναι η τετραπλασιασμός του ελαστικού IgG που γίνεται από το ίδιο εργαστήριο με διαφορά τουλάχιστον 2 εβδομάδων μαζί με χαμηλή IgG avidity (Vauloup-Fellous & Grangeot-Keros, 2007; Best et al., 2002).

Η διάγνωση της εμβρυϊκής λοίμωξης βασίζεται στην ανίχνευση του ιικού ερυθράς RTPCR στο αμνιακό υγρό. Η ειδικότητα της ιογενούς PCR στο αμνιακό υγρό είναι 100% και η ευαισθησία είναι μεγαλύτερη από 90% υποθέτοντας ότι η διαδικασία έχει χρονομετρηθεί σωστά (Mace' et al., 2004). Η αμνιοπαρακέντηση πρέπει να γίνεται μετά από τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά από υποψία μητρικής λοίμωξης ή μετά από 20 εβδομάδες, όποιο από τα δύο συμβεί αργότερα. Προτείνεται επίσης το δείγμα να υποβληθεί σε επεξεργασία το συντομότερο δυνατόν ή, εάν πρέπει να μεταφερθεί, να μεταφερθεί κατεψυγμένο.

Εάν η ιογενής PCR ερυθράς βρίσκεται στο αμνιακό υγρό, θεωρείται ότι υπάρχει εμβρυϊκή λοίμωξη. Η αμνιοπαρακέντηση θα πρέπει επίσης να προσφέρεται εάν υπάρχουν υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν εμβρυϊκή λοίμωξη, π.χ. περιορισμός της

εμβρυϊκής ανάπτυξης πρώιμης έναρξης, μικροκεφαλία, κοιλιομεγαλία, ενδοεγκεφαλικές αποτιτανώσεις, εμβρυϊκός καταρράκτης, ηχογενές έντερο, ηπατικές ασβεστοποιήσεις (Εικ. 1β), πλακουμεγαλία κ.ά. (Yazigi et al., 2017; Lambert et al., 2015; Cordier et al., 2012).

2.4 Επιπλοκές

Αν και η ερυθρά είναι συχνά μια ήπια ασθένεια, η μόλυνση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να έχει καταστροφικές επιπτώσεις στο έμβρυο, που μπορεί να οδηγήσει και σε εμβρυϊκό θάνατο (Toizumi et al., 2021). Εάν η εγκυμονούσα είναι μεταξύ της 16^{ης} και 20^{ης} εβδομάδας, συνιστάται διακοπή τα κύησης. Όταν η λοίμωξη συμβεί μετά από τις 20 εβδομάδες κύησης, λόγω της μικρής πιθανότητας εκδήλωσης του Συνδρόμου της Συγγενούς Ερυθράς, η αντιμετώπιση πρέπει να πιο συντηρητική και η διαχείριση του περιστατικού εξατομικευμένη. Άλλες συνέπειες είναι αποβολή του εμβρύου, σύνδρομο συγγενούς ερυθράς (CRS), που με τη σειρά του έχει επιπτώσεις σε προβλήματα ακοής, καρδιακές και οφθαλμικές ανωμαλίες καθώς και αναπτυξιακή καθυστέρηση (Patel et al., 2020; Plotkin & Reef, 2013).

Η περιγεννητική λοίμωξη θα μπορούσε να συνοδεύεται από χαμηλό βάρος γέννησης και μη ειδικά χαρακτηριστικά όπως το πορφυρικό εξάνθημα, η ηπατοσπληνομεγαλία και η θρομβοπενία (Neu, Duchon & Zachariah, 2015). Μια μελέτη παρακολούθησης έδειξε ότι τα περισσότερα βρέφη με CRS ανέφεραν αργότερα αισθητηριακές ανωμαλίες και αναπτυξιακή καθυστέρηση. Αυτό δείχνει τη σημασία της έγκαιρης αναγνώρισης και της επαρκούς παρακολούθησης (Toizumi et al., 2017).

Τα συμπτωματικά νεογνά θα εμφανίσουν νευροαισθητήριο κώφωση σε πολύ ποσοστό 80% καθώς και νευροαναπτυξιακές διαταραχές σε ποσοστό 20%. Επίσης, η κλινική εκδήλωση της συγγενούς λοίμωξη από τον ιό της ερυθράς δημιουργεί οστικές αλλοιώσεις στις μεταφύσεις των μακρών οστών των νεογνών, οι οποίες αποτυπώνονται στην ακτινογραφία. Ωστόσο, οι κλινικές εκδηλώσεις από τον ιό της ερυθράς δεν είναι όλες εμφανείς κατά την γέννηση. Επιπρόσθετα, τα ασυμπτωματικά νεογνά θα εμφανίσουν κλινικές εκδηλώσεις της νόσου αργότερα (Σιαχανίδου, 2007).

Οι όψιμες εκδηλώσεις της συγγενούς ερυθράς περιλαμβάνουν σακχαρώδη διαβήτη σε ποσοστό 20% των πασχόντων, συχνότητα 100-200 φορές μεγαλύτερη από αυτή στο γενικό πληθυσμό, θυρεοειδοπάθεια (5%) με υπερθυρεοειδισμό, υποθυρεοειδισμό και θυρεοειδίτιδα, οφθαλμολογικές διαταραχές (2-5%), στις οποίες περιλαμβάνονται γλαύκωμα, κερατόκωνος

και αμφιβληστροειδοπάθεια, ψυχιατρικές διαταραχές όπως αυτισμός (6%) και σπάνια, υποξεία εξελικτική πανεγκεφαλίτιδα (Σιαχανίδου, 2007). Τα νεογνά με ερυθρά παρουσιάζουν σοβαρή γενικευμένη λοίμωξη κατά τη γέννηση ή λίγο μετά. Συχνά παρουσιάζουν μυοκαρδίτιδα με ισχαιμικές μεταβολές, πνευμονίτιδα, αναιμία, θρομβοπενία με προφύρα (Κανακούδη-Τσακαλίδου et al., 2016). Επίσης περιλαμβάνει ένα φάσμα διαφόρων επιπλοκών όπως οφθαλμικές ανωμαλίες (καταρράκτης, μικροφθalmία, χοριοαμφιωληστροειδίτιδα, θολερότητα κερατοειδούς και γλαύκωμα), νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, καρδιαγγειακές ανωμαλίες και εγκεφαλική βλάβη (όπως μικροκεφαλία, υδροκεφαλία και εγκεφαλικές ασβεστοποιήσεις) (Neu, Duchon & Zachariah, 2015).

2.5 Θεραπεία - πρόληψη

Ειδική θεραπεία για την νόσο δεν υπάρχει. Για την ανακούφιση από τα συμπτώματα συστήνεται ανάπαυση και χορηγείται από του στόματος παρακεταμόλη - ακεταμινοφαΐνη (Depon, Panadol, Apotel). Για το λόγο αυτό, η προτιμώμενη στρατηγική για την εισαγωγή του RCV στα εθνικά προγράμματα ανοσοποίησης είναι η διεξαγωγή μιας αρχικής εκστρατείας εμβολιασμού που στοχεύει στην πλειονότητα των ατόμων που ενδέχεται να μην έχουν εκτεθεί φυσικά στην ερυθρά. Μία εφάπαξ δόση εμβολίου που περιέχει ερυθρά (RCV) είναι 95% αποτελεσματική και έχει μειώσει το φορτίο της ερυθράς και του CRS (Grant et al., 2019). Τα εμβόλια ζωντανών ιών, όπως το εμβόλιο που περιέχει παρωτίτιδα, ιλαρά και ερυθρά (MMR), αντενδείκνυνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και οι γυναίκες θα πρέπει να συμβουλευονται να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη για ένα μήνα μετά τη λήψη του εμβολίου RuV. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ακόμη ενδείξεις CRS σε βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες που είχαν λάβει εμβόλιο RuV κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ένας ακούσιος εμβολιασμός δεν θα πρέπει να αποτελεί ένδειξη για τερματισμό της εγκυμοσύνης (Mangtani et al., 2020). Σε περίπτωση έκθεσης στον ιό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι πολυκλωνικές ανοσοσφαιρίνες που χορηγούνται έως και πέντε ημέρες μετά φαίνεται να είναι επωφελείς για την πρόληψη της ερυθράς (Auriti, 2021).

Η ευαισθησία στην ερυθρά πριν από την εισαγωγή του εμβολίου ποικίλλει σημαντικά ανά χώρα μεταξύ των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας (WRA), μεταξύ 10% έως 25% (Patel et al., 2020). Από τον Δεκέμβριο του 2019, 81 από τα 194 κράτη μέλη του WHO έχουν πει ότι

έχουν επιτύχει εξάλειψη της ερυθράς με επιπλέον έξι χώρες να έχουν επαληθευτεί ότι έχουν ελέγξει την ερυθρά και το CRS, πράγμα που σημαίνει ότι το 24% του παγκόσμιου πληθυσμού ζει σε μια χώρα όπου η ερυθρά έχει εξαλειφθεί ή ελεγχθεί. Αυτή η στρατηγική οδηγεί στην ατομική προστασία, αλλά ο ιός συνεχίζει να κυκλοφορεί μεταξύ των ατόμων που δεν αποτελούν στόχο (δηλαδή, ανδρών και μικρών παιδιών) ή των ανεμβολίαστων γυναικών, οδηγώντας σε κρούσματα (Messedi et al., 2014).

3 Ιός επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (HIV)

3.1 Εισαγωγικά

Υπάρχουν δύο ορότυποι του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), ο HIV- 1 και ο HIV-2. Ο ιός ανήκει στην οικογένεια των ρετροϊών με τρεις κύριες κατηγορίες: την -M (κύρια), τη N (νέα) και την O (ακραία τιμή). Η ομάδα M των ιών αντιπροσωπεύει περισσότερο από το 90% των λοιμώξεων παγκοσμίως και έχει εννέα υποτύπους, που ονομάζονται κλάδοι, που ορίζονται με τα γράμματα A–D, F–H, J και K, καθώς και πολλές ανασυνδυασμένες μορφές. Ο πιο διαδεδομένος υπότυπος στη Δυτική Αφρική είναι ο Κλάδος A, ενώ ο Κλάδος B είναι πιο κοινός στην Αμερική και τη Δυτική Ευρώπη (Magiorkinis et al., 2016). Σε σύγκριση με τον ιό HIV-1, ο HIV-2 είναι λιγότερο μεταδοτικός (58 φορές λιγότερο αποτελεσματικός από τον HIV-1).

3.2 Επίδραση του ιού HIV στην εγκυμοσύνη

Η λοίμωξη HIV σχετίζεται με ποικίλα ποσοστά ανεπιθύμητων εκβάσεων κατά την εγκυμοσύνη όπως αυθόρμητες αποβολές, θνησιγένεια, αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα, ενδομήτριο περιορισμό της ανάπτυξης, χαμηλό βάρος γέννησης και χοριοαμνιονίτιδα (Bernstein & Wegman , 2018). Λόγω της ανοσοκαταστολής, το HIV μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη συχνότητα και την πορεία πολλών λοιμώξεων κατά την εγκυμοσύνη, συμπεριλαμβανομένου του απλού έρπητα των γεννητικών οργάνων, του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων, της αιδοιοκολπικής καντιντίασης, της βακτηριακής κολπίτιδας, της σύφιλης, του *trichomonas vaginalis*, του κυτταρομεγαλοϊού, της τοξοπλάσμωσης, της ηπατίτιδας B και C, της ελονοσίας, των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος και της βακτηριακής πνευμονίας (Chilaka & Konje, 2020). Εκτός αυτού, οι παρασιτικές προσβολές και οι ευκαιριακές λοιμώξεις που σχετίζονται με τον ιό HIV φαίνεται να είναι συχνές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και στην επιλόχεια περίοδο (Magiorkinis et al., 2016).

Ωστόσο, η εγκυμοσύνη δεν φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά την πορεία της HIV λοίμωξης, της εξέλιξης ή της επιβίωσης. Η μείωση του αριθμού των CD4 κυττάρων σε γυναίκες με HIV κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης υποχωρεί συνήθως στην περίοδο μετά τον τοκετό και αποδίδεται στην αιμοδιάλυση. Τα επίπεδα του HIV RNA φαίνεται να παραμένουν σταθερά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αν και μερικές μελέτες δείχνουν αύξηση του ιικού φορτίου στην περίοδο μετά τον τοκετό. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, η μόλυνση από τον ιό HIV αποτελεί σπάνια αιτία μητρικής θνησιμότητας λόγω των διαθέσιμων και εξειδικευμένων υπηρεσιών υγειονομικής περίθαλψης, ενώ, στις υποανάπτυκτες χώρες, ιδίως στην υποσαχάρια Αφρική, αποτελεί σημαντικό και κύριο παράγοντα για τη μητρική νοσηρότητα και θνησιμότητα (WHO, 2015).

3.3 Διάγνωση

Η μόλυνση από τον ιό HIV αρχίζει με τη δέσμευση του σωματιδίου του ιού (virion) στο κύτταρο ξενιστή, ακολουθούμενη από αντιγραφή και ενσωμάτωση στο γονιδίωμα του ξενιστή. Αυτό στη συνέχεια προκαλεί προοδευτική εξάντληση των CD4 κυττάρων, θέτει σε κίνδυνο την ανοσία του ξενιστή και δημιουργεί τη δυνατότητα για ευκαιριακές λοιμώξεις και όγκους, και αν δεν ελεγχθεί μπορεί να οδηγήσει σε πλήρες AIDS. Οι ιοί HIV έχουν απομονωθεί από έναν αριθμό ανθρώπινων σωματικών υγρών, συμπεριλαμβανομένου του αίματος, του σπερματικού πλάσματος, της προεκσπερμάτισης, του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, του σάλιου, των δακρύων και του μητρικού γάλακτος (Chilaka & Konje, 2020).

Η διάγνωση της HIV λοίμωξης μπορεί να γίνει είτε άμεσα από την ανίχνευση των ιικών σωματιδίων ή συστατικών είτε έμμεσα με την ανίχνευση αντισωμάτων κατά του ιού. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος γίνεται συνήθως με παραδοσιακές μεθόδους εξέτασης του HIV - είτε ένα τεστ αντιγόνου/αντισώματος HIV 1/2 είτε ένα τεστ τέταρτης γενιάς με την αντανεκλαστική ικανότητα ανίχνευσης πολλαπλών τύπων (combi) που ουσιαστικά καθιερώνει τη διάγνωση της μόλυνσης από τον ιό HIV (Weber et al., 2003). Έχουν επίσης εισαχθεί νεότερες μέθοδοι δοκιμών. Ένα παράδειγμα αυτού είναι το αντανεκλαστικό γρήγορο τεστ πολλαπλών σημείων για τον ιό HIV, το οποίο προβλέπει ένα συνδυασμένο γρήγορο τεστ HIV-1 / HIV-2 για τη διάκριση μεταξύ λοιμώξεων HIV-1 και 2 (Havens et al., 2008).

Επίσης, είναι διαθέσιμο ένα πιο γρήγορο τεστ που μπορεί να κάνει τη διάγνωση εντός 1-2 ωρών και μπορεί να γίνει αυτοεξυπηρέτηση. Εάν το τεστ Multispot είναι αρνητικό, θα πρέπει

να γίνει πρόσθετος αντανακλαστικός έλεγχος για να επιβεβαιωθεί το αρνητικό τεστ και στη συνέχεια να αποκλειστεί η μόλυνση από τον ιό HIV με δοκιμή αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR). Το γρήγορο τεστ έχει ευαισθησία κοντά στο 100 %, αλλά η θετική προγνωστική αξία εξαρτάται από τον επιπολασμό του HIV στον πληθυσμό (Doyle, Levison & Gardner, 2005).

3.4 Θεραπεία – πρόληψη

Οι επιπτώσεις του HIV στην εγκυμοσύνη και ο κίνδυνος μετάδοσης από μητέρα σε παιδί (MTCT) καθιστούν τον έλεγχο για λοιμώξεις ουσιαστικό μέρος της προγεννητικής φροντίδας για όλες τις εγκύους γυναίκες. Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας συνιστά ότι σε περιβάλλοντα υψηλού επιπολασμού (>5% επιπολασμός), οι εξετάσεις και η παροχή συμβουλών (PITC) για τον ιό HIV που ξεκινούν από τον πάροχο θα πρέπει να θεωρούνται τυποποιημένη συνιστώσα του πακέτου φροντίδας σε όλα τα περιβάλλοντα προγεννητικής φροντίδας. Σε περιβάλλοντα χαμηλού επιπολασμού (<5%) το η παροχή συμβουλών μπορεί να θεωρηθεί ως ζωτικό συστατικό της προσπάθειας εξάλειψης του MCTC και ενσωμάτωσής του με δοκιμές για σύφιλη και άλλες σχετικές εξετάσεις ανάλογα με το περιβάλλον για την ενίσχυση των υποκείμενων συστημάτων υγείας μητέρας και παιδιού (WHO, 2016).

Η προσέγγιση «opt-out» για τον έλεγχο του HIV μπορεί να προσφερθεί σε όλες τις γυναίκες ως μέρος των συνήθων προγεννητικών εξετάσεων κατά την πρώτη προγεννητική επίσκεψη. Οι γυναίκες σε αυτή την προσέγγιση διατηρούν το δικαίωμα να αρνηθούν το τεστ χωρίς κυρώσεις από τον πάροχο. Οι γυναίκες που αρνούνται το τεστ αρχικά συχνά δέχονται να εξεταστούν αργότερα στην εγκυμοσύνη με πιο λεπτομερή συμβουλευτική. Ο έλεγχος για HIV μπορεί επίσης να προσφερθεί και στην 36^η εβδομάδα της εγκυμοσύνης ή και κατά τη διάρκεια του τοκετού, σε γυναίκες των οποίων η κατάσταση είναι άγνωστη ή που είχαν αρνητικό τεστ νωρίτερα στην εγκυμοσύνη, αλλά εξακολουθούν να διατρέχουν κίνδυνο νέας λοίμωξης. Οι εξετάσεις και η παροχή συμβουλών για τον ιό HIV θα πρέπει να είναι εθελοντικές, με τις αρχές της συναίνεσης, της εμπιστευτικότητας, της παροχής συμβουλών και της διασφάλισης ότι τα αποτελέσματα των εξετάσεων συνδέονται με την κατάλληλη φροντίδα, θεραπεία και υπηρεσίες πρόληψης. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος και η παροχή συμβουλών για τον ιό HIV

περιλαμβάνουν πληροφορίες πριν από τις εξετάσεις, εξετάσεις για τον ιό HIV, συμβουλές μετά τη δοκιμή και παρακολούθηση (British HIV, 2018).

Ο έλεγχος κατά την εγκυμοσύνη υπερβαίνει την απλή εξέταση αίματος, καθώς ένα θετικό αποτέλεσμα είναι πιθανό να έχει δια βίου αντίκτυπο στην ασθενή, καθώς δεν υπάρχει ακόμη πραγματική θεραπεία ή εμβολιασμός για τη λοίμωξη HIV. Ο ψυχοκοινωνικός αντίκτυπος του θετικού τεστ HIV και της συμβίωσης με τον ιό HIV μπορεί να είναι συντριπτικός για τις νέες μητέρες και η Βρετανική Ένωση HIV (BHIVA) συνιστά ανεπιφύλακτα την ψυχοκοινωνική αξιολόγηση και υποστήριξη για αυτές τις γυναίκες (British HIV, 2018). Αυτό θα πρέπει να γίνει μέσω μιας καλά συγκροτημένης και αφοσιωμένης διεπιστημονικής ομάδας (MDT). Εκτός αυτού, θα πρέπει επίσης να ελέγχονται για άλλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις καθώς και βακτηριακή κολπίτιδα, λοιμώξεις απλού έρπητα και να προσφέρεται κυτταρολογία τραχήλου (Chilaka & Konje, 2021).

Οι γυναίκες με HIV πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετικά με τις επιπτώσεις των λοιμώξεων. Εκείνες που έχουν διαγνωστεί πρόσφατα με HIV δεν χρειάζονται πρόσθετες αρχικές εξετάσεις σε σύγκριση με τις μη έγκυες γυναίκες που ζουν με HIV (British HIV, 2018). Ωστόσο, είναι απαραίτητο να εκτιμηθούν οι αξιολογήσει του ιικού φορτίου για την παρακολούθηση της περιόδου και την αποτελεσματικότητα στη διαχείριση του ιού. Σε γυναίκες που ξεκινούν συνδυασμένη θεραπεία κατά του ιού στην περίοδο της εγκυμοσύνης, ένα ιικό φορτίο HIV θα πρέπει να εκτελείται 2-4 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, και αργότερα τουλάχιστον μία φορά κάθε τρίμηνο, και στις 36 εβδομάδες και κατά τον τοκετό. Τα περισσότερα φάρμακα για την αντιμετώπιση του ιού μεταβολίζονται στα νεφρά και το ήπαρ. Ως εκ τούτου, είναι συνετό να παρακολουθούνται οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας και η κρεατινίνη ορού με πλήρες μεταβολικό προφίλ. Αυτό θα ανιχνεύσει πρόωμη νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια που μπορεί να απαιτήσει διαχείριση. Αυτό μπορεί να γίνει πιο συχνά κατά την έναρξη της θεραπείας και να απομακρύνεται περισσότερο καθώς σταθεροποιούνται στα φάρμακά τους.

Επίσης, συνιστάται μηνιαία γενική εξέταση αίματος με ιδιαίτερη έμφαση στη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης και στον αριθμό αιμοπεταλίων. Αυτό συμβαίνει επειδή ορισμένα φάρμακα για την αντιμετώπιση του ιού προκαλούν καταστολή του μυελού των οστών (ACOG, 2018). Μια ομάδα διαφοροποιημένου αριθμού κυττάρων 4 (CD4) θα πρέπει να παρακολουθείται περίπου κάθε τρεις μήνες, όπως συνιστάται σε μη έγκυες γυναίκες. Ένας επιπλέον αριθμός CD4 κατά τον τοκετό θα πρέπει να γίνει ακόμη και αν ο αριθμός CD4 ήταν μεγαλύτερος από 350cells/mm, στην πρώτη δοκιμή στην εγκυμοσύνη (UNAIDS, 2019; British

HIV, 2019). Μια ομάδα γονότυπου και ηπατίτιδας HIV κατά την έναρξη είναι απαραίτητη για την αξιολόγηση τυχόν ιογενούς αντοχής και ηπατικής νόσου, οι οποίες είναι σημαντικό να γνωρίζετε πριν από την έναρξη των αντιρετροϊκών φαρμάκων (ACOG, 2018). Εκτός από την ειδική παρακολούθηση του HIV, η προγεννητική αντιμετώπιση θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο φυσιολογική. Η υπερηχογραφική απεικόνιση εμβρύου πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες ανεξάρτητα από την κατάσταση του HIV της μητέρας. Συνιστάται ο συνδυασμένος έλεγχος για εμβρυϊκές ανευλοειδίες και ο μη επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος (NIPT) για όσους ελέγχονται ως υψηλού κινδύνου, καθώς έχει την καλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα και θα ελαχιστοποιήσει τον αριθμό των γυναικών που μπορεί να χρειαστούν επεμβατικό έλεγχο (British HIV, 2019).

Ο επεμβατικός προγεννητικός διαγνωστικός έλεγχος θα πρέπει να αναβάλλεται έως ότου γίνει γνωστή η κατάσταση HIV της γυναίκας. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα που υποδηλώνουν ότι η αμνιοπαρακέντηση μπορεί να είναι ασφαλής σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία κατά του ιού. Εάν δεν λαμβάνεται θεραπεία, μια επεμβατική διαδικασία διαγνωστικής εξέτασης δεν μπορεί να καθυστερήσει έως ότου επιτευχθεί η καταστολή του ιού, συνιστάται οι γυναίκες να ξεκινούν με θεραπεία για να συμπεριλάβουν τη ραλτεγκραβίρη και να τους χορηγηθεί μία εφάπαξ δόση nevirapine 2-4 h πριν από τη διαδικασία (British HIV, 2019). Οι κίνδυνοι πρέπει να εξισορροπούνται με τα οφέλη και τις συμβουλές που λαμβάνονται από τους γιατρούς του HIV και τη συναίνεση κατόπιν ενημέρωσης που λαμβάνεται από τον ασθενή.

Η μόνη θεραπεία κατά του ιού που έχει άδεια για χρήση στην εγκυμοσύνη είναι η ζιδοβουδίνη στο τρίτο τρίμηνο. Υπάρχει, ωστόσο, μια παγκόσμια συναίνεση ότι οι γυναίκες που συλλαμβάνουν αποτελεσματική θεραπεία θα πρέπει να συνεχίσουν τη θεραπεία όχι μόνο κατά τη διάρκεια όλης της εγκυμοσύνης, αλλά και μετά από αυτή, δια βίου (British HIV, 2019). Αυτό μπορεί, φυσικά, να τροποποιηθεί εάν το σχήμα είναι μη τυποποιημένο (π.χ. μονοθεραπεία με αναστολείς πρωτεάσης) ή με φάρμακα που παρουσιάζουν χαμηλότερη φαρμακοκινητική κατά την εγκυμοσύνη, όπως η δαρουναβίρη/κομπισιστάτη και η ελβιτεγκραβίρη/κομπισιστάτη κ.ά. (British HIV, 2019).

Κατά τη θεραπεία των εγκύων γυναικών, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όχι μόνο η υγεία τους αλλά και η υγεία των αγέννητων μωρών τους με ιδιαίτερη προσοχή στις συγγενείς ανωμαλίες. Ο στόχος της φαρμακευτικής θεραπείας εδώ είναι να προκαλέσει και να διατηρήσει τη μέγιστη καταστολή του ιικού φορτίου. Ως εκ τούτου συνιστάται τριπλή φαρμακευτική θεραπεία, η οποία μπορεί να μην είναι πάντα κατάλληλη για χρήση σε τυπική θεραπεία ενηλίκων εκτός της εγκυμοσύνης.

Ο WHO συνιστά ότι όλες οι έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες με HIV, ανεξάρτητα από τον αριθμό των κυττάρων CD4, το ιικό φορτίο και το κλινικό στάδιο, θα πρέπει να έχουν τριπλά αντιρετροϊκά φάρμακα, τα οποία θα πρέπει να διατηρούνται καθ' όλη τη διάρκεια του κινδύνου μετάδοσης από μητέρα σε παιδί - καθυστερημένη εγκυμοσύνη, τοκετός και θηλασμός - και να συνεχίζονται εφ' όρου ζωής (Chilaka & Konje, 2021). Η επιλογή των φαρμάκων θα πρέπει να εξαρτάται από το εάν η γυναίκα δεν έχει λάβει θεραπεία, δηλαδή εκείνες που δεν έχουν υποβληθεί ποτέ σε θεραπεία στο παρελθόν, την ανθεκτικότητα στα φάρμακα, την τοξικότητα των φαρμάκων και τις συννοσηρότητες, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) και τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV). Είναι μεγάλο πλεονέκτημα εάν ένα από τα φάρμακα είναι σε θέση να διασχίσει τον πλακούντα για να παρέχει προφύλαξη πριν από την έκθεση για το έμβρυο.

Η BHIVA συνιστά τη χρήση δύο συνδυασμών νουκλεοσιδίων σπονδυλικής στήλης, συμπεριλαμβανομένων των συνδυασμών τενοφοβίρης/εμτρισιταβίνης και αβακαβίρης/λαμβουδίνης ή ζιδοβουδίνης/λαμβουδίνης (British HIV, 2019; Lytvynt et al., 2017). Κατά την επιλογή των συνδυασμών σπονδυλικής στήλης, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη το προφίλ παρενεργειών, η συχνότητα χορήγησης, οι αλληλεπιδράσεις με τον τρίτο παράγοντα, τα προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών και η προηγούμενη εμπειρία σε θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου του προφίλ αντοχής, όπου είναι διαθέσιμο (British HIV, 2019). Ο συνδυασμός tenofovir/emtricitabine και λοπιναβίρης/r (ιδιαίτερα υψηλής δόσης λοπιναβίρης/r), θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή υπό το πρίσμα του αναφερόμενου αυξημένου κινδύνου νεογνικού θανάτου και προωρότητας σε πρόσφατη δοκιμή (Fowler et al., 2016). Οι τοξικότητες των φαρμάκων δεν είναι ασυνήθιστες και μπορεί να εκδηλωθούν αναιμία, μιτοχονδριακή τοξικότητα (γαλακτική οξέωση, παγκρεατίτιδα, περιφερική νευροπάθεια, μυοπάθεια και μυοκαρδιοπάθεια), υπερλιπιδαιμία, ανακατανομή λίπους και αντίσταση στην ινσουλίνη. Διαταραχές των οστών όπως η οστεοπενία, η οστεοπόρωση και η οστεονέκρωση έχουν όλα τεκμηριωθεί. Η νεβιραπίνη έχει συσχετιστεί με εκρήξεις μεμβράνης βλέννας /δέρματος, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Steven Johnson (Balasundaram et al., 2011). Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητο να παρακολουθούνται οι αιματολογικές και κλινικές χημικές παράμετροι για ασθενείς που λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία.

4 Ο ιός απλού έρπητα (HSV)

4.1 Χαρακτηριστικά

Οι ιοί του απλού έρπητα διαφοροποιείται σε δύο κατηγορίες: α) τον HSV τύπου 1 και β) τον HSV τύπου 2. Οι HSV-1 και HSV-2 ανήκουν στην οικογένεια των Alphaherpesvirinae, μια από τις υποοικογένειες της οικογένειας Herpesviridae (Auriti et al., 2021; Μυλωνάς, 2010). Για την αντιμετώπιση της λοίμωξης παράγονται τυποχαρακτηριστικά αντισώματα HSV. π.χ. Η λοίμωξη από HSV2 θα διεγείρει την παραγωγή αντισωμάτων HSV2. Η ανάπτυξη των αντισωμάτων HSV IgG μπορεί να διαρκέσει δύο εβδομάδες έως τρεις μήνες. Η περίοδος επώασης με μόλυνση του HSV 1 ή του HSV 2 κυμαίνεται από 2 έως 12 ημέρες. Οι περισσότεροι άνθρωποι που έχουν μολυνθεί με HSV δεν γνωρίζουν ότι έχουν έρθει σε επαφή με τον ιό και οι περισσότερες νέες λοιμώξεις σε εγκύους γυναίκες είναι ασυμπτωματικές (ACOG, 2007).

Αν και οι ιοί έχουν διαφορετική προνομακή θέση μόλυνσης, ο HSV-1 περιλαμβάνει κυρίως τα γάγγλια του τριδύμου και ο HSV-2 τα οσφυϊκά γάγγλια, και οι δύο ιοί είναι σε θέση να μολύνουν τόσο την στοματοπροσωπική όσο και την γεννητική περιοχή (Kriebs, 2008). Δεδομένου ότι η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων από HSV αφορά γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, ο κίνδυνος μητρικής μετάδοσης στο έμβρυο/νεογνό αποτελεί μείζον πρόβλημα υγείας (Pianinti & Kimberlin, 2018; Shi et al., 2018; Pianinti & Kimberlin, 2014; Kriebs, 2008).

Η κλινική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από την απόκτηση HSV-1 ή HSV-2 χωρίς προηγούμενη έκθεση σε κάποιον από τους δύο ιούς ή ως εκ τούτου δεν υπάρχουν προσχηματισμένα αντισώματα αναφέρεται ως «πρωτογενής λοίμωξη πρώτου επεισοδίου». Αντίθετα, η κλινική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από την απόκτηση του HSV-2 σε ένα άτομο με προηγούμενα αντισώματα HSV-1 ή αντίστροφα αναφέρεται ως «μη πρωτογενής λοίμωξη πρώτου επεισοδίου». Αντίθετα, ο όρος «επανενεργοποίηση» αναφέρεται στην ανίχνευση του HSV-1 σε έναν ασθενή που έχει ήδη αντισώματα HSV-1, ή του HSV-2 σε έναν ασθενή που έχει ήδη αντισώματα HSV-2 (Pinninti & Kimberlin, 2014). Η επανεμφάνιση και η επανενεργοποίηση της λοίμωξης είναι πολύ πιο συχνές για τον HSV-2 από ό, τι για τη λοίμωξη των γεννητικών οργάνων HSV-1 και η πρόγνωση και ο τύπος της συμβουλευτικής

που απαιτείται εξαρτώνται από τον τύπο του έρπητα των γεννητικών οργάνων (HSV-1 ή HSV-2) που προκαλεί τη λοίμωξη. Ως εκ τούτου, συνιστάται η κλινική διάγνωση του έρπητα των γεννητικών οργάνων να επιβεβαιώνεται από τυποχαρακτηριστικές εργαστηριακές εξετάσεις και να διαγιγνώσκονται θετικά άτομα για HIV, δεδομένου ότι η λοίμωξη HSV των γεννητικών οργάνων έχει αναγνωρισθεί εδώ και καιρό ως παράγοντας κινδύνου για την απόκτηση HIV, με 2 έως 3 φορές υψηλότερο κίνδυνο, επίσης λόγω πολλαπλών σεξουαλικών συντρόφων. Η βιολογική βάση της αυξημένης ευαισθησίας οφείλεται τόσο στην αυξημένη εξέλκωση όσο και στην αυξημένη φλεγμονή (με υψηλότερα CD4+ κύτταρα) που υπάρχει στο δέρμα και τον βλεννογόνο των μολυσμένων με HSV-2 ατόμων (Johnston & Corey, 2016).

4.2 Επιδημιολογία- μετάδοση

Τα τελευταία χρόνια, ο ιός HSV των γεννητικών οργάνων έχει γίνει μια αυξανόμενη κοινή σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη. Από τα τέλη της δεκαετίας του 1970, ο επιπολασμός οροθετικότητας HSV-2 έχει αυξηθεί κατά 30%, με αποτέλεσμα ένας από τους πέντε ενήλικες να μολύνεται (Cusini & Ghislanzoni, 2001). Η ηλικία και το φύλο αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι σχετίζονται με την προσβολή από το γεννητικό έρπητα HSV-2 (Gupta, Warrant & Wald, 2007; Weiss, 2004). Στην πραγματικότητα, ο επιπολασμός της λοίμωξης από HSV αυξάνεται με την ηλικία, φθάνοντας το μέγιστο των 40 ετών (Cusini & Ghislanzoni, 2001). Επίσης, ο αριθμός ερωτικών συντρόφων θεωρείται ως ο σοβαρότερος παράγοντας κινδύνου για αρχική λοίμωξη από τον ιό HSV-2 (Smith & Robinson, 2002), όπως και η εθνικότητα, η κοινωνική θέση, η χρήση κοκαΐνης, η έναρξη της σεξουαλικής ζωής σε μικρή ηλικία, η σεξουαλική συμπεριφορά και η βακτηριδιακή κολπίτιδα μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης της λοίμωξης πριν από την εγκυμοσύνη (Cherpes et al., 2003).

Ο επιπολασμός οροθετικότητας HSV κυμαίνεται από 17% έως 40%, 6% στο γενικό πληθυσμό και 14% στις εγκύους γυναίκες (Cusini et al., 2000). Οι ιοί του απλού έρπητα μεταδίδονται μέσω των επιθηλιακών βλεννογόνων κυττάρων καθώς και μέσω πληγών του δέρματος και στη συνέχεια μεταναστεύουν στους νευρικούς ιστούς, όπου επιμένουν σε λανθάνον στάδιο. Ο HSV 1 κυριαρχεί στις στοματοπροσωπικές βλάβες και βρίσκεται στα γάγγλια του τριδύμου, ενώ ο HSV 2 βρίσκεται συχνότερα στις βλάβες των γεννητικών οργάνων και στα οσφυϊκά γάγγλια (Gupta, Warrant & Wald, 2007). Οποιοσδήποτε από αυτούς τους ιούς

μπορεί να μολύνει οποιαδήποτε περιοχή του σώματος, με τα ποσοστά του HSV 1 να αυξάνονται επί του παρόντος στην περιοχή των γεννητικών οργάνων (Kriebs, 2008).

Η διαδικασία μόλυνσης από HSV του νεογνού ξεκινά με τη σύνδεση των ιρίων στις επιφάνειες των κυττάρων του ξενιστή, η οποία προκαλεί μια σειρά πολλαπλών βημάτων που οδηγούν στη διείσδυση του ιικού γονιδιώματος στον πυρήνα, απελευθέρωση ιικού DNA για αντιγραφή, συναρμολόγηση καψιδίου, συσκευασία DNA, περιτύλιξη μέσω διέλευσης μέσω του δικτύου trans-Golgi και καταστροφή κυττάρων ξενιστών (James & Kimberlin, 2015). Ο νεογνικός έρπητας προκαλείται από ενδομήτρια λοίμωξη που προκύπτει από διαπλακουντιακή μετάδοση ή αύξουσα λοίμωξη από τον τράχηλο και από μεταγεννητική λοίμωξη που προκαλείται από πηγές επαφής (Brown, 2004). Η καισαρική τομή μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης του HSV σε γυναίκες που αποβάλλουν τον HSV κατά τη στιγμή της γέννησης, ιδιαίτερα σε γυναίκες που είναι αρνητικές στο ειδικό αντίσωμα του HSV. Ο υψηλότερος κίνδυνος μετάδοσης είναι η απουσία προϋπάρχουσας ανοσίας του HSV είτε στον HSV 1 είτε στον HSV 2, όπως φαίνεται από την έλλειψη ανιχνεύσιμου αντισώματος HSV. Ο αναντιστοιχία του τύπου αντισώματος δεν παρέχει τον ίδιο βαθμό προστασίας έναντι της περιγεννητικής μετάδοσης του HSV με τα αντισώματα που αντιστοιχούν στον τύπο του HSV στις γεννητικές βλάβες. Η έλλειψη ιστορικού από τον ιό του έρπητα σε οποιονδήποτε από τους δύο συντρόφους δεν αποκλείει λοίμωξη που μπορεί να είναι ασυμπτωματική. Η μετάδοση του ιού μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια ασυμπτωματικής αποβολής (Gupta, Warren & Wald, 2007). Περίπου το 85% της περιγεννητικής μετάδοσης συμβαίνει κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας περιόδου, ενώ η μετάδοση του HSV από τη μητέρα στο έμβρυο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι λιγότερο συχνή.

Κάθετη μετάδοση ιογενούς λοίμωξης μπορεί να συμβεί κατά την ενδομήτρια περίοδο (5%), κατά την περιγεννητική περίοδο (85,9%) ή μεταγεννητικά (10%) (Panninti & Kimberlin, 2018; James & Kimberlin, 2015; Panninti & Kimberlin, 2014; Money & Steben, 2009). Ο επιπολασμός του HSV-1 ήταν υψηλότερος από τον HSV-2 τόσο στη μητρική όσο και στην εμβρυϊκή πλευρά του πλακούντα, αποδεικνύοντας πώς η διασταύρωση της διεπαφής μητέρας-εμβρύου είναι μια κοινή στρατηγική που χρησιμοποιείται από τον HSV-1, ενώ στην περίπτωση της λοίμωξης από HSV-2 η αιματογενής οδός είναι συχνότερη (Finger-Jardim et al., 2017).

4.3 Διάγνωση

Η νεογνική λοίμωξη HSV μπορεί να παρουσιάσει διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις, προγνωστικές τόσο της νοσηρότητας όσο και της θνησιμότητας: α) νόσο του δέρματος, των ματιών και του έρπητα του στόματος (SEM), χωρίς συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ)/σπλαχνικών οργάνων, που συνήθως παρουσιάζεται ως φυσαλιδώδες εξάνθημα που εμφανίζεται στις 10-12 ημέρες της ζωής, β) νόσος του ΚΝΣ, με (60–70%) ή χωρίς δερματική προσβολή, με κλινικές εκδηλώσεις εγκεφαλίτιδας, που ενδεχομένως ξεκινούν ανά πάσα στιγμή εντός του πρώτου μήνα ζωής, γ) διάχυτη νόσος, μια απειλητική για τη ζωή κατάσταση που περιλαμβάνει πολλαπλά όργανα, συμπεριλαμβανομένου του ΚΝΣ, των πνευμόνων, του ήπατος, των επινεφριδίων, του δέρματος, των ματιών ή/και του στόματος, με περίπου το 40% των βρεφών να μην αναπτύσσουν ποτέ φυσαλιδώδες εξάνθημα (Pinninti & Kimberlin, 2018; James & Kimberlin, 2015).

Οι δοκιμές που χρησιμοποιούνται για την επιβεβαίωση της παρουσίας λοίμωξης από HSV μπορούν να χωριστούν σε δύο βασικές ομάδες: (1) τεχνικές ανίχνευσης ιών και (2) τεχνικές ανίχνευσης αντισωμάτων. Οι κύριες τεχνικές δοκιμής ικού DNA είναι η ιική καλλιέργεια και η αντιγονικότητα HSV με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR). Οι τεχνικές ανίχνευσης αντισωμάτων περιλαμβάνουν τη χρήση τόσο εργαστηριακών όσο και σημειακών ορολογικών δοκιμασιών για την ανίχνευση της παρουσίας αντισωμάτων είτε στον HSV-1 είτε στον HSV-2. Με τις τεχνικές ανίχνευσης ιών, τα αρνητικά αποτελέσματα δεν αποκλείουν την παρουσία μόλυνσης (Straface et al., 2012).

Η ανίχνευση DNA HSV πραγματοποιείται επίσης συνήθως όταν υπάρχει υποψία λοίμωξης από HSV (James & Kimberlin, 2015). Τα επίπεδα DNA του HSV στο πλάσμα κατά τη στιγμή της διάγνωσης φαίνεται να συσχετίζονται με την κλινική ταξινόμηση της νεογνικής νόσου HSV, καθώς είναι υψηλότερα σε βρέφη που παρουσιάζουν διάχυτη λοίμωξη από HSV (James & Kimberlin, 2015; Melvin et al., 2015) αλλά απαιτείται περαιτέρω επικύρωση αυτών των ευρημάτων (Auriti et al., 2021). Η ορολογική διάγνωση του νεογνικού HSV δεν συνιστάται συνήθως για διαγνωστικούς σκοπούς (Pinninti & Kimberlin, 2018).

Μια θετική καλλιέργεια των γεννητικών οργάνων παρέχει πειστικές αποδείξεις της λοίμωξης HSV των γεννητικών οργάνων; Ωστόσο, ένα αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει την παρουσία λοίμωξης. Οι τεχνικές αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης περιλαμβάνουν την ενίσχυσης υγκεκριμένων αλληλουχιών DNA ή RNA πριν από την ανίχνευση και έτσι μπορούν

να ανιχνεύσουν ενδείξεις ιικού DNA σε χαμηλές συγκεντρώσεις. Σε μια πολύ μεγάλη μελέτη, τα αποτελέσματα της PCR είχαν τρεις έως πέντε φορές περισσότερες πιθανότητες να είναι θετικά από ό,τι οι καλλιέργειες. Οι καλλιέργειες ήταν πιο πιθανό να είναι θετικές σε αυξανόμενες συγκεντρώσεις του ιού. Η αντίδραση πολυμεράσης παρέχει αυξημένη ευαισθησία στην καλλιέργεια και μπορεί τελικά να αντικαταστήσει την καλλιέργεια ως πρότυπο φροντίδας για τη διάγνωση (Domeika et al., 2010).

4.4 Επιπλοκές

Ο πρωτοπαθής συμπτωματικός έρπης των γεννητικών οργάνων, που εμφανίζεται μετά από μια διασωλήνωση μιας περιόδου 2-20 ημερών, διαρκεί έως και 21 ημέρες (Gusini & Ghislazoni, 2001). Στις γυναίκες προκαλεί φλύκταινες και εξέλκωση των εξωτερικών γεννητικών οργάνων και του τραχήλου της μήτρας οδηγώντας σε αιδοιοκολπικό άλγος, δυσουρία, κολπικές εκκρίσεις και τοπική λεμφαδενοπάθεια. Παρατηρούνται επίσης φυσαλιδώδεις και ελκωτικές αλλοιώσεις του εσωτερικού μηρού (Straface et al., 2012). Τόσο στον άνδρα όσο και στη γυναίκα η πρωτογενής λοίμωξη μπορεί να περιπλέκεται από συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετό, κεφαλαλγία, μυαλγία και περιστασιακή μηνιγγίτιδα και αναυτονομική νευροπάθεια που οδηγεί σε κατακράτηση ούρων, κυρίως στις γυναίκες (Gottlieb, et al., 2002).

Η απόκτηση έρπητα των γεννητικών οργάνων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει συσχετιστεί με αυθόρμητη αποβολή, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, πρόωρο τοκετό και συγγενείς και νεογνικές λοιμώξεις από έρπητα (Ciavattini et al., 2007) και θνησιγένεια (Shi et al., 2018). Ο κίνδυνος νεογνικής λοίμωξης κυμαίνεται από 30% έως 50% για λοιμώξεις HSV που ξεκινούν στα τέλη της εγκυμοσύνης, ενώ η λοίμωξη πρώιμης εγκυμοσύνης ενέχει κίνδυνο περίπου 1%. Όταν η πρωτοπαθής λοίμωξη από HSV εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της όψιμης εγκυμοσύνης, δεν υπάρχει επαρκής χρόνος για την ανάπτυξη αντισωμάτων που χρειάζονται για την καταστολή της αντιγραφής του ιού πριν από τον τοκετό (Straface et al., 2012).

Η ενδομήτρια λοίμωξη από HSV έχει συσχετιστεί με εγκεφαλομαλακία, υδροκεφαλία, ασβεστοποιήσεις και μικροκεφαλία (Neuberger et al., 2018). Ο νεογνικός έρπης σχετίζεται με υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Τα νεογνά που έχουν μολυνθεί από HSV θα μπορούσαν να εμφανίσουν σημαντικά νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα (Silasi et al., 2015). Η νόσος στο

νεογνό μπορεί να εντοπιστεί στο δέρμα, τα μάτια και / ή το στόμα, ή να προσβάλει το τοπικό κεντρικό νευρικό σύστημα. Το αποτέλεσμα με τη χειρότερη πρόγνωση είναι όταν το νεογνό αναπτύσσει διάχυτη λοίμωξη με συμμετοχή πολλαπλών οργάνων. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος για νεογνική λοίμωξη είναι εάν η μητέρα αποκτήσει πρωτοπαθή HSV στο 3^ο μήνα της εγκυμοσύνης της και ιδιαίτερα εντός έξι εβδομάδων από τον τοκετό, όταν η αποβολή του ιού επιμένει πριν από τη μητρική ανάπτυξη προστατευτικών αντισωμάτων (Foley et al., 2014).

Συγκεντρωτικά, οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για τη μετάδοση του HSV σε νεογνά περιλαμβάνουν: α) Ορότυπο HSV (HSV1 > HSV2), β) τύπο μητρικής λοίμωξης (οι υποτροπιάζουσες βλάβες των γεννητικών οργάνων HSV σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο μετάδοσης σε εκτεθειμένα νεογνά από τις πρωτοπαθείς βλάβες των γεννητικών οργάνων HSV, γ) ορολογική κατάσταση της μητέρας, δ) τρόπος τοκετού (κολπική τομή > καισαρική τομή), ε) παρατεταμένη διάρκεια ρήξης των μεμβρανών, στ) διαταραγμένοι εμβρυϊκοί δερματικοί φραγμοί (σχετιζόμενοι με όργανα) (Panini & Kimberlin, 2018; James & Kimberlin, 2014).

Ο χρόνος της μητρικής λοίμωξης είναι θεμελιώδης για να καθοριστεί: α) ο κίνδυνος μετάδοσης της λοίμωξης HSV στο νεογνό είναι υψηλός (30-50%) όταν οι γυναίκες αποκτούν HSV των γεννητικών οργάνων κοντά στο χρόνο του τοκετού και χαμηλός (<1%), β) όταν οι γυναίκες έχουν προγεννητικό ιστορικό υποτροπιάζουσών λοιμώξεων HSV και γ) όταν αποκτούν HSV των γεννητικών οργάνων κατά το πρώτο μισό της εγκυμοσύνης) (

4.5 Θεραπεία – πρόληψη

Καθώς το 70% των περιπτώσεων νεογνικού έρπητα αποκτάται από γυναίκες που αποβάλλουν τον ιό ασυμπτωματικά, η εστίαση έχει στραφεί σε θεραπευτικές προσεγγίσεις για τη μείωση της αποβολής του ιού. Ωστόσο, μέχρι σήμερα, οι παρεμβάσεις για τη μείωση της νεογνικής μετάδοσης HSV παραμένουν μια πρόκληση (Panninti & Kimberlin, 2018; Panninti & Kimberlin, 2014). Μια γυναίκα που έχει έναν σύντροφο θετικό σε HSV, αλλά δεν έχει αποκτήσει η ίδια τη λοίμωξη μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο απόκτησης της λοίμωξης με τη χρήση προφυλακτικών, απέχοντας από τη σεξουαλική επαφή ή ασκώντας αποχή από σεξουαλικές σχέσεις, εάν υπάρχουν βλάβες.

Η πρόληψη του νεογνικού έρπητα εξαρτάται από την πρόληψη των μητρικών λοιμώξεων κοντά στον τοκετό και από την πρόληψη της έκθεσης του νεογέννητου σε ενεργές μητρικές βλάβες. Δεδομένου του υψηλότερου κινδύνου σοβαρής νεογνικής λοίμωξης στα νεογνά από γυναίκες που αποκτούν λοίμωξη των γεννητικών οργάνων κατά το τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, αυτές οι γυναίκες πρέπει να αντιμετωπίζονται τόσο από μαιευτήρες όσο και από λοιμωξιολόγους. Το ιστορικό του έρπητα των γεννητικών οργάνων θα πρέπει να διερευνάται σε όλες τις έγκυες γυναίκες και κατά την έναρξη του τοκετού, όλες οι γυναίκες θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά για βλάβες HSV 1-2 (Auriti et al., 2021).

Ο καισαρικός τοκετός, που συνιστάται όταν υπάρχουν αλλοιώσεις των γεννητικών οργάνων ή προδρομικά συμπτώματα κατά τη στιγμή του τοκετού, ελαχιστοποιεί τη νεογνική έκθεση στον ιό και συνεπώς μειώνει τη μετάδοση του HSV, αλλά δεν τον αποτρέπει εντελώς (Panninti & Kimberlin, 2018; Panninti & Kimberlin, 2014). Η αντιική κατασταλτική θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με υποτροπιάζοντα έρπητα των γεννητικών οργάνων στις 36 εβδομάδες κύησης φαίνεται να σχετίζεται με μειωμένη εμφάνιση γεννητικών βλαβών κατά τη στιγμή του τοκετού και χαμηλότερη ανίχνευση HSV με καλλιέργεια/PCR. Το συνιστώμενο σχήμα θεραπείας σε έγκυες γυναίκες με υποτροπιάζοντα έρπητα των γεννητικών οργάνων είναι το Acyclovir 400 mg από του στόματος τρεις φορές την ημέρα ή το Valacyclovir 500 mg από του στόματος δύο φορές την ημέρα, ξεκινώντας στις 36 εβδομάδες κύησης. Ωστόσο, μια τέτοια παρέμβαση μειώνει αλλά δεν αποτρέπει πλήρως τη μετάδοση του ιού στο νεογνό (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2007).

Μέχρι σήμερα, κανένα εμβόλιο δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό για την πρόληψη ακόμη της απόκτησης HSV-1/HSV-2 (Panninti & Kimberlin, 2018; Panninti & Kimberlin, 2014). Στρατηγικές που στοχεύουν στην πρόληψη της απόκτησης HSV από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όπως ο έλεγχος όλων των γυναικών στις 24-28 εβδομάδες κύησης με δοκιμασία με βάση την ανοσοσφαιρίνη G και ο έλεγχος όλων των ζευγαριών για ορολογία HSV στις 14-18 εβδομάδες κύησης, έχουν αξιολογηθεί τα τελευταία χρόνια, αλλά εξακολουθούν να μην έχουν τελική επικύρωση (Panninti & Kimberlin, 2018; Panninti & Kimberlin, 2014; Corey & Wald, 2009).

5 Ιός του έρπητα 6

5.1 Χαρακτηριστικά

Ο ιός του ανθρώπινου έρπητα 6 (HHV-6) είναι ένας δίκλωνος ιός DNA που ανήκει στην υποοικογένεια Betaherpesvirinae της οικογένειας Herpesviridae, με δύο ξεχωριστές παραλλαγές: HHV-6A και HHV-6B. Κατ' αναλογία με άλλους ερπητοϊούς, ο HHV-6 μπορεί να δημιουργήσει λανθάνοντα χρόνο στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και είναι ικανός να επανενεργοποιηθεί μετά την πρώτη μόλυνση. Τόσο ο HHV-6A όσο και ο HHV-6B αναπαράγονται στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (ειδικά στα CD4+ T κύτταρα), αλλά η είσοδος του ιού βασίζεται σε διαφορετικούς υποδοχείς: η διαφοροποίηση του ανθρώπινου συμπλέγματος 46 (CD46) είναι ο κύριος υποδοχέας για τον ιό HHV-6A, ενώ ο HHV-6B χρησιμοποιεί διαφοροποίηση συμπλέγματος 134 (CD134) (Agut, Bonnafous & Gautheret-Dejean, 2015).

Ο HHV-6 ενσωματώνεται στο ανθρώπινο γονιδίωμα (χρωμοσωμικά ενσωματωμένο HHV-6, ciHHV-6) σε συγκεκριμένες θέσεις, μέσω ομόλογου ανασυνδυασμού μεταξύ τελομερών περιοχών ανθρώπινων χρωμοσωμάτων και αλληλουχιών HHV-6 (Morissette & Flamand, 2010; Ward, 2005). Το ειδικό γονιδιακό προϊόν U94 του HHV-6 θα μπορούσε επίσης να ευνοήσει την ενσωμάτωση (Morissette & Flamand, 2010).

Ο HHV-6A μερικές φορές απομονώνεται από ανοσοκατασταλμένους ασθενείς (Ward, 2005), ενώ οι λοιμώξεις HHV-6B είναι πιο συχνές στην πρώιμη παιδική ηλικία και συνήθως εμφανίζονται χωρίς κλινική σοβαρότητα. Επιπλέον, ο HHV-6 προκαλεί pityriasis rosea, μια αυτοπεριοριζόμενη εξανθηματώδη νόσο που κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να σχετίζεται με πολλά αρνητικά αποτελέσματα, όταν η λοίμωξη εμφανίζεται πριν από τις 15 εβδομάδες κύησης και το ιικό φορτίο του αίματος είναι υψηλότερο από 585 αντίγραφα/ml (Drago et al., 2018). Τα κλινικά χαρακτηριστικά στα παιδιά ποικίλλουν από τυπικό exanthem subitum (επίσης γνωστή ως 6η νόσος), έως επιληπτικές κρίσεις afebrile, πολύμορφη νεογνική κνίδωση και μηνιγγίτιδα (Kim, Reichman & Hooven, 2020; Borghesi et al., 2013). Τα περισσότερα βρέφη αποκτούν HHV-6 από το σάλιο των ασυμπτωματικών επαφών (Hall et al., 2004).

5.2 Επιδημιολογία -μετάδοση

Οι συγγενείς λοιμώξεις HHV-6 εμφανίζονται σε περίπου 1% των νεογνών μέσω δύο μεθόδων: στο 86% των περιπτώσεων ο ιός ενσωματώνεται στα μητρικά ή πατρικά χρωμοσώματα και μεταδίδεται μέσω της βλαστικής γραμμής. στο υπόλοιπο 14% των περιπτώσεων η μετάδοση γίνεται μέσω της διαπλακουντιακής οδού (Hall et al., 2010). Επιπλέον, η ολοκλήρωση μπορεί να συμβεί σε σωματικά κύτταρα ή βλαστικά κύτταρα. Τα πρώτα δεν μεταδίδουν τον ιό μέσω της βλαστικής σειράς, ενώ τα τελευταία οδηγούν στους μισούς γαμέτες και φέρουν ciHHV-6 (Kaufner & Flamand, 2014).

5.3 Διάγνωση

Η συγγενής λοίμωξη ορίζεται συνήθως ως HHV-6 TO DNA ανιχνεύεται με PCR σε δείγματα αίματος εντός 72 ωρών από τη γέννηση (Ward, 2005). Οι υπερπλασματικά επίκτητες λοιμώξεις είναι εκείνες με DNA HHV-6 που βρίσκονται σε δείγματα ομφαλοπλακουντιακού αίματος αλλά με χαμηλότερα ιικά φορτία (≤ 1 γονιδιωματικό ισοδύναμο αντίγραφο (gec) ανά 10^4 έως 10^5 λευκοκύτταρα, ή < 1 gec/μg HHV-6 DNA) από ό, τι σε χρωμοσωμικά ενσωματωμένες λοιμώξεις (≥ 1 gec ανά λευκοκύτταρο ή $\geq 1-2 \times 10^5$ gec/μg DNA) (Hall et al., 2010).

Μια άλλη μέθοδος για τη διάκριση των χρωμοσωμικά ολοκληρωμένων και των υπερκαλαντιακών λοιμώξεων είναι η εξέταση δειγμάτων τριχοθυλακίων για την παρουσία DNA HHV-6: όταν η συγγενής λοίμωξη οφείλεται στο ciHHV-6, το DNA HHV-6 ανιχνεύεται σε τριχοθυλάκια τόσο στο βρέφος όσο και σε τουλάχιστον έναν γονέα (Hall et al., 2010).

Τα βρέφη που αναφέρθηκαν από τον Hall et al. (2010) ήταν όλα ασυμπτωματικά: το ένα τρίτο των συγγενών λοιμώξεων οφείλονταν σε HHV6-A, ενώ σε όλες τις μεταγεννητικές λοιμώξεις ανιχνεύθηκε HHV-6B. Η αυξανόμενη χρήση πάνελ ανίχνευσης παθογόνων με βάση την PCR στα νεογνά μπορεί να οδηγήσει σε πιο συχνές διαγνώσεις του HHV-6 και η ερμηνεία αυτού του ευρήματος θα μπορούσε να είναι δύσκολο να ερμηνευτεί (Dantuluri et al., 2020).

5.4 Επιπλοκές

Οι υποθετικές κυτταρικές συνέπειες που σχετίζονται με τον ciHHV-6 περιλαμβάνουν μη μεταγραφική ιικού γονιδίου, ιική γονιδιακή έκφραση και αντιγραφή, ανωμαλίες τελομερών και διαταραγμένη σταθερότητα των χρωμοσωμάτων, ενεργοποίηση της κυτταρικής γονιδιακής έκφρασης μετά την ολοκλήρωση, αποβολή ιστών ή κυττάρων που εκφράζουν αντιγόνα HHV-6 με ανοσολογικούς αμυντικούς μηχανισμούς (Morissette & Flamand, 2010).

Η έκθεση σε ιογενή λοίμωξη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει συσχετιστεί με πρόωρο τοκετό και απώλεια εμβρύου, καθώς η παρουσία DNA HHV-6 ανιχνεύθηκε τόσο στον πλακούντα των αποβολών γυναικών όσο και στους ιστούς των αποβληθέντων εμβρύων (Rebora et al., 2020). Όπως αναφέρουν οι Bortolotti et al. (2020), το DNA HHV-6A μπορεί να προκαλέσει αλλοιώσεις στα κύτταρα του ενδομητρίου και να επηρεάσει την εισβολή της τροφοβλάστης και τη σωστή εμφύτευση. Επίσης, κληρονομική ciHHV-6 έχει επιβεβαιωθεί ως παράγοντας κινδύνου για αυθόρμητη αποβολή (Miura et al., 2020). Επιπλέον, η εμμονή της ιικής δραστηριότητας σε έναν αναπτυσσόμενο εγκέφαλο θα μπορούσε να οδηγήσει σε κακά νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα, όπως στη συγγενή λοίμωξη από CMV και, ως εκ τούτου, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διευκρινιστεί αυτή η συσχέτιση (Auriti et al., 2021; Morissette & Flamand, 2010).

5.5 Θεραπεία -πρόληψη

Τα μητρικά επίκτητα αντισώματα HHV-6 βρίσκονται συνήθως στα νεογνά, αντανακλώντας τον υψηλό επιπολασμό στους ενήλικες (Ward, 2005), με προστατευτική επίδραση στο ανώριμο ακόμα ανοσοποιητικό τους σύστημα. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει διαθέσιμο εμβόλιο για την πρόληψη της απόκτησης του HHV-6 (Auriti et al., 2021). Η ενδοφλέβια γκανσικλοβίρη είναι εφικτή για τη μείωση του ιικού φορτίου, αλλά η θεραπεία για τον HHV-6 είναι κατάλληλη μόνο σε ασθενείς που είτε είναι ανοσοκατεσταλμένοι, έχουν υψηλό ιικό φορτίο (χωρίς ciHHV-6), είτε παρουσιάζουν σοβαρή νόσο (Dantuluri et al., 2020).

6 Ιός ανεμοβλογιάς (VZV) – έρπης ζωστήρα

6.1 Χαρακτηριστικά του ιού

Ο ιός ανεμοβλογιάς-ζωστήρα -VZV είναι ένας ιός DNA που ανήκει στην τάξη των ερπητοϊών, της οικογένειας Herpesviridae, της υποοικογένειας Alphaherpesvirinae, των γενών Varicellovirus (Quinlivan & Breuer, 2006). Είναι γνωστός ως ιός του ανθρώπινου έρπητα 3, είναι ένας αποκλειστικά ανθρώπινος νευροτροπικός ιός (Auriti, 2021). Από τους επτά γνωστούς γονότυπους (E1, E2, J, M1, M2, M3, M4), πέντε είναι φυλογενετικά κυκλοφορούντες ομάδες και δύο (M1 και M2) είναι πιθανώς ανασυνδυασμένοι των E1 και J (Schmid & Jumaan, 2010).

Είναι πανταχού παρών και προκαλεί οξεία λοίμωξη στα παιδιά, ειδικά σε εκείνα ηλικίας κάτω των έξι ετών. Καθώς το 90% των ενηλίκων είχαν ανεμοβλογιά στην παιδική ηλικία, είναι ασυνήθιστο να συναντήσουμε μια μολυσμένη έγκυο γυναίκα, αλλά, εάν εμφανιστεί η ασθένεια, μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο ή το νεογέννητο (De Pascale & Clerici, 2016).

Η περίοδος επώασης είναι συνήθως 14-16 ημέρες (εύρος 10-21 ημέρες), αλλά μπορεί να είναι έως 28 ημέρες σε άτομα που λαμβάνουν θεραπεία με ανοσοσφαιρίνες και ακόμη μεγαλύτερη σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα (Center for Disease Control and Prevention (CDC) Varicella, 2015; Shrim et al., 2012; Gabutti, 2007). Η πρωτοπαθής ιαιμία εμφανίζεται 4-6 ημέρες μετά τη μόλυνση, με διάδοση και αντιγραφή σε άλλα όργανα (ήπαρ, σπλήνα, τα αισθητήρια γάγγλια). Η δευτεροπαθής ιαιμία εμφανίζεται μετά από περίπου 14 ημέρες (εύρος 10-21 ημέρες) και εκφράζεται με τη μορφή δερματικής λοίμωξης και χαρακτηριστικού εξανθήματος. Οι κηλίδες προχωρούν γρήγορα σε παλμούς και κυστίδια, και στη συνέχεια σε ψώρα. Οι βλάβες εμφανίζονται σε διάφορα στάδια ανάπτυξης ταυτόχρονα και έχουν κεντρική κατανομή, κυρίως στον κορμό και το πρόσωπο, και λιγότερο στα άκρα (Center for Disease Control and Prevention (CDC) Varicella, 2015). Τα κυστίδια περιέχουν πολλούς ιούς και επομένως μπορεί να είναι η πιο σημαντική οδός μετάδοσης. Οι ασθενείς είναι συνήθως μολυσματικοί από δύο ημέρες πριν από το εξάνθημα μέχρι το σχηματισμό ψώρας γενικά πέντε ημέρες μετά (Tan & Koren, 2006).

Η νόσος είναι σπάνια σε ανοσοεπαρκείς παιδιά και ενήλικες, αλλά οι επιπλοκές είναι 25-40 φορές συχνότερες από ό,τι στα βρέφη, πιθανώς λόγω της χαμηλότερης κυτταρικής ανοσολογικής απόκρισης από τα παιδιά (Center for Disease Control and Prevention (CDC) Varicella, 2015). Μελέτες εγκύων γυναικών στην Ισπανία και τη Γαλλία διαπίστωσαν ότι το 96,1% και το 98,8% αντίστοιχα είχαν ανοσία στην ανεμοβλογιά (Plans et al., 2007; Saadatian-Elahi et al., 2007). Για το λόγο αυτό, αν και η επαφή με την ανεμοβλογιά είναι συχνή στην εγκυμοσύνη, ειδικά σε γυναίκες με μικρά παιδιά, η πρωτοπαθής λοίμωξη από VZV κατά την εγκυμοσύνη δεν είναι συχνή. Εκτιμάται ότι κολλάνε 3 σε κάθε 1.000 έγκυες γυναίκες. Οι γυναίκες από τροπικές και υποτροπικές περιοχές είναι πιο πιθανό να είναι οροαρνητικές για την VZV IgG και επομένως είναι πιο ευαίσθητες στην ανάπτυξη ανεμοβλογιάς κατά την εγκυμοσύνη.

Μετά την πρωτογενή λοίμωξη, ο ιός παραμένει αδρανής στα γάγγλια της ρίζας του αισθητικού νεύρου, αλλά μπορεί να επανενεργοποιηθεί για να προκαλέσει φυσαλιδώδες ερυθματώδες δερματικό εξάνθημα σε μια δερματοσωμική κατανομή γνωστή ως έρπης ζωστήρας, ονομάζεται επίσης «ζωστήρας» ή «έρπητας ζωστήρας». Ο κίνδυνος μόλυνσης από ένα ανοσοεπαρκές άτομο με έρπητα ζωστήρα σε μη εκτεθειμένες θέσεις (π.χ. θωρακοσφυϊκό) είναι απομακρυσμένος αλλά μπορεί να εμφανιστεί (Breuer, 2008). Ωστόσο, ο διάχυτος ζωστήρας ή ο εκτεθειμένος ζωστήρας (π.χ. οφθαλμικός) σε οποιοδήποτε άτομο ή ο εντοπισμένος ζωστήρας σε έναν ανοσοκατασταλαμένο ασθενή θα πρέπει να θεωρείται μολυσματικός, καθώς η αποβολή του ιού μπορεί να είναι μεγαλύτερη (Public Health England, 2012).

Ο έρπης ζωστήρας προκαλείται από την επανενεργοποίηση του ιού χρόνια μετά την πρώτη μόλυνση, κατά την οποία ο ιός μεταναστεύει στα γάγγλια του αισθητικού νεύρου της ραχιαίας ρίζας και δημιουργεί λανθάνουσα λοίμωξη στα νευρωνικά κύτταρα (Gilden et al., 2000). Η επανενεργοποίησή του χρόνια ή δεκαετίες αργότερα προκαλεί την επανεμφάνιση της λυτικής λοίμωξης σε ποσοστό έως και 15%-30% του πληθυσμού. Ο ιός εξαπλώνεται μονομερώς κατά μήκος των δερματοσωμάτων και παράγει κυστίδια που περιορίζονται σε ένα μόνο δερματίδιο του δέρματος, προκαλώντας ένα ιδιαίτερα επώδυνο εξάνθημα (Katz et al., 2004). Η μεθερπητική νευραλγία διαρκεί συνήθως 2-3 εβδομάδες αλλά, σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να διαρκέσει μήνες ή και χρόνια μετά την εξαφάνιση του εξανθήματος (Dorkin & Johnson, 2006).

Η επανενεργοποίηση προκαλείται από μείωση της κυτταρικής ανοσίας (CMI) (ιδιαίτερα σε συγκεκριμένα T λεμφοκύτταρα) ή ανοσοκαταστολή λόγω ασθενειών, μεταμοσχεύσεων ή

ιατρικών θεραπειών (Gnann & Whitley, 2002), αν και άλλοι πιθανοί προδιαθεσικοί παράγοντες μπορούν να θεωρηθούν όπως το φύλο, η εποχικότητα, η φυλή, το στρες, η έκθεση σε ανοσοτοξικές ουσίες, το τραύμα και η γενετική ευαισθησία (Hambleton & Gershon, 2005).

6.2 Επιδημιολογία – μετάδοση

Ο ιός είναι εξαιρετικά μεταδοτικός και μεταδίδεται με τον αέρα, (εισπνοή του ιού από εκκρίσεις της αναπνευστικής οδού ή φυσαλιδώδες υγρό), τους φομίτες (π.χ. κύτταρα του δέρματος, τα μαλλιά, τα ρούχα και τη στρωμνή) ή την άμεση επαφή (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2015; Gnann & Whitley, 2002). Είναι μια πανταχού παρούσα ασθένεια: Σε χώρες με εύκρατο κλίμα όπως η Βόρεια Αμερική, καθώς και οι ευρωπαϊκές χώρες, περισσότερο από το 90% του πληθυσμού προσβάλλονται από τη μόλυνση πριν από την ηλικία των 15 ετών (Bonanni et al., 2009). Επηρεάζει κυρίως παιδιά με ιδιαίτερα χειμερινή/ανοιξιάτικη εποχικότητα: Εκτιμάται ότι το 52%-78% όλων των αναφερόμενων περιπτώσεων ανεμοβλογιάς εμφανίζονται σε παιδιά ηλικίας < 6 ετών και το 89%-96% των περιπτώσεων σε παιδιά ηλικίας < 14 ετών. μόνο το 5%-7% των περιπτώσεων εμφανίζονται σε ενήλικες (Center for Disease Control and Prevention (CDC) Varicella. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 2015).

Η επίπτωση του πληθυσμού είναι περίπου 1.300-1.600 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους ετησίως, αλλά ποικίλλει ανάλογα με τη γεωγραφική θέση: Είναι 300-1291 περιπτώσεις ανά 100.000 στη Δυτική Ευρώπη, 164-1240 περιπτώσεις ανά 100.000 στη Νότια Ευρώπη, 350 περιπτώσεις ανά 10.000 στην Ανατολική Ευρώπη και 1.500-1.600 περιπτώσεις ανά 100.000 στις Ηνωμένες Πολιτείες (εποχή πριν από το εμβόλιο). Το αναφερόμενο ποσοστό θνησιμότητας είναι 0,04-0,06 ανά 100.000 κατοίκους και 2-4 ανά 100.000 περιπτώσεις ανεμοβλογιάς, συμπεριλαμβανομένου του 35% των περιπτώσεων ενηλίκων

Η επιδημιολογία είναι διαφορετική στις τροπικές χώρες, όπου δεν υπάρχει έντονη εποχικότητα. Η λοίμωξη αποκτάται στην παιδική ηλικία λιγότερο από ό, τι στις εύκρατες χώρες, με μόνο το 25%-85% των ατόμων να προσβάλλονται από πρωτογενή λοίμωξη πριν από την ηλικία των 15 ετών. Διάφορες υποθέσεις έχουν υποτεθεί για να εξηγήσουν αυτή τη διαφορά, συμπεριλαμβανομένης της αδρανοποίησης του ιού λόγω υψηλών θερμοκρασιών περιβάλλοντος, φυλής, παρεμβολών από άλλους πιο διαδεδομένους ιούς και έλλειψης έκθεσης

λόγω των αγροτικών συνθηκών διαβίωσης στις τροπικές περιοχές, όπου το VZV δεν κυκλοφορεί πολύ. Η προχωρημένη ηλικία μόλυνσης και η σοβαρότητα της νόσου των ενηλίκων μπορεί να ευθύνονται για την αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα λόγω ανεμευλογιάς και επιπλοκών σε αυτές τις περιοχές (Poulsen et al., 2005).

Ωστόσο, η επιδημιολογία στις βιομηχανικές χώρες αλλάζει λόγω της αύξησης της μετανάστευσης και/ή της μεγαλύτερης εμβολιαστικής κάλυψης στο βαθμό που η επίπτωση της μόλυνσης έχει μειωθεί κατά 57%-95% σε όλες τις ηλικιακές ομάδες στα μέρη όπου ο εμβολιασμός είναι ευρέως διαδεδομένος (Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Decline in annual incidence of varicella--selected states, 2003).

Όσον αφορά τον έρπητα ζωστήρα, η αναφερόμενη ετήσια επίπτωση είναι 120-480 ανά 100.000 κατοίκους (όλες οι ηλικίες) και 720-1.180 ανά 100.000/έτος σε άτομα ηλικίας > 60 ετών (Skull & Wang, 2001).

Καθώς η ανεμοβλογιά είναι μια ευρέως διαδεδομένη ασθένεια, ειδικά μεταξύ των παιδιών, ο παγκόσμιος κίνδυνος έκθεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει υπολογιστεί ότι είναι 12%-24% (Troughton et al., 2009). Όμως, καθώς οι περισσότεροι ενήλικες στις εύκρατες χώρες προστατεύονται ήδη, η πιθανότητα εμφάνισης ανεμοβλογιάς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μεταξύ των ευπαθών γυναικών είναι πολύ χαμηλότερη και η εκτιμώμενη συχνότητα εμφάνισης ανεμοβλογιάς είναι 0,1-3 ανά 1.000 εγκυμοσύνες (McKendrick et al., 2007).

Η συχνότητα εμφάνισης πνευμονίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν φαίνεται να είναι υψηλότερη από ό, τι σε μη έγκυες ενήλικες, αλλά είναι πιο σοβαρή σε έγκυες από ό, τι σε μη έγκυες γυναίκες, ειδικά εάν εμφανίζεται στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Η πνευμονία μπορεί να εμφανιστεί στο 5%-20% των εγκύων και οδηγεί σε θάνατο στο 20%-45% των περιπτώσεων αν δεν ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία, αλλά με κατάλληλη θεραπεία και καλύτερη διαχείριση της αναπνοής, το ποσοστό θνησιμότητας πέφτει στο 0%-14% (Gardella & Brown, 2007). Έχει αναφερθεί ότι το ποσοστό θνησιμότητας κατά τον πρώτο μήνα της ζωής είναι 30%, αλλά τα βρέφη που επιβιώνουν αυτή την περίοδο μπορούν να έχουν καλή μακροπρόθεσμη έκβαση, παρόλο που υπάρχει 15% κίνδυνος ανάπτυξης έρπητα ζωστήρα μεταξύ του τέταρτου και του σαράντα πρώτου μήνα ζωής (Mandelbrot, 2012; Lamont et al., 2011; Sauerbrei, 2010; Schulze & Dietzsch, 2000).

Το CVS πιθανότατα οφείλεται σε επανενεργοποίηση τύπου έρπητα ζωστήρα στη μήτρα και όχι στην αρχική ανεμοβλογιά, και αυτή η άποψη υποστηρίζεται από το γεγονός ότι οι

δερματικές βλάβες έχουν δερματοσωμική κατανομή παρόμοια με αυτή του έρπητα ζωστήρα. Το σύντομο χρονικό διάστημα μεταξύ της πρωτογενούς λοίμωξης και της επανενεργοποίησης μπορεί να οφείλεται σε μια ανώριμη ανοσοαπόκριση ειδικά για τα κύτταρα του VZV στο έμβρυο. Καθώς το 65%-85% των βρεφών που γεννιούνται με CVS είναι γυναίκες, έχει υποτεθεί ότι υπάρχει υψηλότερο ποσοστό εμβρυϊκού θανάτου μεταξύ των ανδρών (Sauerbrei & Wutzler, 2000).

Στην περίπτωση των μητέρων που προσβάλλονται από ανεμοβλογιά τις τέσσερις εβδομάδες πριν από τη γέννηση, υπάρχει 50% πιθανότητα μόλυνσης στα νεογνά, το 20%-30% των οποίων θα αναπτύξει πραγματικά τη νόσο. Εάν η μητρική ανεμευλογία εμφανιστεί 20-7 d πριν από τη γέννηση, η ανεμοβλογιά στο νεογέννητο, εάν αναπτυχθεί, έχει γενικά καλοήγη και μη θανατηφόρα πορεία επειδή τα νεογέννητα βρέφη έχουν τα αντισώματα της μητέρας τους και ο κίνδυνος επιπλοκών είναι χαμηλός (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Chickenpox in Pregnancy: Green-top Guideline, 2015).

Στην περίπτωση της μητρικής ανεμοβλογιάς μεταξύ επτά ημερών πριν και επτά ημερών μετά τον τοκετό, τα 2/3 των βρεφών μολύνονται και το 50% έχουν σοβαρά συμπτώματα επειδή δεν έχουν μητρικά αντισώματα και η κυτταρική τους απόκριση δεν είναι επαρκώς ώριμη. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, η πιο επικίνδυνη κατάσταση είναι όταν η μητρική ανεμοβλογιά εμφανίζεται μεταξύ πέντε ημερών πριν και δύο ημερών μετά τον τοκετό, επειδή, ελλείψει επαρκούς θεραπείας, το ποσοστό νεογνικής θνησιμότητας μπορεί να φτάσει το 20%-30% και, ακόμη και με τη θεραπεία, μπορεί να εξακολουθεί να είναι 7% (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Chickenpox in Pregnancy: Green-top Guideline, 2015).

Έτσι λοιπόν, εάν το νεογέννητο έχει παθητικά αποκτήσει μητρικά αντισώματα, η μεταγεννητική ανεμοβλογιά που προσβάλλεται από τη μητέρα ή από άλλα άτομα εκτός της μητέρας είναι σπάνια και πιο καλοήγη. Ωστόσο, εάν το μωρό είναι πρόωρο (< 28 wk ή < 1000 g), εξακολουθεί να διατρέχει υψηλό κίνδυνο κατά τις πρώτες έξι εβδομάδες της ζωής του λόγω της μη απόκτησης μητρικών αντισωμάτων ως αποτέλεσμα της μειωμένης περιόδου κύησης [131,192,199]. Συνεπώς, στην περίπτωση προγραμματισμένου τοκετού, καλό είναι να αποφεύγεται ο τοκετός κατά τη διάρκεια των 5-7 ημερών μετά την εμφάνιση του εξανθήματος, ώστε να είναι δυνατή η παθητική μετάδοση αντισωμάτων (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Chickenpox in Pregnancy: Green-top Guideline, 2015).

6.3 Διάγνωση

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 (Θανασάς et al., 2010).

Όταν μια έγκυος γυναίκα έχει ύποπτη επαφή με ανεμοβλογιά, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί ορολογική δοκιμασία για να ελεγχθεί η ανοσολογική της κατάσταση έναντι της ανεμοβλογιάς. Σε περίπτωση οροαρνητικότητας, η πρόληψη πρέπει να γίνεται με τη χρήση ειδικών ανοσοσφαιρινών. Αντίθετα, η κλινική ανεμοβλογιά δεν απαιτεί ιολογική επιβεβαίωση αλλά απαιτεί άμεση θεραπεία με ανοσοσφαιρίνες. Πρόσφατα προτάθηκε η βαλακυκλοβίρη για τη θεραπεία της ανεμοβλογιάς σε έγκυες γυναίκες (Gaymard et al., 2018). Εάν υπάρχει υποψία CVS, μπορεί να πραγματοποιηθεί επεμβατικός έλεγχος όπως αμνιοπαρακέντηση ή χορδοκέντηση για την επιβεβαίωση της εμβρυϊκής λοίμωξης με την ανίχνευση VZV DNA.

Σε αντίθεση με άλλες ιογενείς ασθένειες, το VZV IgM είναι δύσκολο να ανιχνευθεί στο εμβρυϊκό αίμα και δεν ελέγχεται τακτικά. Ωστόσο, η επίδειξη του DNA VZV στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα δεν είναι συνώνυμη του CVS. Στην πραγματικότητα, τα εκ γενετής μολυσμένα έμβρυα χωρίς ανατομικές ανωμαλίες έχουν καλή πρόγνωση και καμία νευρολογική βλάβη. Ως εκ τούτου, η διαγνωστική μέθοδος επιλογής για τη διάγνωση του CVS παραμένει το εμβρυϊκό υπερηχογράφημα, το οποίο μπορεί να ανιχνεύσει εάν υπάρχουν κάποιες ανωμαλίες που σχετίζονται με το CVS (Mattson et al., 2003).

Όταν γεννιέται ένα νεογνό με CVS, είναι σημαντικό να προσδιοριστεί εάν η ασθένεια είναι ενεργή. Εάν το μωρό έχει δερματικές αλλοιώσεις και θετικό μοριακό ή IgM ορολογικό έλεγχο για VZV, τότε θα πρέπει να απομονωθεί για να αποφευχθεί η εξάπλωση του ιού. Τα νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρες στις οποίες η ανεμοβλογιά αναπτύχθηκε 2 ημέρες πριν έως 5 ημέρες μετά τον τοκετό θα πρέπει πάντα να απομονώνονται επειδή δυνητικά μολύνθηκαν (Auriti, 2021).

Τέλος, ένα μικροβιολογικό εργαστήριο μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση και τη διαχείριση της λοίμωξης μητέρας-παιδιού σε τέσσερις κύριες χρονικές στιγμές (De Pascale & Clerici, 2016):

- (1) όταν μια έγκυος γυναίκα έχει εκτεθεί σε ανεμοβλογιά ή έρπητα ζωστήρα, μια άμεση αναζήτηση ειδικών αντισωμάτων μπορεί να καθορίσει εάν είναι ευαίσθητη ή προστατευμένη από λοίμωξη
- (2) όταν μια έγκυος γυναίκα αναπτύσσει κλινικά συμπτώματα συμβατά με ανεμοβλογιά, η διάγνωση είναι συνήθως κλινική, αλλά ένα εργαστήριο μπορεί να είναι ζωτικής σημασίας εάν τα συμπτώματα είναι αμφίβολα ή άλλως ασαφή (άτυπα πρότυπα σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα, ασθενείς με ανεμοβλογιά μετά τον εμβολιασμό ή άτομα που έχουν λάβει ανοσοσφαιρίνες) ή εάν υπάρχει ανάγκη για διαφορική διάγνωση μεταξύ της ανεμοβλογιά και άλλων τύπων δερματοπάθειες με σχηματισμό κυστιδίων·
- (3) όταν απαιτείται προγεννητική διάγνωση λοίμωξης της μήτρας για την ανίχνευση περιπτώσεων συνδρόμου συγγενούς ανεμοβλογιά μετά την εμφάνιση ανεμοβλογιά στη μητέρα· και
- (4) όταν γεννιέται το μωρό και είναι απαραίτητο να επιβεβαιωθεί η διάγνωση της ανεμοβλογιά (και των επιπλοκών της), να γίνει διαφορική διάγνωση μεταξύ της ανεμοβλογιά και άλλων ασθενειών με παρόμοια συμπτώματα ή να επιβεβαιωθεί μια αιτιώδης σχέση μεταξύ της μητρικής ανεμοβλογιά και των δυσπλασιών σε ένα νεογέννητο.

6.4 Επιπλοκές

Κάθετη μετάδοση ιογενούς λοίμωξης μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο κίνδυνος εμφάνισης ανεμευλογιάς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι χαμηλός, επειδή οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία έχουν υψηλή κατάσταση οροεπιπολασμού. Μια έρευνα που διεξήχθη στις ΗΠΑ έδειξε ότι μόνο το 5% των ενηλίκων ηλικίας 20-29 ετών ήταν επιρρεπείς σε ανεμευλογιά και μόνο το 1,1% των ατόμων ηλικίας 30-39 ετών ήταν ακόμα ευαίσθητοι (Arvin & Gildea, 2013).

Η λοίμωξη της μητέρας σχετίζεται με τη γέννηση και αργότερα με τον πρόωρο τοκετό. Ωστόσο, ο κίνδυνος ανάπτυξης συνδρόμου συγγενούς ανεμευλογιάς (CVS) εάν μια έγκυος γυναίκα αναπτύξει ανεμοβλογιά είναι 0,91% και είναι χαμηλή κατά τις πρώτες 12 εβδομάδες (0,4%) και υψηλότερη κατά τις εβδομάδες 13 έως 20 (2%). Αντίθετα, ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών για τη μητέρα είναι μεγαλύτερος στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Αν και σπάνια, το CVS μπορεί να κυμαίνεται σε σοβαρότητα από τμηματικές βλάβες, συμπεριλαμβανομένων παραμορφώσεων ουλών και άκρων καθώς και οφθαλμικών ανωμαλιών (χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, χοριοαμφιβληστροειδικές ουλές, καταρράκτης, εγκεφαλικές ανωμαλίες (μικροκεφαλία, εγκεφαλίτιδα, υδροκεφαλία) και νοητική υστέρηση (Augiti et al., 2009; Tan & Koren, 2006). Μία άλλη επιπλοκή είναι η πνευμονία, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο, εάν δεν αντιμετωπιστεί.

Εάν ο ιός περάσει στο έμβρυο, μπορεί να εμφανιστεί σύνδρομο συγγενούς ανεμοβλογιάς, νεογνική ανεμοβλογιά, που είναι ιδιαίτερα σοβαρή εάν εμφανιστεί μητρικό εξάνθημα τις ημέρες αμέσως πριν ή μετά τον τοκετό, ή έρπης ζωστήρας στα πρώτα χρόνια της ζωής, ανάλογα με το χρόνο μόλυνσης (De Pascale & Clerici, 2016). Άλλες επιπλοκές περιλαμβάνουν υψηλό πυρετό, ηπατίτιδα, εγκεφαλίτιδα και ιδιαίτερα ιογενή ή βακτηριακή πνευμονία, η οποία εντοπίζεται το 10%-20% των περιπτώσεων και το ποσοστό θνησιμότητας των νεογνών χωρίς θεραπεία μπορεί να φτάσει το 20%-45%.

Η παθογένεση του CVS αντικατοπτρίζει την ενδομήτρια διάδοση της λοίμωξης και την αποτυχία του εμβρυϊκού ανοσοποιητικού συστήματος να προσδιορίσει τον λανθάνοντα χρόνο του ιού, ο οποίος συνήθως εμφανίζεται στη μεταγεννητική λοίμωξη από VZV. Δεδομένου ότι ο VZV είναι λεμφοτροπικός ιός, έχει τη δυνατότητα να εξαπλωθεί σε όλα τα εμβρυϊκά όργανα μέσω της αιματογενούς οδού. Εξετάζοντας έμβρυα μολυσμένα με μητρική ανεμοβλογιά, ο VZV έχει αποδειχθεί ότι κατανέμεται σε όλους τους εμβρυϊκούς ιστούς. Αυτό το εύρημα υποστηρίζει την υπόθεση ότι ο VZV προκαλεί αιμία, ελλείπει επαρκούς ανοσολογικής απόκρισης του εμβρύου (Nikkels et al., 2005).

Δεδομένου ότι ο VZV είναι ένας νευροτροπικός ιός, πολλά από τα ελαττώματα CVS είναι αποτέλεσμα μόλυνσης του νωτιαίου μυελού και των γαγγλίων, με καταστροφή του πλέγματος κατά την εμβρυογένεση και την απονεύρωση του οφθαλμού των άκρων και την επακόλουθη υποπλασία. Η αποτυχία της ανάπτυξης των μυών προκαλεί επίσης βλάβη στον σχηματισμό οστού των άκρων. Οι δερματικές βλάβες μπορεί να αντανακλούν τη συμμετοχή των αισθητήριων νεύρων. Ο έρπης ζωστήρας κατά την εγκυμοσύνη δεν σχετίζεται με αιμία και δεν έχουν περιγραφεί δυσμενείς εμβρυϊκές συνέπειες (Lamont et al., 2011).

Γενικά, η ανεμοβλογιά ενηλίκων αντιπροσωπεύει μόνο το 5%-7% του συνολικού αριθμού των αναφερόμενων περιπτώσεων, αλλά το ποσοστό θνησιμότητας είναι περίπου 35% (Center for Disease Control and Prevention (CDC) Varicella, 2015). Επιπλέον, το 36% των ανοσοκατεσταλμένων ατόμων μπορεί να εμφανίσουν σοβαρή και θανατηφόρα νόσο με σπλαχνική διασπορά και άλλες επιπλοκές (πνευμονία, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα) (Gilden et al., 2000).

6.5 Θεραπεία -Πρόληψη

Ο εμβολιασμός κατά της ανεμοβλογιάς πριν από την εγκυμοσύνη ή μετά τον τοκετό είναι μια επιλογή που πρέπει να εξεταστεί για τις γυναίκες που βρέθηκαν να είναι οροαρνητικές για VZV IgG. Οι γυναίκες που εμβολιάζονται μετά τον τοκετό μπορούν να καθησυχαστούν ότι είναι ασφαλές να θηλάσουν. Το εμβόλιο ανεμοβλογιάς περιέχει ζωντανό εξασθενημένο ιό που προέρχεται από το στέλεχος Oka του VZV. Η ανοσία από το εμβόλιο παραμένει για έως και 20 χρόνια.

Η ανοσολογική κατάσταση της ανεμοβλογιάς των γυναικών που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη ή λαμβάνουν θεραπεία για υπογονιμότητα μπορεί να προσδιοριστεί με τη λήψη προηγούμενου ιστορικού ανεμοβλογιάς και με τον έλεγχο του ορού για αντισώματα ανεμοβλογιάς σε εκείνους που δεν έχουν ιστορικό ή αβέβαιο ιστορικό προηγούμενης λοίμωξης. Το 2009, η Εθνική Επιτροπή Ελέγχου του Ηνωμένου Βασιλείου εξέτασε τα στοιχεία για τον προγεννητικό έλεγχο για ευαισθησία στη λοίμωξη από ανεμοβλογιά-ζωστήρα. Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρχαν επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν τον προγεννητικό έλεγχο λόγω έλλειψης αξιόπιστων πληροφοριών σχετικά με την πραγματική επίπτωση της λοίμωξης από VZV κατά την εγκυμοσύνη και τα αποτελέσματα μετά τη θεραπεία (Manikkavasagan et al., 2009).

Εάν μια γυναίκα αναπαραγωγικής ηλικίας είναι εμβολιασμένη, θα πρέπει να συνιστάται να αποφεύγει την εγκυμοσύνη για 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση του προγράμματος εμβολίων δύο δόσεων (Tan & Koren, 2006) και να αποφεύγει την επαφή με ευαίσθητες έγκυες γυναίκες σε περίπτωση εμφάνισης εξανθήματος μετά τον εμβολιασμό. Η μετάδοση του ιού του

εμβολίου είναι σπάνια, παρά το γεγονός ότι είναι ένας ζωντανός εξασθενημένος ιός. Ακούσιες εκθέσεις στο εμβόλιο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχουν αναφερθεί σε ένα μητρώο. Μερικές μελέτες δεν έχουν ανιχνεύσει το εμβόλιο της ανεμοβλογιάς στο μητρικό γάλα γυναικών που έχουν εμβολιαστεί μετά τον τοκετό μεγαλύτερη (Public Health England, 2012; Dolbear et al., 2003).

Έχει βρεθεί ότι, προκειμένου να αποφευχθούν οι πιο σοβαρές συνέπειες της λοίμωξης σε ευαίσθητες έγκυες γυναίκες, οι ανοσοσφαιρίνες (VZIGs) μπορούν να χορηγηθούν εντός 72-96 ωρών από την έκθεση (Public Health England. Varicella: the green book, 2015). Η διαφορά στο χρονοδιάγραμμα έχει αποδοθεί στη διαφορετική διατύπωση των VZIGs. Η προστασία διαρκεί περίπου τρεις εβδομάδες και οποιαδήποτε περαιτέρω έκθεση απαιτεί πρόσθετες χορηγήσεις.

Το σκεπτικό στο οποίο βασίζεται η χορήγηση VZIGs είναι ότι μπορεί να αποτρέψει ή να μετριάσει την ανεμοβλογιά έως και 75%. Έχει αναφερθεί ότι το 50% των μητέρων που λαμβάνουν θεραπεία με VZIGs παρουσιάζουν μια απλή ή ήπια εξελισσόμενη μορφή ανεμοβλογιάς και το 5%-25% μια υπο-κλινική μορφή (Boxall et al., 2011). Η μετάδοση του εμβρύου φαίνεται επίσης να μειώνεται. Καθώς ο ιός διασχίζει τον πλακούντα κατά τη διάρκεια των δύο δονιμικών φάσεων επώασης, έχει προταθεί ότι η παθητική προφύλαξη μπορεί να είναι αποτελεσματική εάν χορηγηθεί πριν από την πρώτη (Tan & Koren, 2006). Έχει αναφερθεί ότι τα ZVIGs μπορούν να μειώσουν την ενδομητρική μετάδοση από 12,3% σε 1,1% και να μειώσουν ή πρακτικά να εξαλείψουν τον κίνδυνο ανάπτυξης CVS (Public Health England. Varicella: the green book, 2015).

Η χορήγηση VZIGs σε νεογνά ενδείκνυται εάν η μητέρα είχε συμπτώματα ανεμοβλογιάς μεταξύ επτά ημερών πριν και επτά ημερών μετά τον τοκετό, και ειδικά μεταξύ πέντε ημερών πριν και δύο ημερών μετά, αλλά πιθανότατα δεν είναι απαραίτητη εάν η μητρική ανεμοβλογιά εμφανίστηκε πριν ή μετά από αυτή την περίοδο. Γενικά, η συνδυασμένη νεογνική χορήγηση VZIGs (και αντισωμάτων παραγόντων) μεταβάλλει την κλινική πορεία της νόσου, αλλά δεν την αποτρέπει πλήρως, και το 50% των βρεφών μπορεί να εξακολουθούν να εμφανίζουν κλινικά συμπτώματα ωστόσο, η θνησιμότητα μειώνεται, ακόμη και αν δεν εξαλειφθεί εντελώς. Τα VZIGs συνιστώνται επίσης σε πρόωρα βρέφη (που γεννήθηκαν μετά από 28 εβδομάδων ή αργότερα) που έχουν εκτεθεί στη νεογνική περίοδο και έχουν μητέρες χωρίς καμία ένδειξη ανοσίας και σε εκείνα που γεννήθηκαν πριν από 28 εβδομάδες, ή ζυγίζον ≥ 1000 g), που έχουν εκτεθεί νεογνικά ανεξάρτητα από την ανοσολογική κατάσταση της μητέρας, επειδή η μειωμένη περίοδος κύησης σημαίνει ότι δεν μπορούν να έχουν αποκτήσει μητρικά αντισώματα)

(Sauerbrei & Wutzler, 2007). Ωστόσο, η χορήγηση βρεφών δεν ενδείκνυται εάν έχει ήδη εμφανιστεί ανεμοβλογιά.

Για τη θεραπεία έχει προταθεί το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο φάρμακο, το acyclovir που είναι ένα συνθετικό νουκλεοσιδικό ανάλογο της γουανίνης που είναι ιδιαίτερα ειδικό για κύτταρα μολυσμένα από ερπητοϊό και δεν παρεμβαίνει στο ανθρώπινο DNA (Mandelbrot, 2012). Όταν φωσφορυλιώνεται από κυτταρικά ένζυμα (κινάσες θυμιδίνης), η τριφωσφορική ακυκλοβίρη αναστέλλει τη σύνθεση του ιικού DNA ανταγωνιζόμενη την τριφωσφορική δεοξυγουανοσίνη ως υπόστρωμα για την ιική DNA πολυμεράση. Η ενσωμάτωση της τριφωσφορικής ακυκλοβίρης στο ιικό DNA έχει ως αποτέλεσμα τον υποχρεωτικό τερματισμό της αλυσίδας. Η ιική DNA πολυμεράση συνδέεται στενά με την τερματισμένη αλυσίδα DNA και απενεργοποιείται λειτουργικά. Το acyclovir διασχίζει τον φραγμό του πλακούντα και μπορεί να βρεθεί στους εμβρυϊκούς ιστούς, στο ομφαλοπλακουντιακό αίμα και στο αμνιακό υγρό (Shrim et al., 2012).

Έχει προταθεί ότι η ιογενής θεραπεία μετά από έκθεση είναι ένα μέσο πρόληψης ή μετριασμού της λοίμωξης επειδή, εάν χορηγηθεί εντός 24 ωρών από την εμφάνιση του εξανθήματος, η χρήση του σε ανοσοκατεσταλμένα παιδιά και ανοσοεπαρκείς ενήλικες μειώνει τα συμπτώματα. Κατά συνέπεια, έχει προταθεί ως προφύλαξη σε έγκυες γυναίκες, ειδικά εάν τα VZIGs δεν είναι διαθέσιμα., ιδιαίτερα εάν χορηγηθεί εντός επτά ημερών από την έκθεση και εντός 24 ωρών από την έναρξη του εξανθήματος (Mandelbrot, 2012). Η χρήση του acyclovir κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει συζητηθεί ευρέως στη βιβλιογραφία: Υπάρχει γενική συναίνεση σχετικά με τη χρήση του όταν η ζωή της μητέρας βρίσκεται σε κίνδυνο και ως μέσο μείωσης της σοβαρότητας των επιπλοκών που εμφανίζονται στα τέλη της εγκυμοσύνης (Lamont et al., 2011; Kempf et al., 2007; Gardella & Brown, 2007).

Καθώς ο ιός διασχίζει τον πλακούντα και κατά τη διάρκεια και των δύο δονιμικών φάσεων επώασης, η δεύτερη από τις οποίες φαίνεται να παίζει μεγαλύτερο ρόλο στην εμβρυϊκή μετάδοση, έχει προταθεί ότι η δευτερογενής ιαιμία μπορεί να προληφθεί ή να ελαχιστοποιηθεί από το acyclovir υπό την προϋπόθεση ότι δεν χορηγείται πολύ νωρίς (Tan & Koren, 2006). Ωστόσο, εξακολουθούν να υπάρχουν αμφιβολίες για το αν η αναστολή της μητρικής ιικής αντιγραφής μπορεί να αναστείλει ή να περιορίσει τη δια-πλακουντιακή μετάδοση, μειώνοντας έτσι την εμβρυϊκή θνησιμότητα και νοσηρότητα (Lamont et al., 2011; Tan & Koren, 2006). Τέλος, η χρήση του acyclovir σε βρέφη με ανεμοβλογιά μπορεί να μειώσει τη σοβαρότητα της νόσου και τις επιπλοκές[153.259.278.279]. Είναι επίσης μερικές αναφορές περιπτώσεων που

δείχνουν ότι μπορεί να μπλοκάρει το καρδιαγγειακό και νευρολογικό εξέλιξη στα νεογνά (Sauerbrei et al., 2003).

Πρόσφατα η βαλακυκλοβίρη έχει προταθεί για τη θεραπεία εγκύων γυναικών που αναπτύσσουν CMV ή λοίμωξη από ανεμοβλογιά νωρίς στην εγκυμοσύνη (Shahar-Nissan et al., 2021).

7 Ο παρβοϊός B19

7.1 Χαρακτηριστικά -επιδημιολογία-μετάδοση

Ο παρβοϊός B19 εντοπίστηκε για πρώτη φορά από τους Cossart et al. το 1974. Ο μη αναπτυγμένος μονόκλωνος ιός DNA 20-25 nm είναι μέλος του γένους Erythroparvovirus που ανήκει στην οικογένεια των Parvoviridae και είναι γνωστό ότι είναι ο μόνος αντιπροσωπευτικός παθογόνος για τον άνθρωπο. Ο PB19 είναι ένας μονόκλωνος ιός DNA με ιδιαίτερη συγγένεια για τα ερυθροειδή προγονικά κύτταρα (Broliden, Tolfvenstam & Norbeck, 2006). Έχουν ταυτοποιηθεί τρεις γονότυποι, εκ των οποίων ο γονότυπος 1 είναι ο πιο διαδεδομένος και πανταχού παρών παγκοσμίως. Είναι ένας μη τυλιγμένος, εικοσαεδρικός ιός που περιέχει ένα μονόκλωνο γραμμικό DNA. Η επιφάνεια του καψιδίου με τις δύο κύριες δομικές πρωτεΐνες της (VP1 και VP2) εμπλέκεται σε πολλές λειτουργίες στον κύκλο ζωής του ιού: ειδική σύνδεση με τους υποδοχείς των κυττάρων ξενιστών, εσωτερίκευση που μεσολαβείται από τη δραστηριότητα της φωσφολιπάσης A2 (PLA2), πυρηνική είσοδος και αναγνώριση και αποφυγή της ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή (Qiu, Sodelrun-Venermo & Young, 2017).

Ο B19 είναι ιδιαίτερα κυτταροτοξικός για τα ερυθροκύτταρα πρόδρομα κύτταρα και τα καρδιομυοκύτταρα (Heegaard & Brown, 2002). Η αλλοανοσοποίηση συμβαίνει μετά από έκθεση της μητέρας σε πατρικά παραγόμενα αντιγόνα RBC σε εμβρυϊκά κύτταρα, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό μητρικών αντισωμάτων και τη δευτερογενή εμβρυϊκή αιμόλυση RBC, αναιμία, ύδρωπα και τελικά εμβρυϊκό θάνατο (Moise, 2008). Αν και πάνω από 50 αντιγόνα RBC έχουν συσχετιστεί με εμβρυϊκή αιμόλυση, η σοβαρή εμβρυϊκή αναιμία προκύπτει συχνότερα από Rhesus (Rh) D, Rhc ή Kell αλλοίνοσοποίηση.

Η λοίμωξη από PB19 εμφανίζεται μέσω του υποδοχέα γλοβοσίδης (αντιγόνο P), του κύριου γλυκολιπιδίου των ερυθροειδών κυττάρων, και προκαλεί απόπτωση. Παρόμοια ευρήματα έχουν αναφερθεί για το αντιγόνο P των κυττάρων τροφοβλάστη που περιέχουν σφαιρίδιο του πλακούντα (Qiu, Sodelrun-Venermo & Young, 2017; Crane, Mundle & Boucoiran, 2014). Ο ιός εξαπλώνεται μέσω της αναπνευστικής οδού, αλλά μπορεί επίσης να μεταδοθεί κάθετα από τη μητέρα στο έμβρυο μέσω μυελού των οστών και μετάγγισης αίματος ή μεταμόσχευσης οργάνων (Attard et al., 2018; Abbasi, Johnson & Ryan, 2017). Η λοίμωξη

B19 είναι συνήθως ήπια και καλοήγησ. εκδηλώνεται με ένα ευρύ φάσμα κλινικών συμπτωμάτων: μολυσματικό ερύθημα, αρθροπάθεια, οξεία απλαστική κρίση, κυτταροπενία και πολλά άλλα. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι έως και το 15-20% των περιπτώσεων εμβρυϊκής μη ανοσολογικής ύδρωπας προκαλούνται από λοίμωξη B19. Με μια ενεργή μολυσματική διαδικασία που υπάρχει κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, είναι δυνατή η αυθόρμητη ανάκαμψη, αλλά υπάρχουν γνωστές περιπτώσεις εμβρυϊκού θανάτου (Broliden, Tolfvenstam & Norbeck, 2006).

Σχεδόν το 65% των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία έχουν ανοσία στην PB19 και το 1,5% των ευπαθών γυναικών θα μεταστραφούν ορομετατροπή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Συνήθως, η μετάδοση γίνεται με αναπνευστικά σταγονίδια, μέσω πλακούντα ή από . προϊόντα αίματος (Crane et al., 2014). Ο συνολικός κίνδυνος κάθετης μετάδοσης είναι περίπου 17-33%, με τον υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίζεται πριν από το τρίτο τρίμηνο (Abbasí, Johnson & Ryan, 2017).

Σπάνια, η εμβρυϊκή αναιμία και η ύδρωπα μπορούν να προκληθούν από άλλες συγγενείς λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένου του κυτταρομεγαλοϊού (CMV) (Tongsong et al., 2008), της σύφιλης (Mace et al., 2014) και της τοξοπλάσμωσης. Άλλα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά των συγγενών λοιμώξεων μπορεί να περιλαμβάνουν ασκίτη, πλακουμεγαλία, ηπατοσπληνομεγαλία, ηχογενές έντερο, ηπατικές ή ενδοκρανιακές ασβεστοποιήσεις, κοιλιομεγαλία και ενδομήτρια περιορισμό της ανάπτυξης (IUGR).

7.2 Διάγνωση

Η διάγνωση της μητρικής λοίμωξης βασίζεται στην ανίχνευση ειδικών ανοσοσφαιρινών (Ig)M και/ή IgG αντισωμάτων PB19 (Crane et al., 2014). Η ιαιμία αναπτύσσεται περίπου 1 εβδομάδα μετά τον εμβολιασμό. Το IgM είναι ανιχνεύσιμο 7-10 ημέρες μετά τη μόλυνση, κορυφώνεται στις 10-14 ημέρες και παραμένει ανιχνεύσιμο για έως και 6 μήνες. Δύο εβδομάδες μετά τη μόλυνση, η IgG γίνεται ανιχνεύσιμη και παρέχει δια βίου ανοσία. Η εμβρυϊκή λοίμωξη επιβεβαιώνεται από την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης για το DNA PB19 σε αμνιακό υγρό ή εμβρυϊκό αίμα. Το NIΗ αναπτύσσεται συνήθως 2-6 εβδομάδες μετά την ορομετατροπή αλλά μπορεί να συμβεί έως και 10-12 εβδομάδες αργότερα (landry, 2016; Simms et al., 2009).

Οι μετρήσεις υπερήχων και MCA-PSV θα πρέπει να πραγματοποιούνται κάθε 1-2 εβδομάδες για περίπου 10-12 εβδομάδες από τη μητρική ορομετατροπή, με παραπομπή σε μονάδα εμβρυϊκής ιατρικής για FBS με ή χωρίς IUT εάν υπάρχουν ενδείξεις εμβρυϊκής αναιμίας ή ύδρωπας (Crane et al., 2014).

Μετά από πρόσφατη έκθεση, η παρουσία IgG και η απουσία IgM υποδηλώνουν ανοσία, χωρίς καμία συνέπεια στην εγκυμοσύνη. Εάν υπάρχει IgM, θα πρέπει να εξεταστεί μια πιθανή πρόσφατη λοίμωξη. Θα πρέπει να πραγματοποιηθεί ακριβής συμβουλευτική και σειριακά υπερηχογραφήματα, προκειμένου να αποκλειστεί η εμβρυϊκή ύδρωπα και να προβλεφθεί η εμβρυϊκή αναιμία με μέτρηση Doppler της μέγιστης συστολικής ταχύτητας της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (MCA) (Auriti, 2021). Ωστόσο, ένα αρνητικό αποτέλεσμα IgM θα πρέπει επίσης να ερμηνεύεται προσεκτικά, λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων ή μελλοντικής μητρικής ορομετατροπής (Attwood, Holmes & Hui, 2020).

Επιπλέον, έχουν αναπτυχθεί αρκετές εμπορικές δοκιμασίες για την ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων B19V, όχι πάντα με την ίδια ευαισθησία και ειδικότητα. Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) στο πλάσμα αντιπροσωπεύει την πρότυπη μέθοδο για τη μοριακή ανίχνευση του DNA B19V και μπορεί να βοηθήσει στον προσδιορισμό του σταδίου μόλυνσης (Gallinella, 2018). Η ιαμμία εμφανίζεται ήδη 5 έως 10 ημέρες μετά την έκθεση, πριν ανιχνευθεί οποιαδήποτε αλλαγή στην ορολογία. Παρ' όλα αυτά, τα χαμηλά ιικά φορτία μπορεί μερικές φορές να παραμείνουν για μεγάλο χρονικό διάστημα (Attwood, Holmes & Hui, 2020).

Η επεμβατική προγεννητική διάγνωση της εμβρυϊκής λοίμωξης περιλαμβάνει τη χρήση αμνιοπαρακέντησης: η συγκέντρωση του DNA B19V έχει ανιχνευθεί ότι είναι 100 έως 5000 φορές υψηλότερη στο αμνιακό υγρό από ό, τι στον μητρικό ορό και αντιστοιχεί στον αντίστοιχο εμβρυϊκό ορό (Auriti, 2021). Ωστόσο, η διάγνωση είναι δύσκολη επειδή η παρουσία ικών σωματιδίων μπορεί να βρεθεί μόνο κατά τη διάρκεια του viremic σταδίου. Επιπλέον, η ανίχνευση της B19V IgM στο εμβρυϊκό αίμα δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την έγκαιρη διάγνωση μιας συγγενούς λοίμωξης, επειδή το έμβρυο δεν αρχίζει να παράγει το δικό του IgM μέχρι τις 22 εβδομάδες της ηλικίας κύησης (Crane, Mundle & Boucoiran, 2014).

7.3 Επιπλοκές

Η κατακόρυφη μετάδοση του παρβοϊού B19 συμβαίνει σε περίπου 30% των περιπτώσεων μητρικής λοίμωξης (Auriti, 2021). Η διαφοροποίηση των συγκυτιτροφοροβλαστών και των κυττάρων της κυτταροτροφοβλαστικής έχει βασικό ρόλο στην κατακόρυφη μετάδοση B19V, λόγω της ισχυρής έκφρασης του σφαιροϋποδοχέα στις επιφάνειές τους. Αν και δεν επιτρέπουν την ιογενή λοίμωξη, μια διαδικασία τρανσκυττάρωσης μέσω υποδοχέα οδηγεί στην απελευθέρωση του ιού στην εμβρυϊκή κυκλοφορία (Pereira, 2018).

Το εμβρυϊκό τριχοειδές ενδοθήλιο στα πλακουντιακά λαχνά θα μπορούσε επίσης να είναι ένας επιπλέον στόχος του B19V, οδηγώντας σε δομικό και λειτουργικό τραυματισμό που σχετίζεται με ανώμαλες ανταλλαγές αίματος μητέρας-εμβρύου και στη διάδοση του ιού (Pasquinelli et al., 2009).

Μόλις εισέλθει στην εμβρυϊκή κυκλοφορία, ο ιός μπορεί στη συνέχεια να εξαπλωθεί σε εμβρυϊκά ερυθροειδή πρόδρομα κύτταρα (EPCs) στο ήπαρ ή/και στο μυελό των οστών, και τελικά στα καρδιομυοκύτταρα, ελλείψει αποτελεσματικής εμβρυϊκής ανοσολογικής απόκρισης. Το έμβρυο είναι επίσης πιο ευάλωτο λαμβάνοντας υπόψη ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων του είναι σύντομος (50-75 ημέρες) (Ornoy & Ergaz, 2017).

Οι επαγόμενες κυτταροτοξικές επιδράσεις και οι αποπτωτικοί μηχανισμοί οδηγούν σε ανακοπή της έντονης ερυθροποίησης του εμβρύου, με αποτέλεσμα αναιμία, υποξία ιστού, μυοκαρδίτιδα, καρδιομεγαλία και περικαρδιακή συλλογή και υδροπικό ή μη υδροπικό ενδομητρικό εμβρυϊκό θάνατο (IUFD) (Bonvicini, Bua & Gallinella, 2017).

Οι εμβρυϊκές λοιμώξεις είναι ως επί το πλείστον ασυμπτωματικές χωρίς επακόλουθα αλλά μπορεί να οδηγήσουν σε αποβολή, σοβαρή αναιμία και μη ανοσολογική ύδρωπα (NIH) και θνησιγένεια. Σε σοβαρές περιπτώσεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η ύδρωπα του εμβρύου μπορεί να προκαλέσει ενδομήτριο θάνατο (Moise, 2008). Η λοίμωξη προκαλεί αναιμία, υπολευκωματιναιμία, ηπατίτιδα και μυοκαρδίτιδα, οι οποίες αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας και μη ανοσολογικής ύδρωπας του εμβρύου (Abbasi, Johnson & Ryan, 2017).

Ο κίνδυνος απώλειας εμβρύου εκτιμάται σε 13% όταν η μόλυνση εμφανίζεται < 20 εβδομάδες και 0,5% όταν εμφανίζεται > 20 εβδομάδες και περίπου το 3% των προσβεβλημένων εμβρύων θα αναπτύξουν ύδρωπα (Crane et al., 2014). Η μέγιστη συχνότητα εμφάνισης του εμβρυϊκού θανάτου συμβαίνει νωρίς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (εντός

της 20ης εβδομάδας), με χαμηλότερο κίνδυνο στο δεύτερο μισό της εγκυμοσύνης. Αντίθετα, η εμβρυϊκή ύδρωπα, που ορίζεται ως συσσώρευση υγρών σε τουλάχιστον δύο εμβρυϊκά διαμερίσματα (υποδόρια, περικαρδιακά, υπεζωκοτικά και κοιλιακά), συμβαίνει όταν η μητρική λοίμωξη συμβαίνει αργότερα (Bonvicini, Bua & Gallinella, 2017). Μετά τη γέννηση, η θνησιμότητα που σχετίζεται με την ύδρωπα παραμένει υψηλή παρά την πρόοδο στη θεραπεία, ειδικά στα πρόωρα βρέφη (Gilby et al., 2019).

Το B19V φαίνεται να μην είναι τερατογόνο. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να εξαχθεί το συμπέρασμα εάν άλλες εμβρυϊκές ανωμαλίες που σχετίζονται με λοίμωξη από B19V (περιτονίτιδα μεκονίου, οφθαλμικές κακώσεις, εγκεφαλικές βλάβες όπως παρεγχυματικές ασβεστοποιήσεις, έμφραγμα αρτηριών, παρεγκεφαλίδα αιμορραγία, υδροκεφαλία και πολυμικρογυρία) είναι σπάνιες ή όχι (Vries, 2020; Ornoy & Ergaz, 2017).

Λαμβάνοντας υπόψη ότι η βλάβη του εμβρύου που σχετίζεται με το B19V οφείλεται κυρίως στην εμβρυϊκή αναιμία, η μετάγγιση αίματος ενδομήτρια (IUT) αντιπροσωπεύει μια σωτήρια διαδικασία στην προγεννητική διαχείριση της λοίμωξης (Bascietto et al., 2018). Το συνολικό ποσοστό επιβίωσης σε έμβρυα με σοβαρή αναιμία που χρειάστηκαν υπερηχογράφημα αυξάνεται, ιδιαίτερα η απουσία ύδρωπας και αν η πρώτη μετάγγιση συμβεί μετά από ηλικία κύησης >22 εβδομάδων. Ωστόσο, μπορεί να εμφανιστεί νευροαναπτυξιακή δυσλειτουργία μεταξύ των επιζώντων, ακόμη και αν αντιμετωπιστεί επαρκώς με IUT. Έως και 26% επιζώντες παρουσίασαν προγεννητικές μη φυσιολογικές εγκεφαλικές αλλοιώσεις: προέκυψε υψηλό ιικό φορτίο σε δείγματα εμβρυϊκού αίματος που σχετίζεται με εγκεφαλικές βλάβες (Maisonneuve & Friszer, 2019). Οι μηχανισμοί που υποκρύπτουν αυτή τη βλάβη είναι ακόμα άγνωστοι. Το DNA B19V έχει ανιχνευθεί σε αρκετές εγκεφαλικές περιοχές αλλά έχει υποτεθεί μια υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια που σχετίζεται με την εμβρυϊκή αναιμία (Bascietto et al., 2018).

7.4 Θεραπεία -πρόληψη

Το θέμα της λοίμωξης B19 κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι προβληματικό λόγω μη ειδικών κλινικών συμπτωμάτων, καθυστερημένων ή χαμένων διαγνώσεων και δυνητικά σοβαρών επιπλοκών της νόσου. Έτσι, η γνώση σχετικά με τη λοίμωξη μπορεί να βοηθήσει

στην πρόληψη της νόσου και στην αποτροπή της βλάβης του εμβρύου και του κινδύνου πιθανών επιπλοκών δια βίου (Auriti et al., 2021).

Σε έγκυες γυναίκες, η λοίμωξη του πλακούντα με PB19 θεωρείται προβληματική. Ως εκ τούτου, έχει προταθεί ότι οι έγκυες γυναίκες που έχουν μολυνθεί από PB19 υποβάλλονται σε σειριακό υπερηχογράφημα, συμπεριλαμβανομένου του μέσου εγκεφάλου του εμβρύου, κάθε 1-2 εβδομάδες για να ελέγξουν για τυχόν ανωμαλίες, όπως η εμβρυϊκή αναιμία και η εμβρυϊκή ύδρωπα (Crane, Mundle & Boucoiran, 2014).

Η πρωτογενής πρόληψη των λοιμώξεων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη των συγγενών λοιμώξεων στα νεογνά. Τα εμβόλια είναι αποτελεσματικά σε πολλά αλλά όχι σε όλα τα μεταδιδόμενα από τη μητέρα στο παιδί μολυσματικά νοσήματα. Όταν τα εμβόλια δεν αποτελούν επιλογή. Η ατομική και δημόσια γνώση συσχετίζεται άμεσα με την επιτυχή πρόληψη των συγγενών λοιμώξεων και των μακροπρόθεσμων συνεπειών Suga et al., 2021).

Είναι γνωστό ότι η πρόληψη είναι καλύτερη από την παρέμβαση, ειδικά λαμβάνοντας υπόψη τα ζητήματα που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη (Leung et al., 2020). Κατά τη διάρκεια της επιδημίας του παρβοϊού, συνιστάται στις έγκυες γυναίκες να γνωρίζουν τις εστίες μόλυνσης και να συμμορφώνονται με τις απαιτήσεις προσωπικής υγιεινής (McCarter-Spaulding, 2002). Η εκπαίδευση των επαγγελματιών του τομέα υγείας σχετικά με τη λοίμωξη B19 κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να βοηθήσει τους ασθενείς να εντοπίσουν τα πρώτα σημάδια της νόσου και να τους ενθαρρύνει να συμβουλευτούν εγκαίρως τους επαγγελματίες υγείας (Kielaitė & Paliulyte, 2022).

Μέχρι σήμερα, εξακολουθεί να υπάρχει ένα κενό στην ανάπτυξη αντιικών παραγόντων έναντι του B19V και παρόλο που η σχετικά απλή δομή του καψιδίου του, δεν υπάρχει διαθέσιμο εμβόλιο (Manaresi & Gallinella, 2019).

8 Εντεροϊοί, εκτός της πολιομυελίτιδας

8.1 Χαρακτηριστικά

Ο εντεροϊός (EV) είναι ένα γένος μονόκλωνων RNA ιών θετικής αίσθησης, που ανήκουν στην οικογένεια Picornaviridae. Ιστορικά, η πολιομυελίτιδα ήταν η πιο ανησυχητική ασθένεια που προκαλείται από έναν εντεροϊό, δηλαδή τον ιό της πολιομυελίτιδας (τύποι 1 έως 3), που γίνεται εξαιρετικά σπάνιος στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες ως αποτέλεσμα των προγραμμάτων ανοσοποίησης του πληθυσμού. Υπάρχουν 81 μη-πολιομυελίτιδα εντεροϊοί (EVs): 22 ιοί Cocksackie A (CV A1 έως A21, A24), 6 ιοί Cocksackie B (CV B1 έως B6), 28 ηχοϊοί (ECV 1-7, 9, 11-21, 24-27, 29-33) και 25 άλλοι εντεροϊοί (EV 68-71, 73-91, 100-101) (Majer, McGreevy & Booth, 2020).

Οι λοιμώξεις από EVs στο νεογνό σχετίζονται με ένα ευρύ φάσμα σημείων και συμπτωμάτων, τα οποία κυμαίνονται από μια μη ειδική εμπύρετη νόσο έως δυνητικά θανατηφόρα πολυσυστηματική νόσο, που συχνά αναφέρεται ως «σηψαιμία εντεροϊού νεογνών» ή «σύνδρομο εντεροϊικής σήψης». Τα κοινά ευρήματα περιλαμβάνουν πυρετό ή υποθερμία, ευερεθιστότητα, λήθαργο, ανορεξία, εξάνθημα («χέρι, αφθώδης πυρετός»), ίκτερο, αναπνευστικά συμπτώματα, άπνοια, ηπατομεγαλία, κοιλιακή διάταση, διάρροια και μειωμένη αιμάτωση (Chuang & Huang, 2019). Οι περισσότερες περιπτώσεις EVs έχουν καλοήγη πορεία, ενώ μερικές έχουν σοβαρή εμφάνιση, συμπεριλαμβανομένης της σηψαιμίας, της μηνιγγοεγκεφαλίτιδας, της μυοκαρδίτιδας, της ηπατίτιδας και της πνευμονίτιδας (Brown, Zhang & Scheuermann, 2020; Chuang & Huang, 2019).

8.2 Διάγνωση

Η RT-PCR έχει αποδειχθεί ότι είναι πολύ πιο ευαίσθητη από την κυτταρική καλλιέργεια για την ανίχνευση ηλεκτρικών οχημάτων σε κλινικά δείγματα. Αν και έχουν περιγραφεί και είναι διαθέσιμες ειδικές δοκιμασίες IgM και IgG για EVs, η κλινική τους χρησιμότητα είναι περιορισμένη λόγω της διασταυρούμενης αντιδραστικότητας των αντιγόνων που

χρησιμοποιούνται μεταξύ των διαφόρων οροτύπων. Οι περισσότερες περιπτώσεις EVs συμβαίνουν από την 3^η έως την 5^η ημέρα της ζωής, υποδηλώνοντας ότι ο χρόνος πιθανότατα σχετίζεται με την άμεση περιγεννητική περίοδο. Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν τη μητρική ασθένεια εντός μιας εβδομάδας από τον τοκετό, με οξύ πυρετό και σοβαρό πόνο στην κάτω κοιλιακή χώρα, που συχνά διαγιγνώσκεται λανθασμένα ως αποκοπή πλακούντα ή σκωληκοειδίτιδα, την προωρότητα και την απουσία ειδικών αντισωμάτων στον μολυσματικό ορότυπο στο νεογνό (Chuang & Huang, 2019).

Ο χρόνος μόλυνσης και ο τύπος του ιού επηρεάζουν την κλινική παρουσίαση, λαμβάνοντας υπόψη τον τυπικό τροπισμό των ιστών ορισμένων EV. Οι διάχυτες λοιμώξεις με βιογραφικά σημειώματα και ECV θα μπορούσαν συχνά να περιλαμβάνουν το ΚΝΣ, ίσως λόγω αιμίας. Τα βιογραφικά σημειώματα και τα ECV μπορούν επίσης να προκαλέσουν μυοκαρδίτιδα και, ως εκ τούτου, η ενδομήτρια λοίμωξη με εντεροϊούς θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση της μη ανοσολογικής ύδρωπας του εμβρύου Muehlenbachs, Bhatnagar & Zaki, 2015.

8.3 Μετάδοση -επιπλοκές

Τα στοιχεία δείχνουν ότι οι λοιμώξεις από EVs μπορούν να αποκτηθούν και μεταγεννητικά. Η μετάδοση στα τέλη της κύησης έχει καταδειχθεί σε ζωικά μοντέλα, παρά το γεγονός ότι ο κυρίαρχος τρόπος μετάδοσης της νεογνικής λοίμωξης που έχει ποσοστό 63%, είναι ο τοκετός, κατά τη στιγμή του τοκετού μέσω επαφής με το μητρικό αίμα, τα κόπρανα, το αμνιακό υγρό ή τις κολπικές ή αυχενικές εκκρίσεις (Chuang & Huang, 2019).

Η μεταγεννητική μετάδοση μετά από έκθεση σε στοματικές εκκρίσεις της μητέρας και άλλων μελών της οικογένειας είναι σχετικά συχνή. Οι Liu et al. (2013) εξήγησαν τον ρόλο που διαδραματίζουν οι συγκεκριμένοι υποδοχείς επιφανειών κυττάρων ξενιστή, που ονομάζονται υποδοχείς coxsackie-αδενοϊού (CARs), οι οποίοι φαινόταν να είναι απαραίτητοι για την προσκόλληση και την είσοδο των ιών coxsackie στα κύτταρα και αντιπροσωπεύουν την ευαισθησία των οργάνων και της ηλικίας σε λοίμωξη. Έχει υποτεθεί ότι η έλλειψη έκφρασης αυτών των υποδοχέων στον πλακούντα μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της κάθετης μετάδοσης του ιού στο έμβρυο.

Όσον αφορά τη λοίμωξη από εντεροϊό 71 (EV-A71), οι Feng et al. (2020) έδειξαν σε ένα μοντέλο ποντικού ότι η βλάβη του κεντρικού νευρικού συστήματος σε νεογνικά περιστατικά μπορεί να προκληθεί από μια ενεργοποιημένη εμβρυϊκή εγκεφαλική ανοσολογική απόκριση στον ιό, συμπεριλαμβανομένης της διαταραχής της λειτουργίας του εγκεφαλικού στελέχους μέσω αυξημένων επιπέδων κυτοκινών και νευροδιαβιβαστών, και όχι απλώς από μια κυτταροπαθητική επίδραση της ιογενούς λοίμωξης.

8.4 Θεραπεία -πρόληψη

Δεν υπάρχει συγκεκριμένη παρέμβαση για έγκυες γυναίκες, αλλά ένα ιστορικό σχετικών συμπτωμάτων με πυρετό και διάρροια μπορεί να βοηθήσει τους κλινικούς γιατρούς να εντοπίσουν έγκαιρα την αιτία σοβαρών νεογνικών λοιμώξεων. Επίσης, δεν υπάρχουν ακόμη διαθέσιμα εμβόλια και τα πιθανά εμβόλια παραμένουν ακόμη στα αρχικά στάδια ανάπτυξης (Lin, Kung & Shih, 2019).

Το 2020 οι Wei et al. μελέτησαν τη μεταφορά και τη διάσπαση των μητρικών αντισωμάτων έναντι του EV-A71. Τα αντισώματα μεταφέρθηκαν αποτελεσματικά στα νεογνά αλλά μειώθηκαν γρήγορα κάτω από το προστατευτικό όριο. Ο μητρικός εμβολιασμός θα μπορούσε να διερευνηθεί για την παροχή νεογνικής προστασίας έναντι του EV-A71 μέσω μητρικών αντισωμάτων, ενώ ο εμβολιασμός μεταξύ 6 μηνών και 5 ετών θα μπορούσε να παράσχει προστασία στη συνέχεια.

9 Ιός ηπατίτιδας Β και C

9.1 Χαρακτηριστικά

Ο ιός της ηπατίτιδας Β (HBV) είναι ένας μερικός δίκλωνος ιός DNA, που ανήκει στην οικογένεια των ιών *Hepadnaviridae* (Magnius et al., 2020) ενώ ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) είναι ένας μικρός μονόκλωνος ιός RNA θετικής αίσθησης της οικογένειας *Flaviviridae* (Nwaohiri et al., 2018). Και οι δύο μεταδίδονται μέσω αίματος ή μη αποστειρωμένης χρήσης βελόνας (μέσω ενέσεων φαρμάκων, τατουάζ ή ιατρικών διαδικασιών) ή μέσω σεξουαλικών επαφών.

Το επιφανειακό αντιγόνο ηπατίτιδας Β (HBsAg) είναι ένα σωματίδιο που παράγεται σε περίσσεια κατά τη διάρκεια του κύκλου ζωής του ιού: το HBsAg είναι το πρώτο ανιχνεύσιμο ικό αντιγόνο που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της μόλυνσης, αλλά θα μπορούσε επίσης να βρεθεί αργότερα, ενώ το βασικό αντιγόνο (HBcAg) και το αντιγόνο φακέλου (HBeAg) είναι δείκτες ενεργού ικής αντιγραφής. Τα αντισώματα anti-HBs μπορούν να ανιχνευθούν μετά από ορομετατροπή ή μετά από επιτυχή ανοσοποίηση κατά του HBV, ενώ το HBV-DNA είναι ένας εφικτός δείκτης για την παρακολούθηση του ικού φορτίου (Castilo, Murphy & Schalkwyk, 2017). Ο κίνδυνος μετάδοσης του HBV από μητέρα σε παιδί εξαρτάται από το χρονοδιάγραμμα της έκθεσης: στην περίπτωση μητέρας που έχει μολυνθεί από τον ιό HBV κατά το τρίτο τρίμηνο, ο κίνδυνος είναι υψηλότερος και η κάθετη μετάδοση θα συμβεί σε ποσοστό 80% έως 90% (Bartholomew & Lee, 2018).

Η παρουσία HCV-RNA υποδηλώνει ενεργή λοίμωξη: ο κίνδυνος κάθετης μετάδοσης του HCV μειώνεται σε γυναίκες με μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA, αν και ένα διαλείπον ικό φορτίο θα μπορούσε να οδηγήσει σε κάθετη μετάδοση (Seto, Cheung & Hung, 2020). Περίπου η λοίμωξη από HCV εμφανίζεται στο 6% έως 11% των βρεφών που γεννιούνται από μητέρες που έχουν μολυνθεί από HCV (Nwaohiri et al., 2018).

9.2 Διάγνωση

Όλες οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά για HBsAg. Εάν το HBsAg βρεθεί θετικό, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί πλήρης αξιολόγηση που θα περιλαμβάνει hbv-DNA, ορολογικούς δείκτες HBV και δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, προκειμένου να προσδιοριστεί εάν πρέπει να ξεκινήσει ή όχι αντιική θεραπεία. Εάν το HBsAg είναι αρνητικό και η γυναίκα έχει υψηλό κίνδυνο να αποκτήσει λοίμωξη από τον ιό HBV, όπως για παράδειγμα έχοντας σεξουαλικό σύντροφο θετικό στο HBsAg, θα πρέπει να πραγματοποιείται εμβολιασμός, καθώς η εγκυμοσύνη δεν αποτελεί αντένδειξη (Seto, Cheung & Hung, 2020).

Κατά τη γέννηση, η περιγεννητικά επίκτητη HBN λοίμωξη θα μπορούσε να επιβεβαιωθεί ανιχνεύοντας HBV-DNA στον νεογνικό ορό. HBsAg και HBeAg θα μπορούσαν επίσης να ανιχνευθούν, ενώ οι αμινοτρανσφεράσες του ορού είναι φυσιολογικές ή μόνο ελαφρώς αυξημένες (Indolfi et al., 2019).

Ομοίως, τα βρέφη που γεννιούνται από HCV-θετικές μητέρες θα πρέπει να ελέγχονται μέσω HCV-RNA PCR και να παρακολουθούνται τακτικά έως και 18 μήνες. Θα πρέπει να επανεξετάζονται μετά την ηλικία των 3 μηνών λόγω πιθανών ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων σε περίπτωση μοναδικής προηγούμενης δοκιμής (Kushner & Reau, 2020).

9.3 Μετάδοση -επιπλοκές

Η διαπλακουντιακή διαρροή (που σχετίζεται με ανώριμο πλακούντα ή συσπάσεις της μήτρας), η λοίμωξη του πλακούντα και τα μολυσμένα μητρικά μονοπύρρηνα κύτταρα περιφερικού αίματος, που αποδεικνύονται φορείς HBV από τη μητέρα στο έμβρυο, έχουν περιγραφεί ως πιθανοί μηχανισμοί για την ενδομήτρια μετάδοση του HBV, λαμβάνοντας υπόψη ότι μόνο το HBeAg είναι αρκετά μικρό για να διασχίσει τον πλακούντα (Mavilia & Wu, 2017). Ο κίνδυνος περιγεννητικής μετάδοσης του HBV είναι υψηλότερος όταν το ιικό φορτίο του HBV-DNA υπερβαίνει το όριο των 200.000 IU/ml (>10⁶ αντίγραφα/ml) (Auriti, 2021).

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συνήθως εμφανίζονται σημαντικές αλλαγές στο μητρικό ανοσοποιητικό σύστημα για να αποφευχθεί η απόρριψη του ημιαλλογόνου εμβρύου. Η οξεία λοίμωξη από τον ιό HBV κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει ως συνέπεια

μεγαλύτερο κίνδυνο για διαβήτη κύησης, αιμορραγίες μετά τον τοκετό, πρόωρου τοκετού, χαμηλού βάρους γέννησης (Gryer & Iperial, 2019) ή γενετικές ανωμαλίες ((Connell et al., 2011). Τα κάθετα μολυσμένα με HBV βρέφη είναι συνήθως ασυμπτωματικά, αλλά είναι πιθανό να έχουν χρόνια λοίμωξη μετά, στο 90% των περιπτώσεων (Indolfi et al., 2019).

Όπως και σε άλλες ιογενείς λοιμώξεις, τα ανθρώπινα κύτταρα τροφοβλάστης εκφράζουν κυτταρικούς υποδοχείς (που χρησιμοποιεί ο HCV για να εισέλθει στα κύτταρα του ξενιστή. Αυτό οδηγεί σε μια ισχυρή αντιική απόκριση που μεταβάλλει την έμφυτη ανοσία στη διεπαφή μητέρας-εμβρύου. Επιπλέον, οι ανοσολογικές αλλαγές ενεργοποιούν την αποπτωτική οδό σε εξωλάχινα κύτταρα τροφοβλάστης, μεταβάλλοντας τη μορφολογία του πλακούντα. Αυτό πιθανώς παίζει βασικό ρόλο στις επιπλοκές που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη, όπως οι γυναίκες με λοίμωξη από HCV είναι πιο πιθανό να έχουν θνησιγενή βρέφη (Piffer, Mazza & Dell' Anna, 2020) ή βρέφη

9.4 Θεραπεία -πρόληψη

Όλες οι έγκυες γυναίκες πρέπει να ελέγχονται όχι μόνο για HBV, αλλά και για HCV. Οι προγεννητικές επεμβατικές διαδικασίες θα πρέπει να ελαχιστοποιούνται σε έγκυες γυναίκες με ηπατίτιδα όταν είναι δυνατόν, ενώ η καισαρική τομή δεν πρέπει να πραγματοποιείται με μοναδικό στόχο τη μείωση του κινδύνου κάθετης μετάδοσης HBV και HCV (Lopata et al., 2020).

Ο κίνδυνος περιγεννητικής μετάδοσης του HBV θα μπορούσε να μειωθεί με οποιαδήποτε αντιρετροϊκή θεραπεία, λαμβουδίνη, τελμπουδίνη και τενοφοβίρη, που ξεκίνησε στις 28–32 εβδομάδες κύησης. Ωστόσο, δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος δυσμενών μητρικών ή εμβρυϊκών εκβάσεων, αν και τα δεδομένα ασφαλείας είναι περιορισμένα (Brown et al., 2016). Όμως, η χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας δεν συνιστάται όταν ο HBV-DNA είναι χαμηλότερος από 200.000 IU/ml (Auriti, 2021).

Η χορήγηση ανοσοσφαιρίνης ειδικά για τον HBV από τη μητέρα μπορεί να έχει επίδραση στην πρόληψη της MTCT του HBV, αν και με περιορισμένα στοιχεία. Τα βρέφη που γεννιούνται από γυναίκες θετικές στο HBsAg θα πρέπει να λαμβάνουν προφύλαξη μετά την έκθεση (PEP: εμβολιασμός κατά του HBV και ανοσοσφαιρίνη ειδική για τον HBV) εντός 12

ωρών από τη ζωή. Ο κίνδυνος μετάδοσης στο βρέφος που γεννήθηκε από HBsAg-θετική /HBeAg-αρνητική μητέρα είναι χαμηλός (περίπου 10%) εάν το PEP χορηγείται σωστά κατά τη γέννηση. Αντίθετα, ο κίνδυνος αυξάνεται έως και 90% σε βρέφη που γεννιούνται από HBsAg-θετικές /HBeAg-θετικές μητέρες εάν δεν λάβουν PEP (Gryer & Imperial, 2019). Τα βρέφη που γεννιούνται από μητέρες θετικές στο HBsAg θα πρέπει να παρακολουθούνται για την ολοκλήρωση του εμβολιασμού HBV και του ορολογικού ελέγχου μετά τον εμβολιασμό (PVST), για την αξιολόγηση των επιδράσεων της ανοσοποίησης και τελικά της ενισχυτικής ανοσολογικής απόκρισης σε βρέφη με χαμηλή απόκριση με περαιτέρω δόσεις (Hou et al., 2019).

10 Κορωνοϊός σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου 2 -SARS-CoV-2

10.1 Χαρακτηριστικά

Ο κορωνοϊός σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου 2 (SARS-CoV-2) είναι ο ιός που προκαλεί τη νόσο του κορωνοϊού 2019 (COVID-19), την αναπνευστική νόσο που ευθύνεται για τη συνεχιζόμενη πανδημία. Πρόκειται για έναν πρόσφατα ανακαλυφθέντα β-Coronavirus με έναν μονόκλωνο ιό RNA θετικής αίσθησης, που ανήκει στην οικογένεια Coronaviridae. Το πρώτο βήμα στη μόλυνση από SARS-CoV-2 είναι η εισβολή ενός κυττάρου ξενιστή, μια διαδικασία που μεσολαβείται από την ακίδα (S) γλυκοπρωτεΐνη. Οι δομικές πρωτεΐνες του SARS-CoV-2 περιλαμβάνουν επίσης την πρωτεΐνη νουκλεοκαψιδίου (N), τη μεμβρανική πρωτεΐνη (M) και την πρωτεΐνη φακέλου (E) (Mariano et al., 2020).

Αυτός ο νέος ιός έχει ισχυρή ικανότητα εξάπλωσης, κυρίως μέσω σταγονιδίων και αέρα κατά τη διάρκεια στενών απροστάτευτων επαφών, με περίοδο επώασης που κυμαίνεται από 2 έως 14 ημέρες. Μπορεί εύκολα να ανιχνευθεί με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης σε πραγματικό χρόνο (RT-PCR) σε ρινοφαρυγγικά επιχρίσματα (Salzberger et al., 2020). Οι περισσότερες λοιμώξεις είναι απλές, αλλά ορισμένοι ασθενείς θα μπορούσαν να χρειαστούν εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας λόγω αναπνευστικής και πολυοργανικής ανεπάρκειας. Παράγοντες κινδύνου για επιπλεγμένη νόσο είναι η προχωρημένη ηλικία (>50 ετών), το ανδρικό φύλο και οι συννοσηρότητες (ιδιαίτερα υπέρταση, διαβήτης, καρδιαγγειακά νοσήματα, χρόνια πνευμονοπάθεια, οξεία νεφρική βλάβη) (Figliozzi et al., 2020).

10.2 Διάγνωση

Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 176 δημοσιευμένων περιπτώσεων νεογνικών λοιμώξεων SARS-CoV-2, μόνο το 5,7% των περιπτώσεων ταξινομήθηκαν ως επιβεβαιωμένες συγγενείς λοιμώξεις (Raschetti et al., 2020).

Μια λοίμωξη μπορεί να οριστεί ως επιβεβαιωμένη εάν υπάρχουν 1) «ενδείξεις μητρικής λοίμωξης» οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και 2) «εμβρυϊκή έκθεση

στη μήτρα» (όταν τουλάχιστον ένα νεογνικό δείγμα είναι θετικό για SARS-CoV-2 εντός 24 ωρών από τη ζωή) και 3) «εμμονή ή ανοσοαπόκριση SARS-CoV-2 στο νεογνό» (τουλάχιστον ένα νεογνικό δείγμα τεστ θετικό και πάλι στις 24-48 ώρες ζωής). Η παρουσία του κριτηρίου της ιικής εμμονής/ανοσολογικής απόκρισης στο νεογνό μετά από 24 ώρες ζωής είναι θεμελιώδης, επειδή ένα μόνο θετικό RT-PCR που λαμβάνεται νωρίς σε ένα νεογνικό αναπνευστικό δείγμα μπορεί να υποδηλώνει είτε ενεργή ιική αντιγραφή, ιικά θραύσματα εντός του τοκετού ή μεταγεννητικά αποκτημένα, είτε απλώς μόλυνση (WHO, 2019).

Αντίθετα, οι περισσότερες νεογνικές περιπτώσεις SARS-CoV-2 είναι μεταγεννητικές: τα βρέφη μπορεί να εκτεθούν στον ιό από τη μητέρα τους, τους εργαζόμενους στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης ή άλλα μέλη της οικογένειας, καθιστώντας δύσκολη την αξιολόγηση της πηγής μόλυνσης. Παρά την εύρεση ικών σωματιδίων στο ανθρώπινο γάλα, ο θηλασμός προέκυψε ότι δεν σχετίζεται με λοίμωξη από SARS-CoV-2 (Raschetti et al., 2020) και αυτό υποδηλώνει ότι η μετάδοση του ιού μέσω του γάλακτος, εάν υπάρχει, θα πρέπει να είναι σπάνια. Ως εκ τούτου, οι μητέρες με ύποπτο ή επιβεβαιωμένο COVID-19, εάν βρίσκονται σε καλή κλινική κατάσταση, μπορούν να θηλάσουν τα μωρά τους, εφαρμόζοντας υποχρεωτικά όλους τους σωστούς κανόνες υγιεινής (WHO, 2019).

10.3 Μετάδοση -επιπλοκές

Ο ιός SARS-CoV-2 συνδέεται μέσω της πρωτεΐνης ακίδας του με τον υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης-2 (ACE2), που εκφράζεται στη μεμβράνη πολλών κυττάρων ξενιστών, συμπεριλαμβανομένων των πλακουντοφόρων. Εκφράζεται ευρέως, ιδίως στις συγκυτιτροθοροφλάστες, υποθετικά είναι σε θέση να συμβάλει στη διαπλακουντιακή μετάδοση του ιού στο έμβρυο κατά τη διάρκεια της μητρικής λοίμωξης (Jing et al., 2020). Παρόμοια με άλλες ιογενείς λοιμώξεις RNA κατά την εγκυμοσύνη, η παρουσία βλαβών του πλακούντα λόγω μόλυνσης από SARS-CoV-2 έχει περιγραφεί από μια μεγάλη μελέτη, με εμβρυϊκή ή/και μητρική αγγειακή δυσαιμάτωση και σημεία φλεγμονής, αν και όλα τα βρέφη των μολυσμένων μητέρων βρέθηκαν αρνητικά σε RT-PCR και ήταν ασυμπτωματικά (Patberg et al., 2020). Επιπλέον, ο ιός μπορεί να είναι παρών στον πλακούντα με ιικό φορτίο τουλάχιστον διπλάσιο από αυτό του μητρικού αίματος και του ρινοφάρυγγα, αυξάνοντας τον ενδεχόμενο κίνδυνο μετάδοσης (Algarroba et al., 2020).

Ο θεωρητικός κίνδυνος κάθετης μετάδοσης έχει επομένως βιολογική ευλογοφάνεια, αλλά συνιστάται προσοχή στην ερμηνεία των δεδομένων, λόγω της έλλειψης συλλογής κατάλληλων δειγμάτων από όλους τους ιστούς τόσο της μητέρας όσο και του βρέφους σε κατάλληλες χρονικές στιγμές και τα δεδομένα εξακολουθούν να σχετίζονται συχνότερα με αναφορές περιπτώσεων και σειρές παρά με μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες (Auriti, 2021). Οι περισσότερες περιπτώσεις σχετίζονται με λοίμωξη που συρρικνώθηκε στο τρίτο τρίμηνο ή στον τοκετό, όταν η ωρίμανση των περισσότερων οργάνων έχει ήδη ολοκληρωθεί, ενώ δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις λοιμώξεων που προσβλήθηκαν νωρίς στην εγκυμοσύνη με επιβεβαιωμένες τερατογόνες επιδράσεις. Το συνολικό ποσοστό δυσπλασιών σε γυναίκες με λοίμωξη SARS-CoV-2 ήταν παρόμοιο με τις μη μολυσμένες γυναίκες, σύμφωνα με στοιχεία από μια ισπανική πολυκεντρική μελέτη (Crovetto, 2021). Σε μια συστηματική ανασκόπηση σχετικά με την επίδραση του COVID-19 στην εγκυμοσύνη και τα περιγεννητικά αποτελέσματα, αναφέρθηκαν μόνο τέσσερις περιπτώσεις αυθόρμητης αποβολής ή αποβολής (1,4%) (Juan et al., 2020).

Τα μοντέλα μεταγραφώματος έδειξαν ότι η έκφραση του ACE2 αλλάζει με την πάροδο του χρόνου στους ιστούς του πλακούντα, του εμβρύου και του νεογνού που αυξάνονται μεταξύ του τέλους της κύησης και των πρώτων ημερών της μεταγεννητικής ζωής (Li et al., 2020). Αυτό θα δικαιολογούσε την έλλειψη αναφορών που να περιγράφουν αρνητικά αποτελέσματα της μητρικής λοίμωξης στα αρχικά στάδια της κύησης, αν και δεν μπορούμε ακόμη να αποκλείσουμε ότι υπάρχουν. Ωστόσο, θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι η διαπλακουντιακή μετάδοση είναι πιθανή ή πιο πιθανή τις τελευταίες εβδομάδες της εγκυμοσύνης. Η έκθεση των Vivanti et al. (2020) φαίνεται να έχει καταδείξει νεογνική αιμία, μετά από λοίμωξη του πλακούντα. Ο πλακούντας έδειξε σημάδια οξείας και χρόνιας διαδερμικής φλεγμονής που συνάδουν με τη σοβαρή συστηματική μητρική φλεγμονώδη κατάσταση που προκλήθηκε από τη λοίμωξη SARS-CoV-2. Τόσο τα μητρικά όσο και τα νεογνικά δείγματα αίματος ήταν θετικά και το νεογέννητο παρουσίασε συμπτώματα παρόμοια με αυτά των μολυσμένων ενηλίκων.

10.4 Θεραπεία -πρόληψη

Υπάρχουν πλέον διαθέσιμα εμβόλια μας έχουν δώσει μια πρώτη ελπίδα. Ωστόσο, η εμφάνιση νέων παραλλαγών με μεγαλύτερη ικανότητα εξάπλωσης είναι ένα αναμενόμενο

φαινόμενο, δεδομένου ότι οι ιοί RNA έχουν συνήθως υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης μεταλλάξεων από τους ιούς DNA (Lauring & Hodcroft, 2021). Οι καθημερινές προληπτικές ενέργειες για τη μείωση της εξάπλωσης του COVID-19, συμπεριλαμβανομένης της κοινωνικής απόστασης, των προστατευτικών масκών και της υγιεινής των χεριών εξακολουθούν να παραμένουν βασικά στοιχεία αυτού του αγώνα.

Τα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια των εμβολίων COVID-19 σε έγκυες γυναίκες και κατά τη διάρκεια του θηλασμού εξακολουθούν να είναι περιορισμένα. Ωστόσο, πολλές έγκυες γυναίκες αποφάσισαν να δεχτούν να εμβολιαστούν (Male, 2021). Παρακολουθώντας τα αποτελέσματα για αυτές τις γυναίκες και τα βρέφη τους, τα πρώτα δεδομένα ανέφεραν μητρική ανοσολογική απόκριση και μεταφορά μητρικών αντισωμάτων για τη χορήγηση παθητικής ανοσίας έναντι του SARS-CoV-2 σε νεογνά μετά τον μητρικό εμβολιασμό με εμβόλια με βάση το mRNA (Rottenstreich et al., 2021).

11 Ιός ΖΙΚΑ

11.1 Χαρακτηριστικά

Ο ιός Ζίκα (ZIKV) είναι μέλος του γένους *Flavivirus* που ανήκει στην οικογένεια των *Flaviviridae*, που σχετίζεται με τον ιό του δάγκειου πυρετού (DENV), τον ιό του κίτρινου πυρετού (YFV), τον ιό της ιαπωνικής εγκεφαλίτιδας (JEV), τον ιό Chikungunya (CHIKV) και τον ιό του Δυτικού Νείλου (ΔΥΤ). Είναι ένας περιβλημένος και εικοσαεδρικός ιός που περιέχει ένα μονόκλωνο, θετικής αίσθησης RNA. μεταδίδεται από τα κουνούπια *Aedes* που είναι ενεργά κατά τη διάρκεια της ημέρας, τις σεξουαλικές επαφές, τις μεταγγίσεις αίματος και την κάθετη μετάδοση (Oyarzún-Arrau et al., 2020).

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η λοίμωξη από ZIKV είναι ασυμπτωματική (έως 80%) μετά από μια περίοδο επώασης 3 έως 14 ημερών. Μερικές φορές οι ασθενείς εμφανίζουν κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, χαμηλό πυρετό, μυαλγία / αρθραλγία, κεφαλαλγία και επιπεφυκίτιδα (Agora, 2020). Στους ενήλικες, η λοίμωξη από ZIKV έχει συσχετιστεί με νευρολογικές διαταραχές, όπως το σύνδρομο Guillain-Barré και η οξεία μυελίτιδα, οφθαλμικές διαταραχές, υπερτασική ιριδοκυκλίτιδα, ωχροπάθεια, ραγοειδίτιδα, θρομβοπενική πορφύρα και παροδική μυοκαρδίτιδα (Musso, Ko & Baud, 2019). Αντίθετα, το ξέσπασμα του ιού Ζίκα το 2015-16 έφερε την προσοχή του κόσμου στη σχέση μεταξύ της λοίμωξης από ZIKV και της μικροκεφαλίας σε έμβρυα και νεογνά που γεννήθηκαν από γυναίκες που μολύνθηκαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Devakumar et al., 2017).

Μεταξύ των εκτεθειμένων εμβρύων, η εμβρυϊκή απώλεια εμφανίστηκε στο 14% και σοβαρές επιπλοκές συμβατές με το Συγγενές Σύνδρομο Ζίκα (CZS) εμφανίστηκαν στο 21% (Musso, Ko & Baud, 2019). Μέχρι σήμερα, αν και σωματίδια ZIKV έχουν ανιχνευθεί στο ανθρώπινο γάλα, ο θηλασμός δεν έχει επιβεβαιωθεί ως οδός μετάδοσης και συνιστάται στις μητέρες με πιθανή ή επιβεβαιωμένη λοίμωξη από ZIKV να συνεχίσουν να θηλάζουν τα μωρά τους (Centeno-Tablante et al., 2021).

11.2 Διάγνωση

Οι έγκυες γυναίκες με λοίμωξη από ZIKV θα πρέπει να ελέγχονται σειριακά, αν και ο προγεννητικός υπερηχογραφικός έλεγχος δεν μπορεί πάντα να ανιχνεύσει ανωμαλίες CZS. Ειδική IgM μπορεί να ανιχνευθεί στη μητέρα ήδη 4-5 ημέρες μετά τις λοιμώξεις και για έως και 12 εβδομάδες. μετά από έκθεση, ένα αρνητικό τεστ IgM ELISA σχετίζεται στενά με την απουσία πρόσφατης λοίμωξης. Ενώ η αμνιοπαρακέντηση είναι χρήσιμη για τη διάγνωση άλλων εμβρυϊκών ιογενών λοιμώξεων, η ανάγκη δοκιμής αμνιακού υγρού για την ανίχνευση του ZIKV RNA εξακολουθεί να συζητείται (Mercado et al., 2020).

11.3 Μετάδοση -επιπλοκές

Υπάρχει κάθετη μετάδοση, από τη μητέρα στο έμβρυο, του ιού ZIKA (Petersen, Jamieson & Honein, 2016).

Η έκθεση της μητέρας στο ZIKV προκαλεί διάχυτη βλάβη του πλακούντα, με υπερπλασία της τροφοβλάστης, εστιακές περιοχές νέκρωσης και απώλεια εμβρυϊκών αιμοφόρων αγγείων. Αυτές οι αλλαγές πιθανώς προάγουν δυσμενείς εμβρυϊκές εκβάσεις, ακόμη και απουσία εμβρυϊκής λοίμωξης (Szaba et al., 2018). Παρουσία λοίμωξης από ZIKV, η πρωτεΐνη Bcl-2 έχει αποδειχθεί ότι υπερεκφράζεται στα κύτταρα συγκυτιτροθοροβλάστης του τρίτου τριμήνου, οδηγώντας σε υψηλότερη κυτταρική απόπτωση και εμμονή των ιικών σωματιδίων στον πλακούντα (Santos et al., 2020).

Μετά την παραβίαση της διεπαφής μητέρας-εμβρύου, ο ιός φτάνει στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο μέσω αιματογενούς οδού ή μέσω του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, όπου έχουν αποδειχθεί αυξημένα ειδικά επίπεδα ανοσοσφαιρινών σε νεογνά που εκτέθηκαν στον Ζίκα κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής (Nascimento-Carvalho et al., 2020).

Ο υποδοχέας AXL φαίνεται να είναι ο κύριος συμπαράγοντας εισόδου ZIKV στα ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα της ομφαλικής φλέβας (HUVECs), επιτρέποντας στον ιό να εισέλθει στην εμβρυϊκή κυκλοφορία του αίματος για να αποκτήσει πρόσβαση σε άλλους εμβρυϊκούς ιστούς (Auriti, 2021).

Τα βασικά χαρακτηριστικά των ανωμαλιών CZS περιλαμβάνουν τόσο δομικές βλάβες όσο και λειτουργικές ανωμαλίες. Συνήθως παρατηρείται μια ακολουθία διαταραχής του εγκεφάλου του εμβρύου, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής μικροκεφαλίας, και της μερικής κατάρρευσης του κρανίου. Οι ανωμαλίες του εγκεφάλου περιλαμβάνουν την αραίωση του φλοιού, την υποπλασία της παρεγκεφαλίδας, τη δυσγένεση του μεσολόβιου και των γυρικών ανωμαλιών, τις γραμμικές ασβεστοποιήσεις (κυρίως υποφλοιώδεις), την κοιλιομεγαλία και τους αυξημένους περιεγκεφαλικούς χώρους (Musso, Ko & Baud, 2019).

Η απουσία κλινικών και νευροακτινολογικών CZS ανωμαλιών κατά τη γέννηση δεν αποκλείει μελλοντικές λειτουργικές επιπτώσεις τόσο για το προσβεβλημένο βρέφος όσο και για την οικογένειά του, όπως επιληπτικές κρίσεις, απώλεια ακοής, μη φυσιολογική οπτική λειτουργία, δυσφαγία, διαταραχές ύπνου και νευροαναπτυξιακή δυσλειτουργία (Grant et al., 201).

11.4 Θεραπεία-πρόληψη

Επί του παρόντος δεν υπάρχει αδειοδοτημένο εμβόλιο ή συγκεκριμένο φάρμακο για την πρόληψη ή τη θεραπεία της λοίμωξης από ZIKV. Η πρωτογενής πρόληψη πρέπει να επικεντρώνεται στην εκπαίδευση των εγκύων γυναικών. Όλα τα μη απαραίτητα ταξίδια σε προορισμούς με κίνδυνο Ζίκα θα πρέπει να αποφεύγονται. Εάν τα ταξίδια δεν μπορούν να αποφευχθούν ή εάν οι γυναίκες ζουν σε περιοχές κινδύνου, πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα προστασίας. Τα τσιμπήματα κουνουπιών θα μπορούσαν να προληφθούν με την κάλυψη του εκτεθειμένου δέρματος και τη χρήση κατάλληλων εντομοαπωθητικών, όπως η πικαριδίνη ή το διαιθυλοτολουαμίδιο (DEET). Οι γυναίκες που ταξίδεψαν σε περιοχές υψηλού κινδύνου θα πρέπει να περιμένουν τουλάχιστον 2 μήνες πριν προσπαθήσουν να μείνουν έγκυες, ανεξάρτητα από τα συμπτώματα (Richard et al., 2017).

Συμπέρασμα

Οι ιογενείς λοιμώξεις μπορούν να βλάψουν το έμβρυο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και να προκαλέσουν αυθόρμητη έκτρωση, εμβρυικό θάνατο, ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης). Επίσης μπορούν να βλάψουν το νεογέννητο και να προκαλέσουν συγγενείς ανωμαλίες, ασθένειες οργάνων με διάφορες συνέπειες, όπως κώφωση, τύφλωση, ανεπάρκεια οργάνων κ.ά. Υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες που επηρεάζουν τη συχνότητα μετάδοσης στο έμβρυο και αυτοί είναι ο χρόνος της λοίμωξης κατά την εγκυμοσύνη, η σειρά της λοίμωξης, η πρωτογενής ή επαναμόλυνση ή η χρόνια λοίμωξη, ο τύπος παράδοσης, οι κοινωνικοοικονομικές συνθήκες και ο θηλασμός. Τα συχνά μολυσμένα νεογνά, συμπτωματικά κατά τη γέννηση, έχουν χειρότερα αποτελέσματα από τα ασυμπτωματικά. Πολλά ασυμπτωματικά μωρά αναπτύσσουν μακροπρόθεσμα νευροαισθητηριακά αποτελέσματα.

Ο τρόπος με τον οποίο ο ιός αλληλεπιδρά με το μητρικό ανοσοποιητικό σύστημα, η μητρική-εμβρυϊκή διεπαφή και ο πλακούντας δίνουν της εξηγήσεις για τα αποτελέσματα αυτά καθώς και τις διαφορές που παρατηρούνται κατά καιρούς στα εμβρυϊκά αποτελέσματα των μητρικών λοιμώξεων. Το μητρικό ανοσοποιητικό σύστημα υφίσταται λειτουργική προσαρμογή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, που κάποτε θεωρούνταν φυσιολογική ανοσοκαταστολή. Αυτή η προσαρμογή, ζωτικής σημασίας για τη δημιουργία ισορροπίας μεταξύ της μητρικής ανοσίας και του εμβρύου, είναι απαραίτητη για την προώθηση και την υποστήριξη της ίδιας της εγκυμοσύνης και της ανάπτυξης του εμβρύου. Όταν αυτή η προσαρμογή διαταραχθεί από την ιογενή λοίμωξη, η ισορροπία σπάει και η λοίμωξη μπορεί να εξαπλωθεί και να οδηγήσει σε δυσμενή αποτελέσματα για το έμβρυο.

Βιβλιογραφικές αναφορές

Ξενόγλωσση

Abbasi, N., Johnson, J.A. & Ryan, G. (2017). Fetal anemia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 50(2): 145–153.

ACOG- The American College of Obstetricians and Gynecologists. No. 752 (2018). Prenatal and perinatal human immunodeficiency virus testing. *Obstetrics and gynecology*, 132(3):e138-e142.

ACOG -The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin, No 82 (2007). Management of Herpes in Pregnancy. *Obstetrics & gynecology*. 109(6):1489-1498.

Adamo, M.P., Zapata, M. & Frey, T.K. (2008). Analysis of gene expression in fetal and adult cells infected with rubella virus. *Virology*, 370:1-11.

Agut, H., Bonnafous, P. & Gautheret-Dejean, A. (2015). Human Herpesviruses 6A, 6B, and 7. *Microbiology spectrum*, 4: 1-18.

Algarroba, G.N., Rekawek, P., Vahanian, S.A., Khullar, P., Palaia, T., Peltier, M.R., Chavez, M.R. & Vintzileos, A.M. (2020). Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 223(2):275-278.

American College of Obstetricians and Gynecologists (2007). Management of herpes in pregnancy. ACOG practice bulletin no. 82. *Obstetrics Gynecology*, 109: 1489-1498.

Anzivino, E., Fioriti, D., Mischitelli, M., Bellizzi, A., Barucca, V., Chiarini, F. & Pietropaolo, V. (2009). Herpes simplexvirus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention. *Virology Journal*, 6(40).

Arora, H.S. (2020). A to Z of Zika virus: A comprehensive review for clinicians. *Global Pediatric Health*, 7:1-14.

Arvin, A.M. & Gildea, D. (2013). Varicella-zoster virus. *Scopus*, 2: 2015-2057.

Attard, L., Tadolini, M., De Rose, D.U. & Cattalini, M. (2018). Overview of fever of unknown origin in adult and paediatric patients. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 36: S10-S24.

Attwood, L.O., Holmes, N.E. & Hui, L. (2020). Identification and management of congenital parvovirus B19 infection. *Prenatal diagnosis*, 40(13):1722-1731.

- Auriti, C., De Rose, D.U., Santisi, A., Martini, L., Piersigilli, F., Bersani, I., Ronchetti, M.P. & Caforio, L. (2021). Pregnancy and viral infections: Mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1867(10):166198.
- Auriti, C., Piersigilli, F., De Gasperis, M.R., & Seganti, g. (2009). Congenital varicella syndrome: still a problem? *Fetal Diagnosis and Therapy*, 25:224-229.
- Baer, H. R., McBride, H.E., Caviness, A.C. & Demmler-Harrison, C.J. (2014). Survey of congenital cytomegalovirus (cCMV) knowledge among medical students. *Journal of Clinical Virology*, 60(3):222–242.
- BaAlawi, F., Robertson, P.W., Lahra, M. & Rawlinson, W.D. (2012). Comparison of five CMV IgM immunoassays with CMV IgG avidity for diagnosis of primary CMV infection. *Pathology*, 44(4): 381–383.
- Balasundaram, S., Ranganathan, K., Umadevi, K., Gunaseelan, R., Kumaraswamy, N., Solomon, S., Devaleeno, B. & Ambrose, P. (2011). Oral lesions associated with nevirapine-related Stevens Johnson syndrome: a report of four cases. *Journal of oral & Maxillofacial pathology*, 15(1):39-45.
- Bartholomew, M.L. & Lee, M.-J. (2018). Management of hepatitis B infection in pregnancy. *Clinical obstetrics Gynecology*, 61(3): 137-145.
- Bascietto, F., Liberati, M., Murgano, D., Buca, D., Iacovelli, A., Flacco, M., Manzoli, L., Famillari, A., Scambia, G. & D'Antonio, F. (2018). Outcome of fetuses with congenital parvovirus B19 infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 52(5):569-576.
- Benoist, G., Leruez-Ville, M., Magny, J.F., Jacquemard, F., Salomon, L.J. & Ville, Y. (2013). Management of pregnancies with confirmed cytomegalovirus fetal infection. *Fetal diagnosis and therapy*, 33(4): 203-214.
- Bernstein, H.B. & Wegman, A.D. (2018). HIV infection: antepartum treatment and management. *Clinical obstetrics and gynecology*, 61(1): 122–136.
- Berardi, A., Lugli, L., Rossi, C., Chiara, L.M., Guidotti, I., Gallo, C. & Ferrari, F., (2011). Neonatal herpes simplex virus. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 24(1): 88–90.

- Best, J.M., O'Shea, S., Tipples, G., Davies, N., Al-Khusaiby, S.M., Krause, A., Hesketh, L.M., Jin, L. & Enders, G. (2002). Interpretation of rubella serology in pregnancy— pitfalls and problems. *BMJ*, 325(7356):147–148.
- Binda, S., Pellegrinelli, L., Terraneo, M., Caserini, A., Primache, V., Bubba, L. & Barbi, M. (2016). What people know about congenital CMV: an analysis of a large heterogeneous population through a web-based survey. *BMC Infectious Diseases*, 16(513).
- Bonanni, P., Breuer, J., Gershon, A., Gershon, M., Hryniewicz, W., Papaevangelou, V., Rentier, B., Rümke, H., Sadzot-Delvaux, C., Senterre, J., Weil-Olivier, K. & Wutzler, P. (2009). Varicella vaccination in Europe - taking the practical approach. *BMC Medicine*, 7:26.
- Bonvicini, F., Bua, G. & Gallinella, G. (2017). Parvovirus B19 infection in pregnancy — awareness and opportunities. *Current Opinion in Virology*, 27:8-14.
- Boppana, S.B., Ross, S.A. & Fowler, K.B. (2013). Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome. *Clinical infectious diseases*, 57(suppl 4): S178–S81.
- Borghesi, A., Cipelletti, P., Maragliano, R., Manzoni, P. & Stronati, M. (2013). Human herpesvirus-6 associated neonatal urticaria multiforme. *ADC fetal & Neonatal*, 98(5): F450.
- Bortolotti, D., Soffritti, I., D'Accolti, M., Gentili, V., Di Luca, D., Rizzo, R. & Caselli, E. (2020). HHV-6A infection of endometrial epithelial cells affects miRNA expression and trophoblast cell attachment. *Reproductive Sciences*, 27:779-786.
- Bouthry, E., Picone, O., Hamdi, G., Grangeot-Keros, L., Ayoubi, j.-M. & Vauloup-Fellous, C. (2014). Rubella and pregnancy: diagnosis, management and outcomes. *Prenatal diagnosis*, 34(13):1246–1253.
- Boxall, E.H., Maple, P.A., Rathod, P. & Smit, E. (2011). Follow-up of pregnant women exposed to chicken pox: an audit of relationship between level of antibody and development of chicken pox. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 30:1193–1200.
- Breuer, J. (2008). Herpes zoster: new insights provide an important wake-up call for management of nosocomial transmission. *Journal of infectious diseases*, 197(5): 635-637.
- British HIV (2018). Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018. *HIV Medicine*, 20(S3):s2-s85.
- Britt, W. (2018). Maternal immunity and the natural history of congenital human Cytomegalovirus infection *Viruses*, 10(8):405.

- Britt, W. (2015). Controversies in the natural history of congenital human cytomegalovirus infection: the paradox of infection and disease in offspring of women with immunity prior to pregnancy. *Medicine Microbiology Immunology*, 204:263-271.
- Broliden, K., Tolfvenstam, T. & Norbeck, (2006). O. Clinical aspects of parvovirus B19 infection. *Journal of internal medicine*, 260(4): 285–304.
- Brown, Z. (2004). Preventing Herpes Simplex Virus Transmission to the Neonate. *Herpes*, 11.
- Brown, D.M., Zhang, Y. & Scheuermann, R.H. (2020). Epidemiology and sequence-based evolutionary analysis of circulating non-polio enteroviruses. *Microorganisms*, 8(12):1-23.
- Brown, R.S., McMahon, B.J., Lok, A.S.F., Wong, J.B., Ahmed, A.T., Mouchli, M.A., Wang, Z., Prokop, L.J., Murad, M.H. & Khaled, M. (2015). Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, 63(1): 319-333.
- Boucoiran, I. & Castillo, E., (2018). Rubella in pregnancy. *Journal of obstetrics gynaecology*, 40(5): 1646-1656.
- Cannon, M.J., Schmid, D.S. & Hyde, T.B. (2010). Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Reviews in medical virology*, 20(4): 202-213.
- Cannon, M.J. (2009). Congenital cytomegalovirus (CMV) epidemiology and awareness. *Journal of Clinical Virology*, 46: S6–S10.
- Castillo, E., Murphy, K. & van Schalkwyk, J. (2017). Hepatitis B and pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 39(3): 181-190.
- Centeno-Tablante, E., Medina-Rivera, E., Finkelstein, J.L., Herman, H.S., Payco-Solon, P., Garcia-Casal, M.N., Rogers, LO., Ghezzi-Koper, K., Zambrano, L., Velasquez, A., Asinc, C., Pena-Rosas, J.P. & Metha, S. (2021). Update on the transmission of Zika virus through breast Milk and breastfeeding: a systematic review of the evidence. *Viruses*, 13(1).
- Center for Disease Control and Prevention (CDC) Varicella. (2015). *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. The Pink Book: Course Textbook.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Decline in annual incidence of varicella--selected states, 1990-2001. (2003). *MMWR* 52:884–885.

- Ciavattini, A., Vichi, M., Rinci, A. & Tsiroglou, D. (2007). Infezionivirali in gravidanza: gestione e raccomandazioni. *La Colpo-scopia in Italia*, 2:11–16.
- Cherpes, T.L., Meyn, L.A., Krohn, M.A., Lurie, J.G. & Hillier, S.L. (2003). Association between acquisition of herpes simplex virus type 2 in women and bacterial vaginosis. *Clinical Infectious Diseases*, 37(3):319-325.
- Chilaka, V.N. & Konje, J.C. (2020). HIV in pregnancy – An update. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*, 256:484-491.
- Chuang, Y.-Y. & Huang, Y.-C. (2019). Enteroviral infection in neonates. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 52(6):851-857.
- Coll, O., Benoist, G., Ville, Y., Weisman, L.E., Botet, F., the WAMP Infections Working Group, Anceschi, M.M., Greenough, A., Gibbs, R.S. & Carbonell-Estrany, X. (2009). Guidelines on CMV congenital infection. *Journal of Perinatal Medicine*, 37(5):433–445.
- Connell, L.E., Salihu, H.M., Salemi, J.L., August, E.M., Weldeselasse, H. & Mbah, A.K. (2011). Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcomes. *Liver International*, 31(8):1163-1170.
- Cordier, A.G., Vauloup-Fellous, C., Grangeot-Keros, L., Cohen, R.H. & Ress, K.R. (2012). Pitfalls in the diagnosis of congenital rubella syndrome in the first trimester of pregnancy. *Prenatal diagnosis*, 32(4):496–497.
- Corey, L. & Wald, A. (2009). Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *New England journal of medicine*, 361(3): 1376-1385.
- Crane, J., Mundle, W. & Boucoiran, I. (2014). Parvovirus B19 infection in pregnancy. *Journal of Obstetrics Gynaecology of Canada*, 36:1107-1116.
- Crane J, Mundle, W. & Boucoiran I. (2014). Parvovirus B19 Infection in Pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 36(12):1107-1116.
- Crane, J., Mundle, W., Boucoiran, I., Gagnon, R., Bujold, E., Basso, M., Bos, H., Brown, R., Cooper, S., Gouin, K., McLeod, N.L., Menticoglou, S., Mundle, W., Pylypjuk, C., Roggensack, A. & Sanderson, F. (2011). Parvovirus B19 infection in pregnancy. *Journal of Obstetrics Gynaecology of Canada*, 36(3): 1107–1116.
- Crovetto, F., Crispi, F., Liurba, E., Pascal, R., Larroya, M., Trilla, C., Camacho, M., Medina, C., Dobano, C., Gome-Roig, M.L., Figueras, F. & Gratacos, E. (2021). Impact of SARS-CoV-

2 infection on pregnancy outcomes: a population-based study. *Clinical infectious diseases*, 73(10):1768-1775.

Cusini, M. & Ghislanzoni, M. (2001). The importance of diagnosing genital herpes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 47(1):9-16.

Cusini, M. Cusan, M., Parolin, C., Scioccati, L., Decleva, I., Mengoli, C., Suligo, B. & Palú, G., Seroprevalence of herpes simplex virus type 2 infection among attendees of a sexually transmitted disease clinic in Italy. *Sexually transmitted diseases*, 27(5): 292–295.

Dantuluri, K.L., Konvinse, K.C., Crook, J., Thomsen, I.P.T., & Banerjee, R. (2020). Human herpesvirus 6 detection during the evaluation of sepsis in infants using the FilmArray meningitis/encephalitis panel. *Journal of pediatrics*, 223: 204-206.

Deka, D., Rustgi, R., Singh, S. & roy, K.K. (2006). Diagnosis of acute rubella infection in pregnancy. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 56(1):44-46.

De Kegel, A., Maes, L., Dhooge, I., van Hoecke, H., De Leenheer, E. & Van Waelvelde, H. (2016). Early motor development of children with a congenital cytomegalovirus infection. *Research in Developmental Disabilities*, 48: 253–261.

De Paschale, M. & Clerici, P. (2016). Microbiology laboratory and the management of mother-child varicella-zoster virus infection. *World journal of virology*, 5(3):97-124.

Devakumar, D., Bamford, A., Ferreira, M.U., Broad, J., Rosch, R.E., Groce, N., Breuer, J., Cardoso, M.A., Copp, A.J., Alexandre, P., Rodrigues, L.C. & Abubakar, I. (2017). Infectious causes of microcephaly: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *The lancet infectious diseases*, 18(1):e1-13.

Dolbear, G.L., Moffat, J., Falkner, C. & Wojtowycz, M. (2003). A pilot study: is attenuated varicella virus present in breast milk after postpartum immunization? *Obstetrics Gynecology*, 101(4):47S.

Dollard, S.C., Grosse, S.D. & Ross, D.S. (2007). New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Reviews in medical virology*, 17(5): 355–363.

Domeika, M., Bashmakova, M., Savicheva, A., Kolomic, N., Sokolovskiy, E., Hallén, A., Unemo, M. & Ballard, R.C. (2010). Guidelines for the laboratory diagnosis of genital herpes in eastern Euro-pean countries. *Eurosurveillance*, 15(44).

- Doutré, S.M., Barrett, T.S., Greenlee, J. & White, K.R. (2016). Losing Ground: Awareness of Congenital Cytomegalovirus in the United States. *The journal of early hearing detection and intervention*, 1(2): 39-48.
- Doyle, N.M., Levison, J.E. & Gardner, M.O. (2005). Rapid HIV versus enzyme-linked immunosorbent assay screening in a low-risk Mexican American population presenting in labor: a cost-effectiveness analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 193(3 Pt 2): 1280-1285.
- Drago, F., Ciccarese, G., Herzum, A., Rebora, A. & Parodi, A. (2018). Pityriasis Rosea during pregnancy: major and minor alarming signs. *Dermatology.*, 234: 31-36.
- Dworkin, R.H. & Johnson, R.W. (2006). Post-herpetic neuralgia. *Herpes*. 13(1):21A–27A
- Enders, G., Daiminger, A., Bäder, U., Exler, S. & Enders, m. (2011). Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *Journal of clinical virology*, 52(3): 244-246.
- Emery, V.C. & Lazzarotto, T. (2017). Cytomegalovirus in pregnancy and the neonate. *F1000Res*, 6:138. doi: 10.12688/f1000research.10276.1
- Feldman, B., Yinon, Y., Tepperberg- Oikawa, M., Yoeli, R., Schiff, E. & Lipitz, S. (2011). Pregestational, periconceptional, and gestational primary maternal cytomegalovirus infection: prenatal diagnosis in 508 pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology*, 205(4):342.e1–6.
- Feng, M., Liao, Y., Gao, Y., Jiang, G., Wang, L., Zhang, Y., Fan, S., Xu, X. & Li, Q. (2020). Mechanism for the lethal effect of enterovirus A71 intracerebral injection in neonatal mice. *Laboratory Investigation*, 100: 596-605.
- Figliozzi, S., Masci, P., Ahmadi,N., Tondi, L., Koutli, E., Aimo, A., Stamatelopoulos, K., Dimopoulos, M.A., Caforio, A.L.P. & Georgiopoulos, G., (2020). Predictors of adverse prognosis in Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Investigation*, 50(10): article e13362.
- Finger-Jardim, F., Avila, E.C., Vanusa, P., Gonçalves, C.V., C, de Martinez, A.M.B. & Soares, M.A. (2017). Prevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 at maternal and fetal sides of the placenta in asymptomatic pregnant women. *American Journal of Reproductive Immunology*, 78(1): 1-12.

Foley, E., Clarke, E., Beckett, V.A., Harrison, S., Pillai, A., FitzGerald, M., Owen, P., Low-Beer, N. & Patel, R. (2014). *Management of genital herpes in pregnancy*. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Available at <https://www.bashhguidelines.org/media/1060/management-genital-herpes.pdf>

Fowler, M.G., Qin, M., Fiscus, S.A., Currier, J.S., Flynn, P.M., Chipato, T., McIntyre, J., Gnanashanmugam, G., Siberry, G.K., Coletti, A.S., Taha, T.E., Klingman, K.L., Martinson, F.E., Owor, M., Violari, A., Moodley, D., Theron, G.B., Bhosale, R., Bobat R., Chi, B.H., Strehlau, R., Mlay, P., Loftis, A.J., Browning, R., Fenton, T., Purdue, L., Basar, M., Shapiro, D.E. & Mofenson, L.M. (2016). Benefits and risks of antiretroviral therapy for perinatal HIV prevention. *New England journal of medicine*, 375(18):1726-1737.

Fowler, K.B., Stagno, S. & Pass, R.F. (2004). Interval between births and risk of congenital cytomegalovirus infection. *Clinical Infectious Diseases*, 38(7): 1035–1037.

Gabutti, G. (2007). VZV infection: epidemiology and prevention. *Journal of preventive medicine and hygiene*, 48(3):65–71.

Gallinella, G. (2018). The clinical use of parvovirus B19 assays: recent advances. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 18(9): 821-832.

Gardella, C. & Brown, Z.A. (2007). Managing varicella zoster infection in pregnancy. *Cleveland clinic journal of medicine*, 74(4):290–296.

Gaymard, A., Pichon, M., Bal, A., Massoud, M., Buenerd, A., Massardier, J., Combourieu, D., Guibaud, P., Lina, B., Mekki, Y., Morfin, F. & Bolze, P.-A., (2018). How to manage chickenpox during pregnancy: case reports. *Annales de Biologie Clinique*, 76(6): 669-674.

Gilby, D.M., Mee, J.B., Kamlin, C.O.F., Kornman, L.H., Davis, P.G. & Manley, B.J. (2019). Outcomes following antenatal identification of hydrops fetalis: a single-centre experience from 2001 to 2012. *BMJ journal*, 104(3): F253-F258.

Gilden, D.H., Kleinschmidt-DeMasters, B.K., LaGuardia, J.J., Mahalingam, R. & Cohrs, R.J. (2000). Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *New England journal of medicine*, 342: 635–645.

Gnann, J.W. & Whitley, R.J. (2002). Clinical practice. Herpes zoster. *New England journal of medicine*, 347(5):340–346.

Gottlieb, S.L., Douglas, J.M., Schmid, D.S., Bolan, G., Iatesta, M., Malotte, C.K., Zenilman, J., Foster, M., Barón, A.E., Steiner, J.F., Peterman, T.A. & Kamb, M.L. (2002). Seroprevalence

and correlates of herpes simplex virus type 2 infection in five sexually transmitted-disease clinics. *Journal of Infectious Diseases*, 16(10):1381–1389.

Grant, R., Fléchelles, O., Tressières, B., Dialo, M., Elenga, N., Mediamolle, N., Mallard, A., Hebert, J.-C., Lachaume, N., Couchy, E., Hoen, B. & Fontanet, A. (2021). In utero Zika virus exposure and neurodevelopment at 24 months in toddlers normocephalic at birth: a cohort study. *BMC Medicine*, 19(12):1-11.

Grant, G.B., Desai, S., Dumolard, L., Kretsinger, K. & Reef, S.E. (2019). Progress toward rubella and congenital rubella syndrome control and elimination - worldwide, 2000–2018. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 68(39): 855-859.

Guerra, B., Simonazzi, G., Banfi, A., Lazzarotto, T., Farina, A., Lanari, M. & Rizzo, N. (2007). Impact of diagnostic and confirmatory tests and prenatal counseling on the rate of pregnancy termination among women with seropositive cytomegalovirus immunoglobulin M antibody titers. *American Journal of Obstetrics Gynecology*, 196(3):221:e1–e6.

Gupta, R., Warren, T. & Wald, A. (2007). Genital herpes. *Lancet*, 370:2127-2137.

Hall, C.B., Caserta, M.T., Schnabel, K.C., Shelley, L.M., Carnahan, J.A., Marino, A.S., Yoo, C. & Lofthus, G.K. (2010). Transplacental Human Herpesvirus 6 (HHV-6) congenital infection caused by maternal chromosomally integrated virus. *The journal of infectious diseases*, 201(4): 505-507.

Hall, C.B., Caserta, M.T., Schnabel, K.C., Boettrich, G., McDermott, M.P., Lofthus, G.K., Carnahan, J.A. & Dewhurst, S. (2004). Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7). *The Journal of Pediatrics*, 145(4): 472-477.

Hambleton, S. & Gershon, A.A. (2005). Preventing varicella-zoster disease. *Clinical Microbiology Review*, 18(1):70–80.

Hamilton, S.T., van Zuylen, W., Shand, A., Scott, G.M., Naing, Z., Hall, B., Craig, M.E. & Rawlinson, W.D. (2014). Prevention of congenital cytomegalovirus complications by maternal and neonatal treatments: a systematic review. *Reviews in Medical Virology*, 24(6):420-433.

Hamprecht, K., Maschmann, J., Vochem, M., Dietz, K., Speer, C.P. & Jahn, G. (2001). Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet*, 357(9255): 513–518.

- Havens, P.L., Chakraborty, R., Cooper, E., Emmanuel, P.J., Flynn, P.M. & Hoyt, L.G. (2008). HIV testing and prophylaxis to prevent mother-to-child transmission in the United States. *American Academic of Pediatrics Committee on Pediatric AIDS*, 122(5):1127-1134.
- Hazell, S.L. (2007). Clinical utility of avidity assays. *Expert Opinion on Medical Diagnostics*, 1(4): 511–519.
- Hou, J., Cui, F., Ding, Y., Dou, X., Duan, Z., Han, G., Jia, J., Mao, Q., Li, J., Li, Z., Liu, Z., Wei, L., Xie, Q., Yang, X., Zhang, H. & Zuang, H. (2019). Management algorithm for interrupting mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(10):1929-1936.
- Hughes, B.L. & Gyamfi-Bannerman, C. (2016). Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *American journal of obstetrics and gynecology*, 214(6):B5-B11.
- Hyde, T.B., Schmid, D.S. & Cannon, M.J. (2010). Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: implications for congenital CMV. *Reviews in medical virology*, 20(5):311–326.
- Indolfi, G., Easterbrook, P., Dusheiko, G., Siberry, G., Chang, M., Thorne, C., Bulterys, M., Chan, P.-L., El-Sayed, M.H., Giaquinto, C., Jonas, M.M., Meyers, T., Walsh, N., Wirth, S. & Penazzato, M. (2019). Hepatitis B virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 4(6): 466-476.
- Johnston, C. & Corey, L. (2016). Current concepts for genital herpes simplex virus infection: diagnostics and pathogenesis of genital tract shedding. *Clinical microbiology reviews*, 29: 149-161.
- Juan, J., Gil, M., Rong, Z., Zhang, Y., Yang, H. & Poon, L. (2020). Effects of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcomes: a systematic review. *Ultrasound Obstetrics gynecology*, 1:265.
- Kagan, K.O., Enders, M., Schampera, M.S., Baeumel, E., Hoopmann, M., Geipel, A., Berg, C., Goelz, R., de Catte, L., Wallwiener, D., Brucker, S., Adler, S.P., Jahn, G. & Hamprecht, K. (2019). Prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus after primary maternal infection in the first trimester by biweekly hyperimmunoglobulin administration. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 53(3): 383-389.

- Kamel, N., Metwally, L., Sayed Ahmed, W.A., Lotfi, M. & Younis, S. (2014). Primary cytomegalovirus infection in pregnant Egyptian women confirmed by cytomegalovirus IgG avidity testing. *Medical Principles and Practice*, 23(1):29–33.
- Katz, J., Cooper, E.M., Walther, R.R., Sweeney, E.W. & Dworkin, R.H. (2004). Acute pain in herpes zoster and its impact on health-related quality of life. *Clinical infectious diseases*, 39(3):342–348.
- Kaufer, B.B. & Flamand, L. (2014). Impact on virus, cell and organismal biology. *Current Opinion in Virology*, 9: 111-118.
- Kempf, W., Meylan, P., Gerber, S., Aebi, C., Agosti, R., Büchner, S., Coradi, B., Garweg, J., Hirsch, H., Kind, C., Lauper, U., Lautenschlager, S., Reusser, P., Ruef, C., Wunderli, W. & Nadal, D. (2007). Swiss recommendations for the management of varicella zoster virus infections. *Swiss Medical Weekly*, 137(17-18):239–251.
- Kielaitte, D. & Paliutyte, V. (2022). Parvovirus (B19) Infection during Pregnancy: Possible Effect on the Course of Pregnancy and Rare Fetal Outcomes. A Case Report and Literature Review. *Medicina*, 58:1-11.
- Kim, F., Reichman, V. & Hooven, T.A. (2020). Human Herpesvirus-6 meningitis in a premature infant with fevers: a case and literature review. *Clinical Medicine Insights: Case Reports*, 13: 1-6.
- Kimberlin, D.W., Jester, P.M., Sánchez, P.J., Ahmed, A., Arav-Boger, R., Michaels, M.G., Ashouri, N., Englund, J.A., Estrada, B., Jacobs, R.F., Romero, J.R., Sood, S.K., Whitworth, M.S., Abzug, M.J., Caserta, M.T., Fowler, S., Lujan-Zilbermann, J., Storch, G.A., DeBiasi, R.L., Han, J.-Y., Palmer, A., Weiner, L.B., Bocchini, J.A., Dennehy, P.H., Finn, A., Griffiths, P.D., Luck, S., Gutierrez, K., Halasa, N., Homans, J., Shane, A.L., Sharland, M., Simonsen, K., Vanchiere, J.A., Woods, C.R., Sabo, D.L., Aban, I., Kuo, H., James, S.H., Prichard, M.N., Griffin, J., Giles, D., Acosta, E.P., Whitley, R.J., National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group, (2015). Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *The New England journal of medicine*, 372(10):933-943.
- Kriebs, J.M. (2008). Understanding Herpes Simplex Virus: Transmission, Diagnosis, and Considerations in Pregnancy Management. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 53(3):202-208.

- Kushner, T. & Reau, N. (2020). Changing epidemiology, implications, and recommendations for hepatitis C in women of childbearing age and during pregnancy. *Journal of Hepatology*, 74(3): 33814-33819.
- Lambert, N., Strebel, P., Orenstein, W., Icoenogle, J & Poland, G.A. (2015). Rubella. *Lancet*, 385(9984):2297–307.
- Lamont, R.F., Sobel, J.D., Carrington, D., Mazaki-Tovi, S., Kusanovic, J.P., Vaisbuch, E. & Romero, R. (2011). Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. *BJOG*, 118(10):1155–1162.
- Landry, M.L. (2016). Parvovirus B19. *Microbiology spectrum*, 4:1-13.
- Lauring, A.S. & Hodcroft, E.B. (2021). Genetic variants of SARS-CoV-2 - what do they mean? *JAMA*, 325: 529-531.
- Lazzarotto, T., Guerra, B., Lanari, M., Gabrielli, L. & Landini, M.P. (2008). New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Journal of Clinical Virology*, 41(3): 192–197.
- Leruez-Ville, M., Foulon, I., Pass, R. & Ville, Y. (2020a). Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1-20.
- Leruez-Ville, M., Guilleminot, T., Stirnemann, J., Salomon, L., Spaggiari, E., Faure-Bardon, V., Magny, J.-F. & Ville, Y. (2020b). Quantifying the burden of congenital CMV infection (cCMV) with longterm sequelae in subsequent pregnancies of women seronegative at their first pregnancy. *Clinical infectious diseases*, 1(7): 1598-1603.
- Leruez-Ville, M., Magny, J.-F., Couderc, S., Pichon, C., Parodi, M., Bussieres, L., Guilleminot, T., Ghout, I. & Ville, Y. (2017). Risk factors for congenital cytomegalovirus infection following primary and nonprimary maternal infection: a prospective neonatal screening study using polymerase chain reaction in saliva. *Clinical infectious diseases*, 65(3):398–404.
- Leruez-Ville, M., Sellier, Y., Salomon, L.J., Stirnemann, J.J., Jacquemard, F. & Ville, Y. (2013). Prediction of fetal infection in cases with cytomegalovirus immunoglobulin M in the first trimester of pregnancy: a retrospective cohort. *Clinical Infectious Diseases*, 56(10): 1428–1435.
- Leung, K.K., Hon, K., Yeung, A., Leung, A.K. & Man, E. (2020). Congenital infections in Hong Kong: An overview of TORCH. *Hong Kong Medicine journal*, 26(3):127–138.

- Leung, A.K.C., Sauve, R.S. & Davies, D.H. (2003). Congenital cytomegalovirus infection. *Journal of the national medical association*, 95(3):213-218.
- Li, M., Chen, L., Zhang, J., Xiong, C. & Li, X. (2020). The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. *PLoS One*, 15:1-12.
- Lim., Y. & Lyall, H. (2017). Congenital cytomegalovirus – who, when, what-with and why to treat. *Journal of infection*, 74(1):S89-S94.
- Lin, J.-Y., Kung, Y.-A. & Shih, S.-R. (2019). Antivirals and vaccines for Enterovirus A71. *Journal of Biomedical Science*, 26: 1-10.
- Liu, J.-Y., Wang, S.-M., Chen, I.-C., Yu, C.-K. & Liu, C.-C. (2013). Hepatic damage caused by coxsackievirus B3 is dependent on age-related tissue tropisms associated with the coxsackievirus-adenovirus receptor. *Pathogens and disease*, 68(2): 52-60.
- Lopata, S.M., McNeer, E., Dudley, J.A., Wester, C., Cooper, W.O., Carlucci, J.G., Espinosa, C.M., Dupont, W. & Patrick, S.W. (2020). Hepatitis C testing among perinatally exposed infants. *Pediatrics*, 145(3):e20192482.
- Lytvyn, L., Siemieniuk, R.A., Dilmitis, S., Ion, A., Chang, Y., Bala, M.M., Manja, V., Mirza, R., Rodriguez-Gutierrez, R., Mir, H., El Dib, R., Banfield, L., Vandvik, P.O. & Bewley, S., (2017). Values and preferences of women living with HIV who are pregnant, postpartum or considering pregnancy on choice of antiretroviral therapy during pregnancy. *BMJ Open*, 7(9):e019023.
- Mattson, S.N., Jones, K.L., Gramling, L.J., Schonfeld, A.M., Riley, E.P., Harris, J.A. & Chambers, C. (2003). Neurodevelopmental follow-up of children of women infected with varicella during pregnancy: a prospective study. *The pediatrics infectious disease journal*, 22(9): 819-823.
- Mace, G., Castaigne, V., Trabbia, A., Guigue, V., Cynober, E., Cortey, A., Lalande, V. & Carbonne, B. (2014). Fetal anemia as a signal of congenital syphilis. *Journal of maternal-fetal & neonatal medicine*, 27(13): 1375–1377.
- Mace', M., Cointe, D., Six, C., Levy-Bryhl, D., Parent du Chatelet, I., Ingrand, D. & Grangeot-Keros, L. (2004). Diagnostic value of reverse transcription-PCR of amniotic fluid for prenatal diagnosis of congenital rubella infection in pregnant women with confirmed primary rubella infection. *Journal of clinical microbiology*, 42(10): 4818-1820.

Magiorkinis, G., Angelis, K., Mamais, I., Katzourakis, A., Hatzakis, A., Albert, J., Lawyer, G., Hamouda, O., Struck, D., Vercauteren, J., Wensing, A., Alexiev, I., Åsjö, B., Balotta, C., Gomes, P., Camacho, R.J., Coughlan, S., Griskevicius, A., Grossman, Z., Horban, A., Kostrikis, L.G., Lepej, S.J., Liitsola, K., Linka, M., Nielsen, C., Otelea, D., Paredes, R., Poljak, M., Puchhammer-Stöckl, E., Schmit, J.C., Sönnnerborg, A., Staneková, D., Stanojevic, M., Stylianou, D.C. & Boucher, C.A.B. (2016). The global spread of HIV-1 subtype B epidemic. *Infection, Genetics and Evolution*, 46:169–179.

Magnius, L., Mason, W.S., Taylor, J., Kann, M., Glebe, D., Dény, P., Sureau, C. & Norder, H. (2020). ICTV virus taxonomy profile: Hepadnaviridae. *Journal of general virology*, 101(6): 571-572.

Maisonneuve, E. & Friszer, S. (2019). Fetal brain injury associated with parvovirus B19 congenital infection requiring intrauterine transfusion. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 46:1-11.

Majer, A., McGreevy, A. & Booth, T.F. (2020). Molecular pathogenicity of enteroviruses causing neurological disease. *Frontiers microbiology*, 11:1-22.

Male, V. (2021). Are COVID-19 vaccines safe in pregnancy? *Nature Reviews Immunology*, 21(4): 200-201.

Mandelbrot, L. (2012). Fetal varicella - diagnosis, management, and outcome. *Prenatal Diagnosis*, 32(6):511–518.

Mangtani, P., Evans, S.J.W., Lange, B., Oberle, D., Smith, J., Drechsel-Baeuerle, U. & Keller-Stanislawski, B. (2020). Safety profile of rubella vaccine administered to pregnant women: A systematic review of pregnancy related adverse events following immunisation, including congenital rubella syndrome and congenital rubella infection in the foetus or infant. *Vaccine*, 38(5):963-978.

Manicklal, S., Emery, V.C., Lazzarotto, T., Boppana, S.B. & Gupta, R.K. (2013). The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus. *Clinical Microbiology Review*, 26(1):86–102.

Manikkavasagan, G., Bedford, H., Peckham, C. & Dezateux, C.(2009). *Antenatal Screening for Susceptibility to Varicella Zoster Virus (VZV) in the United Kingdom: A review commissioned by the National Screening Committee*. London: MRC Centre of Epidemiology for Child Health.

- Mariano, G., Farthing, R.J., Lale-Farjat, S.L.M. & Bergeron, J.R.C. (2020). Structural characterization of SARS-CoV-2: where we are, and where we need to be. *Frontiers in molecular biosciences*, 7: 1-28.
- Mavilia, M.G. & Wu, G.Y. (2017). Mechanisms and prevention of vertical transmission in chronic viral hepatitis. *Journal of clinical and translational hepatology*, 5(2): 119-129.
- McCarter-Spaulding, D. (2002). Parvovirus B19 in pregnancy. *Journal of obstetric, gynecologic and neonatal nursing*, 31(1):107–112.
- McKendrick, M.W., Lau, J., Alston, S. & Bremner, J. (2007). VZV infection in pregnancy: a retrospective review over 5 years in Sheffield and discussion on the potential utilisation of varicella vaccine in prevention. *Journal of infection*, 55(1):64–67.
- Melvin, A.J., Mohan, K.M., Schiffer, J.T., Drolette, L.M., Magaret, A., Corey, L. & Wald, A. (2015). Plasma and cerebrospinal fluid herpes simplex virus levels at diagnosis and outcome of neonatal infection. *The Journal of Pediatrics*, 166(4): 827-833.
- Mercado, M., Ailes, E., Daza, M., Tong, V.T., Osorio, J., Valencia, D., Rico, A., Galang, R.R., Gonzalez, M., Ricaldi, J.N., Snderson., N., Kamal, N., Thomas, J.D., Villanueva, J., Byrkel, V.K., Meaney-Delman, D., Gilboa, S.M., Honein, M.A. & Ospina, M.L. (2020). Zika virus detection in amniotic fluid and Zika-associated birth defects. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 22(6):610.e1–610.e13.
- Messedi, E., Fki-Berrajah, L., Gargouri, S., Chouikha, A., Chaari, A., Bouaziz, M., Jallouli, H., Ben Yahia, A., Hammami, A., Triki, H. & Karray-Hakim, H. (2014). Clinical epidemiological and molecular aspects of rubella outbreak with high number of neurological cases, Tunisia 2011-2012. *Journal of Clinical Virology*, 61(2):248-254.
- Miura, H. Kawamura, Y., Ohye, T., Hattori, F., Kozawa, K., Ihira, M., Yatsuya, H., Nishizawa, H., Kurajashi, H. & Yoshikawa, T. (2020). Inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6 is a risk factor for spontaneous abortion. *The journal of infectious diseases*, 223(10):1717-1723.
- Moise, K.J. (2007). Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, 13(4): 207–214.
- Money, D. & Steben, M. (2009). Guidelines for the management of herpes simplex virus in pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 104(2): 167–171.

- Morissette, G. & Flamand, L. (2010). Herpesviruses and chromosomal integration. *Journal of virology*, 84: 12100-12109.
- Muehlenbachs, A., Bhatnagar, J. & Zaki, S.R. (2015). Tissue tropism, pathology and pathogenesis of enterovirus infection. *The Journal of Pathology*, 235(2):217-228.
- Muldoon, K. M., Armstrong-Heimsoth, A. & Jodi, T. (2017). Knowledge of congenital cytomegalovirus (cCMV) among physical and occupational therapists in the United States. *PlosOne*, 12(10):e0185635.
- Musso, D., Ko, A.I. & Baud, D. (2019). Zika virus infection — after the pandemic. *New England Journal of Medicine*, 381(15): 1444-1457.
- Muzumdar, S., Rothe, M.J. & Grant-Kels, J.M. (2019). The rash with maculopapules and fever in adults. *Clinical dermatology*, 37(2); 109-118.
- Naing, Z.W., Scott, G.M., Shand, A., Hamilton, S.T., van Zuylen, W.J., Basha, J., Hall, B., Craig, M.E. & Eawlinson, D. (2016). Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 56(1):9-18.
- Nascimento-Carvalho, G.C., Nascimento-Carvalho, E.C., VanDuijn, M.M., Ramos, C.L., Vilas-Boas, A.-L., Moreno-Carvalho, O.A., Zeneyedpour, L., Ferwerda, G., de Groot, R., Luiders, T.M. & Nascimento-Carvalho, C.M. (2020). Cerebrospinal immunoglobulins are increased in neonates exposed to Zika virus during foetal life. *Journal of Infection*, 80(4): 419-425.
- Nwaohiri, A., Schillie, S., Bulterys, M. & Kourtis, A.P. (2018). Hepatitis C virus infection in children: how do prevent it and how do we treat it? *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 16(9): 689-694.
- Neu, N., Duchon, J. & Zachariah, P., (2015). TORCH infections. *Clinical perinatology*, 42(5): 77-103.
- Neuberger, I., Garcia, J., Meyers, M.L., Feygin, T., Bulas, D.I. & Mirsky, D.M. (2018). Imaging of congenital central nervous system infections. *Pediatric radiology*, 48: 513-523.
- Ornoy, A. & Ergaz, Z. (2017). Parvovirus B19 infection during pregnancy and risks to the fetus. *Birth Defects Research*, 109(5):311-323.

- Oyarzún-Arrau, A., Alonso-Palomares, L., Valiente-Echeverría, F., Osorio, F. & R. Soto-Rifo, R. (2020). Crosstalk between RNA metabolism and cellular stress responses during Zika virus replication. *Pathogens*, 9(3):1-19.
- Pasquinelli, G., Bonvicini, F., Foroni, L., Salfi, N. & Gallinella, G. (2009). Placental endothelial cells can be productively infected by Parvovirus B19. *Journal of Clinical Virology*, 44(1): 33-38.
- Patberg, E.T., Adams, T., Rekawek, P., Vahanian, S.A., Akerman, M., Hernandez, A., Rapkiewicz, A.V., Ragolia, L., Sicuranza, G., Chavez, M.R., Vintzileos, A.M. & Khullar, P. (2020) Coronavirus disease 2019 infection and placental histopathology in women delivering at term. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 224(4): 382.e1-382.e18.
- Patel, M.K., Sebasien, A., Danovaro-Holliday, M.C., Desai, S., Gacic-Dobo, M., Nedelec, Y. & Kretsinger, K. (2020). The epidemiology of rubella, 2007–18: an ecological analysis of surveillance data. *The Lancet global health*, 8(11):e1399-e1407.
- Petersen, L.R., Jamieson, D.J. & Honein, M.A. (2016). Zika Virus. *The new England journal of medicine*, 374:1552-1563.
- Pellegrinelli, L., Alberti, L., Pariani, E., Barbi, M. & Binda, S. (2020). Diagnosing congenital Cytomegalovirus infection: don't get rid of dried blood spots. *BMC Infectious diseases*, 20 (217):1-5.
- Pereira, L. (2018). Congenital viral infection: traversing the uterine-placental Interface. *Annual Review of Virology*, 5:273-299.
- Piffer, S., Mazza, A. & Dell'Anna, L. (2020). Serological screening for hepatitis C during pregnancy: seroprevalence and maternal and neonatal outcomes in 45,000 pregnant women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 254: 195-199.
- Pinninti, S.G. & Kimberlin, D.W. (2018). Neonatal herpes simplex virus infections. *Semin in perinatology*, 42:168-175.
- Pinninti, S.G. & Kimberlin, D.W. (2014). Preventing herpes simplex virus in the newborn. *Clinics in perinatology*, 41: 445-955.
- Picone, O., Vauloup-Fellous, C., Cordier, A.G., Guitton, S., Senat, M.V., Fuchs, F., Ayoubi, J.M., Grangeot Keros, L. & Benachi, A. (2013). A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenatal diagnosis*, 33(8):751–758.

Plans, P., Costa, J., Espuñes, J., Plasència, A. & Salleras, L. (2007). Prevalence of varicella-zoster antibodies in pregnant women in Catalonia (Spain). Rationale for varicella vaccination of women of childbearing age. *BJOG*, 114(9):1122–1127.

Poulsen, A., Cabral, F., Nielsen, J., Roth, A., Lisse, I.M., Vestergaard, B.F. & Aaby, P. (2005). Varicella zoster in Guinea-Bissau: intensity of exposure and severity of infection. *Pediatric Infectious disease journal*, 24(2):102–107.

Prince, H. E. & Lape-Nixon, M. (2014). Role of Cytomegalovirus (CMV) IgG Avidity Testing in Diagnosing Primary CMV Infection during Pregnancy. *Clinical and Vaccine Immunology*, 21(10):1377-1384.

Public Health England (2012). *Varicella: the green book*, chapter 34. London: Public Health England.

Qiu, J., Söderlund-Venermo, M. & Young, N.S. (2017). Human Parvoviruses. *Clinical microbiology reviews*, 30: 43-113.

Quinlivan, M. & Breuer, J. (2006). Molecular studies of Varicella zoster virus. *Reviews in Medical Virology*, 16(4):225–250.

Raschetti, R., Vivanti, A.J., Vauloup-Fellous, C., Barbara, L., Benachi, A. & De Luca, D. (2020). Synthesis and systematic review of reported neonatal SARS-CoV-2 infections. *Nature communications*, 11(5164).

Rawlinson, W.D., Boppana, S.B., Fowler, K.B., Kimberlin, D.W., Lazzarotto, T., Alain, S., Daly, K., Doutré, S., Gibson, L., Giles, M.L., Greenlee, J., Hamilton, S.T., Harrison, G.J., Hui, L., Jones, C.A., Palasanthiran, P., Schleiss, M.R., Shand, A.W. & van Zuylen, W.J., (2017). Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infectious diseases*, 17(6): e177-e188.

Rebora, A., Ciccarese, G., Herzum, A., Parodi, A. & Drago, F. (2020). Pityriasis rosea and other infectious eruptions during pregnancy: possible life-threatening health conditions for the fetus. *Clinics in Dermatology*, 38(1): 105-112.

Revello, M.G., Lazzarotto, T., Guerra, B., Spinillo, A., Ferrazzi, E., Kustermann, A., Guaschino, S., Vergani, P., Todros, T., Frusca, T., Arossa, A. & Furione, M. (2014). A randomized trial of Hyperimmune globulin to prevent congenital Cytomegalovirus. *The new England journal of medicine*, 370:1316-1326.

- Revello, M.G., Fabbri, E., Furione, M., Zavattoni, M., Lilleri, D., Tassis, B., Quarenghi, A., Cena, C., Arossa, A., Montanari, L., Rognoni, V., Spinillo, A. & Gerna, G. (2011). Role of prenatal diagnosis and counseling in the management of 735 pregnancies complicated by primary human cytomegalovirus infection: a 20-year experience. *Journal of Clinical Virology*, 50(4):303–307.
- Revello, M.G., Furione, M., Zavattoni, M., Tassis, B., Nicolini, U., Fabbri, E. & Gerna, G., (2008). Human cytomegalovirus (HCMV) DNAemia in the mother at amniocentesis as a risk factor for iatrogenic HCMV infection of the fetus. *The journal of infectious diseases*, 197(4): 593–966.
- Revello, M.G. & Gerna, G. (2004). Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection. *Journal of Clinical Virology*, 29(2):71–83.
- Revello, M.G. & Gerna, G. (2002). Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clinical Microbiology Review*, 15(2):680–715.
- Ross, D.S., Victor, M., Sumartojo, E., Cannon, M.J. (2008). Women's knowledge of congenital cytomegalovirus: results from the 2005 HealthStyles survey. *Journal of women's health*, 17(5): 849–858.
- Ross, S.A., Fowler, K.B., Ashrith, G., Stagno, S., Britt, W. J., Pass, R.F. & Boppana, S.B. (2006). Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. *The journal of pediatrics*, 148(3): 332-336.
- Rottenstreich, A., Zarbiv, G., Oiknine-Djian, E., Zigron, R., Wolf, D.G. & Porat, S. (2021). Efficient maternofetal transplacental transfer of anti- SARS-CoV-2 spike antibodies after antenatal SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccination. *Clinical infection diseases*.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2015). *Chickenpox in Pregnancy: Green-top Guideline N.13*.
- Saadatian-Elahi, M., Mekki, Y., Del Signore, C., Lina, B., Derrough, T., Caulin, E., Thierry, J. & Vanhems, P. (2007). Seroprevalence of varicella antibodies among pregnant women in Lyon-France. *European journal of epidemiology*, 22(6):405-409.
- Salzberger, B., Buder, F., Lampl, B., Ehrenstein, B., Hitzenbichler, F., Holzmann, T., Schmidt, B. & Hanses, F. (2020). Epidemiology of SARS-CoV-2. *Infection*, 49: 1-7.

- Santos, G.R., Pinto, C.A.L., Prudente, R.C.S., Bevilacqua, E.M.A.F. & Witkin, S.S. (2020). Histopathologic changes in placental tissue associated with vertical transmission of Zika virus. *International Journal of Gynecological Pathology*, 39(2): 157-162.
- Sauerbrei, A. (2010). Review of varicella-zoster virus infections in pregnant women and neonates. *Health*, 2(2):143–152.
- Sauerbrei, A. & Wutzler, P. (2007). Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 1: herpes simplex virus infections. *Medical Microbiology and Immunology*, 196(2): 89–94.
- Schleiss, M.R. (2006). Role of breast milk in acquisition of cytomegalovirus infection: Recent Advances. *Current opinion in pediatrics*, 18(1): 48–52.
- Schmid, D.S. & Jumaan, A.O. (2010). Impact of varicella vaccine on varicella-zoster virus dynamics. *Clinical microbiology review*, 23(1)202–217.
- Schulze, A. & Dietzsch, H.J. The natural history of varicella embryopathy: a 25-year follow-up. *Journal of pediatric*, 137(6)871–874.
- Shahar-Nissan, K., Pardo, J., Peled, O., Krause, I., Bilavsky, E., Wiznitzer, A., Hadar, E. & Amir, J. (2020). Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 396(10253):779-785.
- Seto, M.T., Cheung, K.W. & Hung I.F.N. (2020). Management of viral hepatitis A, C, D and E in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 68: 44-53.
- Shi, T., Huang, L., Xiong, Y., Zhong, Y., Yang, J., Fu, T., Lei, Z.F. & Chen, Q., (2018). The risk of Herpes Simplex Virus and human Cytomegalovirus infection during pregnancy upon adverse pregnancy outcomes: A meta-analysis. *Journal of Clinical Virology*, 104: 48-55.
- Shrim, A., Koren, G., Yudin, M.H. & Farine, D. (2012). Management of varicella infection (chickenpox) in pregnancy. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*, 34(3):287–292.
- Silasi, M., Cardenas, I., Racicot, K., Kwon, J.-K., Aldo, P. & Mor, G., (2015). Viral infections during pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*, 73(3): 199-213.
- Sim, J.Y., Chang, L.-Y., Chen, J.-M., Lee, P.-I., Huang, L.-M. & Lu, C.-Y. (2019). Human parvovirus B19 infection in patients with or without underlying diseases. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 52(4):534-541.

- Simms, R.A., Liebling, R.E., Patel, R.R., Denbow, M.L., Abdel-Fattah, S.A., Soothill, P.W. & Overton, T.G. (2009). Management and outcome of pregnancies with parvovirus B19 infection over seven years in a tertiary fetal medicine unit. *Fetal diagnosis and therapy*, 25(4):373–378.
- Singh, C., (2020). Rubella in pregnancy. *Journal of fetal medicine*, doi:10.1007/s40556-019-00238-2
- Skull, S.A. & Wang, E.E. (2001). Varicella vaccination--a critical review of the evidence. *Archives of disease in childhood*, 85(2): 83–90.
- Smith, J.S. & Robinson, N.J. (2002). Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review. *Journal of Infectious Diseases*, 186(1):S3–S28.
- Sonoyama, A., Ebina, Y., Morioko, I., Tanimura, K., Morizane, M., Tairaku, S., Minematsu, T., Inoue, N. & Yamada, H. (2012). Low IgG avidity and ultrasound fetal abnormality predict congenital cytomegalovirus infection. *Journal of medicine virology*, 84(12):1928–1933.
- Stowell, J.D., Forlin-Passoni, D., Radford, K., Bate, S.L., Dollard, S.C., Bialek, S.R., Cannon, M. J. & Schmid, D.S. (2014). Cytomegalovirus survival and transferability and the effectiveness of common hand-washing agents against cytomegalovirus on live human hands. *Applied Environmental microbiology*, 80(2): 455–461.
- Straface, G., Selmin, A., Zanardo, V. & de Santis, M. (2012). Herpes Simplex Virus Infection in Pregnancy. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 1(385697):1-6.
- Suga, S., Fujioka, K., Nakasone, R., Abe, S., Fukushima, S., Ashina, M., Nishida, K., Nozu, K., Iijima, K., Tanimura, K. & Yamada, H. (2021). Changes in awareness and knowledge concerning mother-to-child infections among Japanese pregnant women between 2012 and 2018. *PLoS ONE*, 16(1): e0244945.
- Szaba, F.M., Tighe, M., Kummer, L.W., Lanzer, K.G., Ward, J.M., Lanthier, P., Kim, I.-J., Kuki, A., Blackman, M.A., Thomas, S.J. & Lin, Lg.-S. (2018). Zika virus infection in immunocompetent pregnant mice causes fetal damage and placental pathology in the absence of fetal infection. *PLoS Pathogens*, 14, Article e1006994,
- Tan, M.P. & Koren, G. (2006). Chickenpox in pregnancy: revisited. *Reproductive toxicology*, 21(4):410–420.
- Toizumi, M., Tanaka, S., Moriuchi, M., Thi Nguyen, H.-A., Takegata, M., Iwasaki, C., Kitamura, N., Thai Do, H., Dang, D.-A., Yoshida, L.-M. & Moriuchi, H., (2021). Rubella

seroprevalence among mothers and incidence of congenital rubella three years after rubella vaccine introduction in Vietnam. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 17(9):3156-3161.

Toizumi, M., Nguyen, G.T., Motomura, H., Nguyen, T.H., Pham, E., Kaneko, K., Uematsu, M., Nfuyen, H.A.T., Dang, D.A., Hashizume, M., Yoshida, L.-M. & Moriuchi, H. (2017). Sensory defects and developmental delay among children with congenital rubella syndrome. *Scientific reports*, 7(46483):1-11.

Tongsong, T., Sukpan, K., Wanapirak, C. & Phadungkiatwattana, P. (2008). Fetal cytomegalovirus infection associated with cerebral hemorrhage, hydrops fetalis, and echogenic bowel: case report. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 23: 169–172.

Troughton, J.A., Crealey, G., Crawford, V. & Coyle, P.V. (2009). Management of varicella contacts in pregnancy: VZIG or vaccination? *Journal of clinical virology*, 46(4):345–348.

UNAID (2019). *Global HIV statistics*. Unaids.

Vauloup-Fellous, C. (2018). Standardization of rubella immunoassays. *Journal of Clinical Virology*, 102: 34-38.

Vauloup-Fellous, C. & Grangeot-Keros, L. (2007). Humoral immune response after primary rubella virus infection and after vaccination. *Clinical and vaccine immunology*, 14(5):644–647.

Vivanti, A.J., Vauloup-Fellous, C., Prevot, S., Zupan, V., Suffee, C., Do Cao, J., Benachi, A. & De Luca, D. (2020). Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nature communications*, 11(3572).

Vries, L.S. (2020). Viral infections and the neonatal brain. *Semin. Seminars in Pediatric Neurology*, 32(10769).

Walker, S.P., Palma-Dias, R., Wood, E.M., Shekleton, P. & Giles, M.L. (2013). Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen. *BMC Pregnancy Childbirth*, 13:1-8.

Ward, K.N., (2005). Human herpesviruses-6 and -7 infections. *Current opinion in infectious diseases*, 18(3): 247-252.

Wei, X., Yang, J., Gao, L., Wang, L., Liao, Q., Qiu, Q., Luo, K., Yu, S., Zhou, Y., Liu, F., Chen, Q., Zhang, J., Dai, B., Yang, H., Zhou, J., Xing, W., Chen, X., He, M. & Yu, H. (2020). The transfer and decay of maternal antibodies against enterovirus A71, and dynamics of antibodies due to later natural infections in Chinese infants: a longitudinal, paired mother – neonate cohort study. *Lancet infectious diseases*, 21(3): 30480-30481.

Weiss, H. (2004). Epidemiology of herpes simplex virus type 2 infection in the developing world. *Herpes*, 11(Suppl 1):24A–35A.

WHO (2019). COVID-19: Clinical Management. Available at <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>

WHO (2016). *New guidelines on antenatal care for a positive pregnancy experience.*

Woyessa, A.B., Ali, M.S., Korkpor, T.K., Ii, R.T., Kohar, H.T., Dogba, J., Baller, A., Monday, J., Abdullahi, S., Nagbe, T., Mulbah, G., Kromah, M., Sesay, J., Yealue, K., Nyenswah, T. & Gebrekidan, M.Z. (2019). Rubella transmission and the risk of congenital rubella syndrome in Liberia: a need to introduce rubella-containing vaccine in the routine immunization program. *BMC Infection disease*, 19(813):813.

Yazigi, A., De Pecoulas, A.E., Vauloup-Fellou, C., Grangeot-Keros, L., Ayoubi, J.-M. & Picon, E. (2017). Fetal and neonatal abnormalities due to congenital rubella syndrome: a review of literature. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*, 30(3):274-278.

Yamada, H., Tanimura, K., Fukushima, S., Fujioka, K., Deguchi, M., Sasagawa, Y., Tairaky, S., Funakoshi, T. & Morioka, I. (2020). A cohort study of the universal neonatal urine screening for congenital cytomegalovirus infection. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 26(8): 790-794.

Zammarchi, L., Lazarotto, T., Andreoni, M., Campolmi, I., Pasquini, L., Di Tommaso, M., Simonazzi, G., Tomasoni, L.R., Castelli, F., Galli, L., Borch, B., Clerici, P., Bartoloni, A., Tavio, M. & Trotta, M. (2020). Management of cytomegalovirus infection in pregnancy: is it time for valgancyclovir? *Clinical Microbiology and Infection*, 26:1151-1154.

Zavattoni, M., Furione, M., Lanzarini, P., Arossa, A., Rustico, M., Tassis, B., Piralla, A. & Baldanti, F. (2016). Monitoring of human cytomegalovirus DNAemia during primary infection in transmitter and non-transmitter mothers. *Journal of clinical virology*, 82: 89–93.

Zitelli, B.J., McIntire, S. & Nowalk, A.J. (2009). Zitelli and Davis' *Atlas of Pediatric Physical Diagnosis*.

Ελληνική

Ανδρικοπούλου, Α. (2008). Εγκυμοσύνη και λοίμωξη από Κυτταρομεγαλοϊό. Επίδραση στο έμβρυο. *Περιγεννητική ιατρική και νεογνολογία*, 3(3):279-284.

Θανασάς, Ι., Παπαδοπούλου, Α., Βουτσελά, Θ. & Κυριακίδης, Δ. (2010). Ανεμοβλογιά και εγκυμοσύνη. *Θέματα μαιευτικής -γυναικολογίας*, 1:39-44.

Κανακούδη-Τσακαλίδου, Φ., Κατζάς, Γ., Παπαχρήστου, Φ. & Δρόσου, Β. (2016). *Βασική Παιδιατρική*. Γ' αναθεωρημένη έκδοση. Αθήνα: Βασιλειάδης.

Κρεατσάς, Γ.Κ. (2009). *Σύγχρονη Γυναικολογία & Μαιευτική*, Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.

Μυλωνάς, Ι. (2010). Εγκυμοσύνη και έρπητας των γεννητικών οργάνων Μια διαγνωστική και θεραπευτική πρόκληση. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 27(6): 871-878.

Σιαχανίδου, Τ. (2007). Ιογενείς συγγενείς και περιγεννητικές λοιμώξεις. *Δελτίο Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών*, 54(3):253-261.