

Załącznik do Informacji dla Pacjentki

Niniejszy załącznik do Informacji dla pacjentki, zawiera opis choroby, diagnostyki i postępowania zgodnie z aktualnymi zasadami postępowania z ciężarną zakażoną CMV i z noworodkiem z wrodzonym zakażeniem CMV i wskazanie, że diagnostyka i leczenie powinny się odbywać w wyspecjalizowanych ośrodkach (wraz z przykładowymi danymi takich ośrodków). Poniższe informacje pochodzą z Rekomendacji Postępowania w Zakażeniach Wirusem Cytomegalii (CMV). Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, Maria Pokorska - Śpiewak, Anna Niezgodna et al.

Opis choroby

Cytomegalia jest zakaźną chorobą wirusową spowodowaną zakażeniem cytomegalowirusem (CMV). Choć samo zakażenie wirusem CMV jest bardzo powszechne i nie stanowi niebezpieczeństwa dla dojrzałego organizmu, tak dla płodu stanowi bardzo poważne zagrożenie. U osób bez zaburzeń odporności objawy zakażenia są zwykle łagodne, grypopodobne lub mononukleozopodobne (gorączka, osłabienie, bóle głowy, zapalenie gardła i migdałków, zapalenie węzłów chłonnych, powiększenie wątroby i śledziona) i trwają 2-4 tygodnie, bądź zakażenie ma przebieg bezobjawowy. Infekcja pierwotna u ciężarnej lub w okresie około koncepcyjnym, jak również reinfekcja czy reaktywacja zakażenia zagraża zarażeniem i zakażeniem płodu oraz rozwinięciem się cytomegalii wrodzonej. Zakażenie wirusem cytomegalii (CMV) jest najczęstszym wirusowym zakażeniem wrodzonym; szacuje się, że dotyczy 0,5-2% noworodków. Jest główną przyczyną niedosłuchu o podłożu niegenetycznym oraz ważnym czynnikiem uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, prowadzącym do zaburzeń rozwoju psychoruchowego i upośledzenia umysłowego u dzieci. Jedynie u około 10% zakażonych wewnątrzmacicznie noworodków występują objawy choroby, u 85-90% zakażenie ma charakter bezobjawowy. Jednak odległe następstwa wewnątrzmacicznego zakażenia CMV mogą wystąpić niezależnie od postaci choroby.

Do zakażenia płodu dochodzi drogą krwiopochodną (przezłożyskową) zarówno podczas pierwotnej jak i wtórnej infekcji u ciężarnej (reaktywacja zakażenia lub reinfekcja innym szczepem wirusa). Ryzyko transmisji wirusa przez łożysko rośnie wraz z czasem trwania ciąży, a konsekwencje kliniczne dla płodu są najpoważniejsze przy zakażeniu w pierwszej połowie ciąży. Czynnikiem zwiększającym ryzyko transmisji zakażenia CMV jest brak swoistych przeciwciał IgG w ciąży, wiek poniżej 20. roku życia, ciąża w ciągu 2 lat od inicjacji seksualnej oraz częsty kontakt z małymi dziećmi w czasie ciąży.

Pierwotne zakażenie ciężarnej jest związane z najwyższym ryzykiem wertykalnej transmisji wirusa (30-40%) i objawowego zakażenia płodu (25%). U ciężarnych z przewlekłym zakażeniem CMV (udokumentowane dodatnie odczyny w klasie IgG przed ciążą) ryzyko transmisji wirusa jest niskie (1-3%) i rzadko prowadzi do uszkodzenia płodu (10%)

Diagnostyka i postępowanie zgodnie z aktualnymi zasadami postępowania z ciężarną zakażoną CMV i z noworodkiem z wrodzonym zakażeniem CMV

1) Diagnostyka kobiet ciężarnych.

Obecnie w Polsce nie prowadzi się rutynowej diagnostyki ciężarnych w kierunku zakażenia CMV, jednak coraz częściej swoiste testy serologiczne są zlecane przez położników. Należy podkreślić, że obecność swoistych przeciwciał w klasie IgG przed ciążą lub na początku ciąży nie wyklucza zakażenia u płodu, a zakażenie płodu nie zawsze prowadzi do choroby objawowej i późnych następstw. W przypadku rozpoznania u matki aktywnego zakażenia CMV nie ma powszechnie uznanego postępowania zapobiegającego wertykalnej transmisji zakażenia czy też postępowania leczniczego w stosunku do płodu z objawami zakażenia.

Poród powinien się odbyć w ośrodku III stopnia referencyjności, wyspecjalizowanym w postępowaniu z matką z cytomegalią i jej dzieckiem, np.:

1. Instytut „Centrum Zdrowia Matki Polki”, Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź
2. Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Biała Podlaska, Biała Podlaska, Terebelska 57/65
3. Oddział Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. prof. K. Gibińskiego, ul. Ceglana 35, Katowice
4. Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach Szpital Położniczo – Ginekologiczny Ujastek w Krakowie, ul. Ujastek 3,
5. Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Szpital Uniwersytecki w Krakowie, ul. Kopernika 36
6. Uniwersytecki Szpital Kliniczny. Klinika Ginekologii i Położnictwa, ul. Borowska 213 Wrocław
7. Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży Uniwersytetu Medycznego, Staszica 16, Lublin
8. Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polna 33, Poznań

Bez wątpienia noworodek matki z podejrzeniem zakażenia CMV w ciąży powinien być skierowany do ośrodka specjalistycznego celem weryfikacji rozpoznania, ewentualnego leczenia i objęcia opieką specjalistyczną.

2) Diagnostyka noworodka

Diagnostyka w kierunku wrodzonego zakażenia CMV powinna być przeprowadzona u:

- noworodków matek z udowodnionym zakażeniem pierwotnym w czasie ciąży (serokonwersja odczynów swoistych), reaktywacją zakażenia przewlekłego lub nadkażeniem innym serotypem wirusa (pojawienie się dodatnich odczynów w klasie IgM),
- noworodków z objawami klinicznymi sugerującymi wrodzone zakażenie CMV,
- noworodków z nieprawidłowym badaniem przesiewowym słuchu.

Podstawą rozpoznania wrodzonego zakażenia CMV jest stwierdzenie obecności wirusa w moczu lub w ślinie w pierwszych 21 dniach życia noworodka. Czulość badania moczu i śliny metodą PCR w wykrywaniu wrodzonego zakażenia CMV jest bardzo wysoka, również u noworodków urodzonych przedwcześnie. Z uwagi na wysokie stężenie wirusa w moczu, wysoką czulość testu i łatwą dostępność próbki, badanie to uznawane jest za 'złoty standard'. Ujemny wynik pozwala wykluczyć wrodzone zakażenie CMV. Stwierdzenie obecności DNA wirusa w moczu po 21. dobie życia nie pozwala na jednoznaczne ustalenie momentu zakażenia (wrodzone, okołoporodowe, nabyte).

Powszechnie stosowane badania serologiczne są pośrednimi metodami diagnostyki wrodzonego zakażenia CMV i mają pełną wartość diagnostyczną jedynie w dwóch przypadkach:

- ujemne miano swoistych przeciwciał w klasie IgG oraz IgM zarówno w surowicy matki jak i dziecka pozwala wykluczyć zakażenie,
- dodatnie miano przeciwciał swoistych w IgM u noworodka do 21. doby życia, jest dowodem na wrodzone zakażenie.

Pozostałe warianty odpowiedzi serologicznej wymagają weryfikacji metodami molekularnymi. Interpretując wyniki badań serologicznych u noworodka należy pamiętać, że brak przeciwciał w klasie IgM, przy obecności IgG nie wyklucza wrodzonego zakażenia CMV. Powtarzanie badań serologicznych u dziecka bez wykonania badań molekularnych na początku diagnostyki (PCR w moczu) jest błędnym postępowaniem, gdyż opóźnia, a czasami uniemożliwia postawienie ostatecznego rozpoznania i wdrożenie leczenia oraz naraża dziecko na niepotrzebne procedury medyczne.

W przypadku rozpoznania wrodzonego zakażenia CMV konieczne jest rozszerzenie diagnostyki w celu oceny zaawansowania choroby i ustalenia wskazań do leczenia przeciwwirusowego. Poza badaniami laboratoryjnymi (morfologia krwi z rozmazem, aktywność transaminaz, bilirubina z rozdziałem na frakcje, badanie ogólne płynu mózgowo-rdzeniowego) należy wykonać badania obrazowe OUN (USG przezciężarkowe, ew. rezonans magnetyczny mózgu), badanie dna oka oraz pełne badanie audiologiczne (ABR).

Leczenie

W chwili obecnej nie ma skutecznego leku pozwalającego na wyeliminowanie wirusa z organizmu noworodka. Stosowane leki jedynie hamują namnażanie wirusa we krwi, a po odstawieniu leczenia obserwuje się stopniowe pojawianie się lub narastanie wiremii.

Wyniki badań z randomizacją wykazały, iż 6-tygodniowe leczenie gancyklowirem, w stosunku do placebo, zmniejsza odsetek uszkodzenia słuchu oraz poprawia rozwój psychoruchowy u noworodków z objawową cytomegalią wrodzoną, z zajęciem OUN. W czasie leczenia obserwuje się ustąpienie wiremii, wirurii oraz objawów uszkodzenia narządowego (ustępowanie zmian skórnych, hepatosplenomegalii, neutropenii, trombocytopenii, zmian na dnie oczu, zmniejszenie niedosłuchu).

Wydłużona terapia przeciwwirusowa wałgancyklowirem do 6 miesięcy w porównaniu z kuracją 6-tygodniową przynosi lepsze odległe efekty: mniejszy odsetek niedosłuchu oraz lepsze wyniki w ocenie neurorozwojowej.

Korzystne efekty kilkumiesięcznej (nawet do 12 miesięcy) terapii stwierdzano również w badaniach obserwacyjnych. Leczenie powinno być rozpoczęte jak najwcześniej po urodzeniu i trwać minimum 6 tygodni. Biorąc pod uwagę długofalowe korzyści należy rozważyć przedłużenie terapii do 3-6 miesięcy.

Do leczenia przeciwwirusowego kwalifikowane są noworodki z potwierdzonym wrodzonym objawowym zakażeniem CMV. Nie ma wskazań do prowadzenia leczenia u noworodków bez objawów zakażenia CMV, ani u noworodków z zakażeniem skąpoobjawowym (np. z izolowanym zapaleniem wątroby, cholestazą, izolowaną małopłytkowością czy izolowaną hipotrofią).

Wskazania do leczenia przeciwwirusowego u noworodków:

- pełnoobjawowa cytomegalia wrodzona (postać uogólniona),
- cytomegalia wrodzona z zajęciem OUN (małogłowie, zwapnienia, poszerzenie układu komorowego, waskulopatia, torbiełki podwysciółkowe, drgawki),
- cytomegalia wrodzona ze zmianami zapalnymi na dnie oczu,
- cytomegalia wrodzona z izolowanym niedosłuchem.

Diagnostyka i leczenie powinny się odbywać w wyspecjalizowanych ośrodkach.

Takimi ośrodkami są np.:

1. Klinika Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka i Niemowlęcia, Instytut Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka, aleja Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa.
2. Klinika Neonatologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
3. Wojewódzka Przychodnia Chorób Zakaźnych, Wojewódzki Szpital obserwacyjno-Zakaźny w Bydgoszczy, ul. Kurpińskiego 5a, 85-096 Bydgoszcz
4. Klinika Patologii Noworodków, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy, ul. Prof. Antoniego Gębali 6, 20-093 Lublin
5. Oddział Kliniczny Neonatologii, Szpital Uniwersytecki, ul. M. Kopernika 36, 31-501 Kraków
6. Oddziały neonatologiczne II stopnie referencyjności (Nysa, Kędzierzyn-Koźle) oraz oddział neonatologiczny, Kliniczne Centrum Ginekologii, Położnictwa i Neonatologii, Opole, Władysława Reymonta 8, 45-066 Opole
7. Klinika Obserwacyjno-Zakaźna Dzieci i Poradnia Chorób Zakaźnych, Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny im. L. Zamenhofa w Białymstoku, ul. Jerzego Waszyngtona 17, 15-274 Białystok
8. Oddział Patologii Noworodka, Niemowlęcia i Chorób Metabolicznych, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
9. Oddział Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka SPSK nr 6, ul. Medyków 16, 40-752 Katowice

10. Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka PUM SPSK nr 1, ul. Uni Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
11. Leczenie szpitalne: oddziały neonatologiczne III stopnia referencyjności, Leczenie ambulatoryjne: Poradnia Chorób Odzwierzęcych i Pasożytniczych, Zespół Poradni Specjalistycznych Szpitala Klinicznego, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań