

ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ & ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ



ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΝΑΝΟΥ
ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ
ΠΑΔΑ



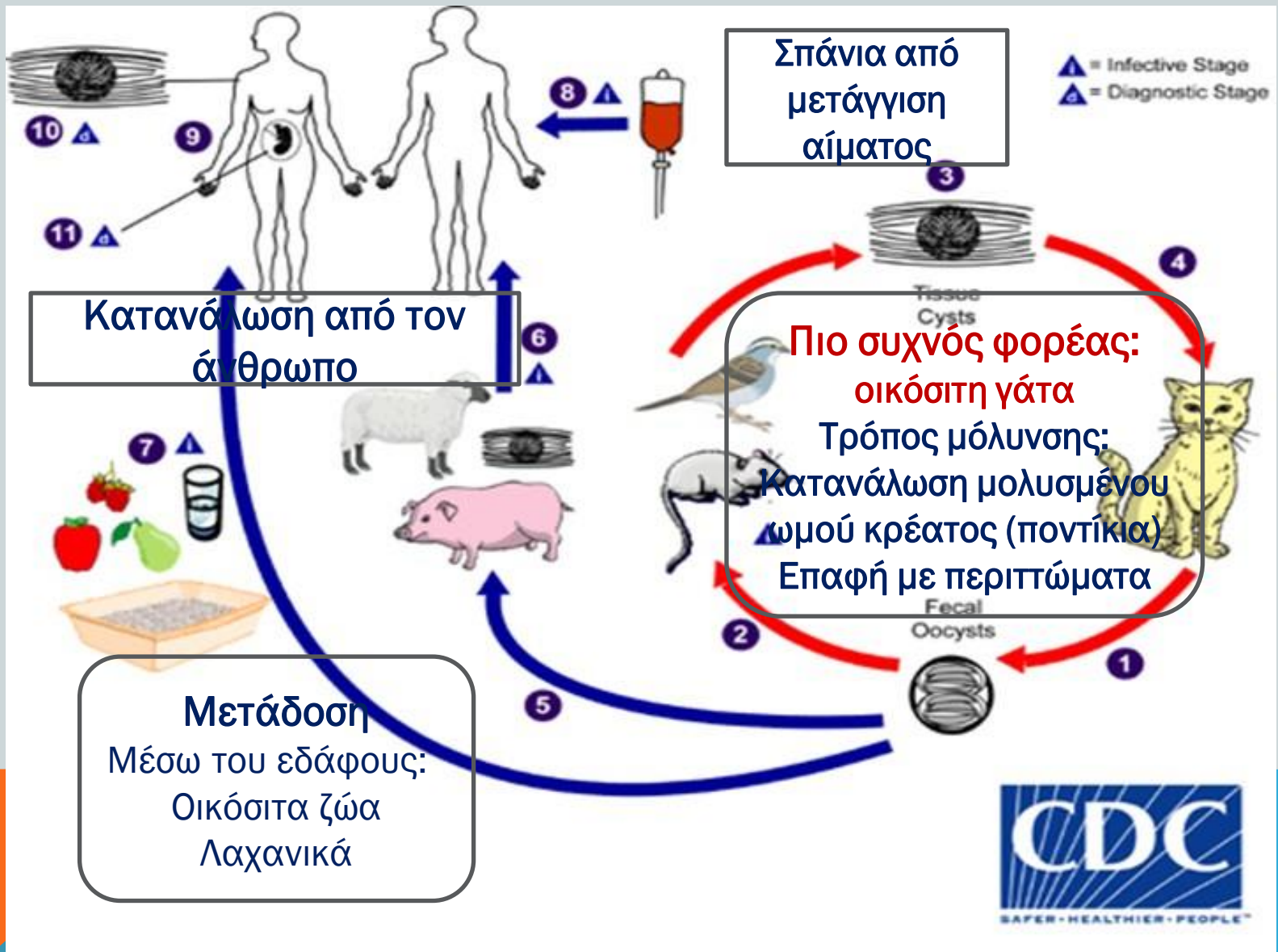
10. ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ

ΟΡΙΣΜΟΣ * * *

- Η τοξοπλάσμωση είναι μία ζωοανθρωπονόσος που οφείλεται στο ενδοκυττάριο παράσιτο ***toxoplasma gondii***. (πρωτόζωο)
- Προκαλείται ενδομήτρια ή κατά τη γέννηση
- Κύριος ξενιστής είναι οι γάτες





ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ ΜΕΤΑΔΟΣΗ*

- Η μετάδοση στον άνθρωπο μπορεί να γίνει :
 - από ωμό ή όχι καλά ψημένο κρέας,
 - από βρώση μη καλά πλυμένων λαχανικών και
 - από επαφή με τα περιττώματα γάτας.
- Η μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο δεν παρατηρείται
- Η νόσηση της μητέρας είναι υποκλινική (ενήλικας ασυμπτωματική λοίμωξη)
- Την κυκλοφορία του παράσιτου στο αίμα, ακολουθεί προσβολή του πλακούντα και διασπορά στο έμβρυο



ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ

Μεγαλύτερος επιπολασμός στην Ευρώπη

- **Συχνότητα συγγενούς τοξοπλάσμωσης:** 3 -10 νέες περιπτώσεις /1000 γεννήσεις
 - Το νεογνό συνήθως μολύνεται μετά από πρωτολοίμωξη της μητέρας ή σπανιότερα με επανενεργοποίηση λανθάνουσας λοίμωξης
 - **Περίπου 30% είναι ο κίνδυνος μετάδοσης στο έμβρυο:**
 - πιθανότητα μετάδοσης του παρασίτου είναι μεγαλύτερη όσο πιο προχωρημένη είναι η κύηση
 - Πιθανότητα ανάπτυξης βαρειάς νόσου είναι μεγαλύτερη → όταν τα έμβρυο προσβάλλονται σε πρωϊμότερο στάδιο της κύησης
- Η νόσος και οι βλάβες που προκαλεί είναι πιο βαριά όσο πιο ανώριμο είναι το έμβρυο (66 - 75% των εμβρύων που προσβάλλονται το 1^ο τρίμηνο έχουν **σοβαρές βλάβες**, έναντι του 5 - 10% στο 3^ο τρίμηνο)

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ*

Λοίμωξη που έγινε σε διάστημα 6 μηνών πριν από τη σύλληψη μεταδίδεται στο έμβρυο, από μία φαινομενικά ανοσοεπαρκή μητέρα

- Πιθανότητα μετάδοσης σε ορομετατροπή της μητέρας:
 - 15% κατά την 13^η εβδ. κύησης
 - 44% κατά την 26^η εβδ. κύησης
 - 71% κατά την 36^η εβδ. κύησης

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ*

Η λοίμωξη της μητέρας και κατ' επέκταση η **ενδομήτρια λοίμωξη** του εμβρύου ανέρχεται κατά :

- **Το 1^ο τρίμηνο** → μόνο 25%
 - Βαρύτητα νόσου μεγαλύτερη
 - Συχνότερος ο νεογνικός θάνατος αν η λοίμωξη ή ορολογική μεταβολή γίνει το 1^ο τρίμηνο
 - Συνιστάται διακοπή κύησης, διότι το 1/3 νεογνών που θα προσβληθεί θα εμφανίζει σοβαρές εκδηλώσεις
 - Η διακοπή μπορεί να περιοριστεί στις πραγματικές περιπτώσεις μόλυνσης (εντοπίζονται μέσω εξετάσεων προγεννητικού ελέγχου)
- **Το 2^ο τρίμηνο** → 25-54% και
- **Το 3^ο τρίμηνο** → 65% → συνήθως ασυμπτωματική κατά τη γέννηση με ελάχιστες εξαιρέσεις
- **Μέσος όρος προσβολής** σε όλη τη διάρκεια της κύησης είναι 40%
 - <20% αυτών → μέτριας βαρύτητας βλάβες
 - 10% αυτών → σοβαρές ανωμαλίες

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ*

- **Αν το έμβρυο προσβληθεί στο 1^ο τρίμηνο: →**
 - Ενδομήτριος θάνατος
 - Γέννηση θνησιγενούς νεογνού ή
 - νεογνού με βαρεία συγγενή νόσο με μικροκεφαλία, υδροκέφαλο, ενδοκρανιακές αλλοιώσεις, διανοητική καθυστέρηση,
 - Χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, Συγγενής καταρράκτης
 - Λεμφαδενοπάθεια ,
 - Ηπατοσπληνική διόγκωση & ίκτερος
 - Διάρροια
 - Έμετοι, εξάνθημα
 - Πνευμονίτιδα
 - Αιμορραγικές εκδηλώσεις

- **Αν η προσβολή είναι στο τέλος της εγκυμοσύνης:**
 - Ασυμπτωματικό ή
 - Μόνο χοριοαμφιβληστροειδίτιδα (μπορεί να εμφανιστεί και προϋούσης της ηλικίας)
 - Συγγενούς κώφωσης (έχει ενοχοποιηθεί σαν αίτιο)

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ*

- Αποβολή
- Πρόωρος τοκετός
- Στο 85% των ασυμπτωματικών νεογνών κατά τη γέννηση αργότερα εμφανίζεται χοριοαμφιβληστροειδίτιδα
- 10-20% νευρολογικά επακόλουθα

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ

ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ * ΜΗΤΕΡΑΣ

- Συνήθως ασυμπτωματική (κατά πλειοψηφία, ενώ η διάγνωση στηρίζεται στον εργαστηριακό έλεγχο)
- Συμπτώματα παρόμοια με ιογενή λοίμωξη :
- Αμφοτερόπλευρη λεμφαδενίτιδα στο λαιμό (τραχηλική) ή χοριοαμφιβληστροειδίτιδα
- **Ιογενής λοίμωξη**
 - Πυρετός
 - Αδυναμία, καταβολή
 - Μυαλγίες

Τα συμπτώματα αυτά σε συνδυασμό με τον τρόπο ζωής της μητέρας → (λήψη ωμού κρέατος, έκθεση σε κόπρανα γάτας); → Μπορεί να κινήσουν την υποψία για τοξοπλάσμωση

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ **ΝΕΟΓΝΟΥ**

Τα περισσότερα νεογνά **δεν έχουν κλινικά** σημεία της νόσου στη νεογνική περίοδο

Στα **συμπτωματικά νεογνά** τα κύρια **ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ** είναι:

1. Από το **ΚΝΣ** και τον **οφθαλμό**:

- Υδροκέφαλος
- Χοραιοαφιβληστροειδίτιδα
- Σπασμοί
- Ενδοκράνιες επασβεστώσεις / αποτιτανώσεις (α/α κρανίου)
- Μικροκεφαλία

2. **Γενικευμένη προσβολή**:

- Προωρότητα - IUGR
- Αναιμία - Θρομβοπενία
- Εξάνθημα (πετεχειώδες)
- Ίκτερος, Ηπατοσπληνομεγαλία
- Πυρετός
- Λεμφαδενοπάθεια
- Πνευμονίτιδα

Στο ΕΝΥ παρατηρείται μεγάλη αύξηση του λευκώματος και μικρότερη των κυττάρων



Τα ασυμπτωματικά νεογνά μπορεί να εμφανίσουν εκδηλώσεις της λοίμωξης αργότερα στην ζωή τους (περίπου στην ηλικία των 5 ετών)

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ

ΔΙΑΓΝΩΣΗ *

ΜΗΤΕΡΑ (αίμα, ιστούς)

1. Καλλιέργεια

- Μη διαδεδομένη
- Δύσκολη στην πραγματοποίηση
- Αναξιόπιστη

2. Ορολογικές δοκιμασίες

○ IgG

- 1-2 W από την λοίμωξη
- 6-8w μέγιστη τιμή
- Πτωτική πορεία για 2 χρόνια
- Σταθερά εφ' όρου ζωής

○ IgM

- 1w από την λοίμωξη (θετικά 2-3w)
- Σταθερά εφ' όρου ζωής

- **Avidity test** (ειδικό τεστ αίματος, το οποίο προσδιορίζει με μεγάλη ακρίβεια το χρόνο λοίμωξης)

ΝΕΟΓΝΟ

1. Λοίμωξη της μητέρας στο 3^ο τρίμηνο

2. Αμνιοπαρακέντηση (PCR)

- 2^ο τρίμηνο
- 4w μετά τη μητρική λοίμωξη

Ευαισθησία 81%
Ειδικότητα 96%

3. Λήψη εμβρυϊκού αίματος

- IgM
- IgA

4. U/S του εμβρύου

- Διάταση πλαγίων κοιλιών του εγκεφάλου
- Ενδοκρανιακές αποτιτανώσεις
- Αυξημένο πάχος πλακούντα



ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ*



- Το **παράσιτο** απομονώνεται από τον **πλακούντα**, το **αμνιακό υγρό**, το **αίμα** ή το **ENY**
- Ο εργαστηριακός έλεγχος για παιδιά με υποψία Σ.Τ. περιλαμβάνει **ορολογικό έλεγχο**, **PCR & άλλες εξετάσεις**
- Αλλά στην πράξη χρησιμοποιούμε την **μέτρηση των ειδικών IgM και IgG αντισωμάτων** στον **ορό** του **νεογνού**:
 - **IgG** στο νεογνό μπορεί να σημαίνει είτε προηγούμενη λοίμωξη, είτε οξεία λοίμωξη της μητέρας γιατί τα **IgG διέρχονται τον πλακούντα**
 - Τα **εμβρυϊκά IgM** αντισώματα μπορεί να **εξαφανιστούν πριν τη γέννηση**
 - Η **προγεννητική θεραπεία** μπορεί να **επηρεάσει το ορολογικό προφίλ** του βρέφους
- Παρουσία **IgM αντισωμάτων ή IgG σε ανερχόμενο τίτλο με μεσοδιάστημα 3-4 εβδομάδων** είναι **διαγνωστικό συγγενούς τοξοπλάσμωσης**.
- **Πιο ειδικά** είναι τα **IgA** αντισώματα για τη **διάγνωση ενεργής νόσου** στη μητέρα και στο νεογνό.

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ*



- Η ακριβής διάγνωση απαιτεί έλεγχο και της μητέρας και του παιδιού
- **Ανοσοεπαρκείς μητέρες με οξεία λοίμωξη κατά την εγκυμοσύνη** έχουν συνήθως **θετικά IgM και IgG**. → Η **διάγνωση** στο νεογνό βασίζεται στην **ύπαρξη ειδικών IgM**, τα οποία μπορεί να εμφανιστούν μέσα στις **πρώτες ημέρες ζωής ή σε διαφόρους χρόνους μετά τη γέννηση** (ανάλογα με τη χρονική στιγμή της λοίμωξης της μητέρας) . Έτσι η **μη εύρεση IgM δεν αποκλείει τη συγγενή λοίμωξη**.
- Όταν οι τίτλοι IgM, στο βρέφος, είναι **αρνητικοί ή αμφίβολοι** θα πρέπει να γίνεται **έλεγχος των IgA και IgE με ELISA**, που είναι πιο ευαίσθητη μέθοδος (~90% έναντι 75-80%) αλλά χωρίς εξασφαλισμένη ειδικότητα

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ*



- Η επανάληψη του ελέγχου σε ηλικία 10 ημερών μπορεί να βοηθήσει τη διάγνωση.
- Οι τίτλοι **IgM και IgA** σε βρέφος που **δεν έχει μολυνθεί** (δηλαδή, σε βρέφος με χαμηλούς θετικούς τίτλους IgM και IgA, ως αποτέλεσμα διαρροής του πλακούντα)
 - **μειώνονται** με ταχείς ρυθμούς (βρέφος χωρίς λοίμωξη), ενώ
 - **παραμένουν θετικοί** για εβδομάδες ή μήνες σε βρέφος με ενδομήτρια λοίμωξη.
- Τακτικοί ορολογικοί έλεγχοι κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους ζωής είναι απαραίτητοι για τη διάγνωση όταν τα αρχικά αποτελέσματα είναι αμφίβολα.
- Οι τίτλοι **IgG** που **προήλθαν από τη μητέρα** διαπλακουντιακά,
 - συνήθως, πέφτουν σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα μεταξύ 6-12 μηνών ενώ
 - αντίθετα στα βρέφη με συγγενή λοίμωξη διατηρούνται αυξημένα και πέραν της ηλικίας του ενός έτους

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ*



- Η **καλύτερη μέθοδος προγεννητικής διάγνωσης** της λοίμωξης του εμβρύου είναι :
- η **ανίχνευση DNA** του *T. gondii* με PCR ή RT-PCR (πιο ευαίσθητη) στο **αμνιακό υγρό** μετά τη διενέργεια αμνιοπαρακέντησης αλλά
- η **ευαισθησία** της μεθόδου είναι χαμηλότερη στις αρχές σε σχέση με μια προχωρημένη εγκυμοσύνη

Thalib L, Gras L, Romand S, Prusa A, Bessieres MH, Petersen E, Gilbert RE. Prediction of congenital toxoplasmosis by polymerase chain reaction analysis of amniotic fluid. BJOG. 2005;112: 567-574.

Montoya JG, Remington JS. Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. Clin Infect Dis. 2008; 47: 554-566.

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ*



- Ο **υπερηχογραφικός έλεγχος** του εμβρύου
 - (με συνήθη ευρήματα: υπερηχογενείς ενδοκρανιακές εστίες, αποτιτανώσεις και διάταση των κοιλιών)
 - **είναι χρήσιμος :**
 - στην παροχή προγνωστικών πληροφοριών και
- στη λήψη της απόφασης διακοπής της κύησης σε έμβρυο με συγγενή λοίμωξη .

ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ*

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Ειδική θεραπεία: → σε επιβεβαιωμένη λοίμωξη της εγκύου μετά τις 6 πρώτες εβδομάδες χορηγείται :
- **σπιραμυκίνη** που μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης της λοίμωξης στο έμβρυο μέχρι και το τέλος της κύησης.
- Μετά την 20^η εβδομάδα γίνεται έλεγχος του αμνιακού υγρού με PCR και ταυτόχρονη υπερηχογραφική παρακολούθηση του εμβρύου.
- Σε περίπτωση επιβεβαιωμένης λοίμωξης του εμβρύου χορηγείται **σουλφαδιαζίνη-πυριμεθαμίνη** στη μητέρα από την 30^η εβδομάδα κύησης μέχρι τον τοκετό.
- Σε επιβεβαιωμένη συγγενή τοξοπλασμική λοίμωξη του νεογέννητου χορηγείται συνδυασμός **σουλφαδιαζίνης-πυριμεθαμίνης μέχρι την ηλικία του ενός έτους** εκτός αν παρουσιαστεί τοξικότητα οπότε χορηγείται σπιραμυκίνη.
- Σε περίπτωση οφθαλμικής συμμετοχής χορηγούνται **στεροειδή**.
- Επειδή η πυριμεθαμίνη προκαλεί ουδετεροπενία συγχορηγείται -> **φολικό οξύ**



ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ*

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΚΥΗΣΗΣ

- Εάν η διακοπή της κύησης δεν είναι αποδεκτή ή εάν η λοίμωξη συμβεί στο τελευταίο μισό της κύησης χορηγείται θεραπευτική αγωγή
- Στόχος θεραπείας: **περιορισμός** της συχνότητας των **συμπτωμάτων** στο έμβryo-νεογνό
- Η χορήγηση αντιβιοτικών **ΔΕΝ** επηρεάζει την μετάδοση στο έμβryo

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- **ΣΠΙΡΑΜΥΚΙΝΗ 1gr ανά 8h** έως την περότωση της κύησης
- ✓ σε συνδυασμό με:
Πυριμεθαμίνη και σουλφαδιαζίνη (κλυνδαμικίνη εναλλακτικά)

ΚΑΙ

Φολικό οξύ (1mg/ημέρα)

Θεραπεία αποφεύγεται το 1^ο τρίμηνο → τερατογόνου δράσης

Περνούν τον πλακουντιακό φραγμό.

Πετυχαίνει υψηλές συγκεντρώσεις

Δρουν ως ανταγωνιστές του Φολικού οξέως



Θεραπεία του νεογνού μετά τη γέννηση με:

σουλφαδιαζίνη (100-150 mg/Kg/H) IV ή

100-120mg/kg/ημέρα pos - μοιρασμένη ανά 12ωρο και **πυριμεθαμίνη** (2mg/Kg/H) pos ή IV → για περίπου 3 εβδ.

Η θεραπεία επαναλαμβάνεται 3 φορές στη διάρκεια του 1^{ου} χρόνου ζωής.

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ* ΠΡΟΛΗΨΗ

1. Πρόληψη – Προφύλαξη (Πρωτογενής πρόληψη)

- ✓ **Αποφυγή** επαφής με οικόσιτα ζώα (ειδικά αποφυγή επαφής με **γάτες** & **περιπτώματα** τους κατά την **εγκυμοσύνη**)
 - ✓ Οικόσιτες γάτες πρέπει να **σιτίζονται** με **ξηρά τροφή, κονσέρβες & καλομαγειρεμένο κρέας** & να **παραμένουν οικόσιτες**. Τα **περιπτώματα** τους πρέπει να απομακρύνονται **σε καθημερινή βάση ή να θάβονται βαθειά** στο έδαφος για αποφυγή διασποράς των ωοκυστών.
- ✓ **Φοράνε γάντια** όταν ασχολούνται με κηπευτικές ή αγροτικές εργασίες ή καθαρίζουν δοχεία ζώων με περιπτώματα. Μετά την αφαίρεση των γαντιών **ΠΑΝΤΑ ΠΡΕΠΕΙ** να πλένουμε τα χέρια.
- ✓ **Κρέας καλά ψημένο** (Αποφυγή κατανάλωσης όχι καλά ψημένου κρέατος).
- ✓ **Συντήρησή κρέατος** του στους **-20° C** για 24 ώρες
- ✓ **Καλό πλύσιμο χεριών** μετά τη δουλειά & ιδιαίτερα πριν το φαγητό.
- ✓ **Μαχαίρια & άλλα αντικείμενα** που ήρθαν σε **επαφή με ωμό κρέας** θα πρέπει να **πλένονται σχολαστικά πριν** την επαναχρησιμοποίησή τους
- ✓ **Παστεριωμένο γάλα**
- ✓ **ΌΧΙ ωμά αυγά**
- ✓ **Καλό πλύσιμο λαχανικών**
- ✓ **Πόση νερού μόνο από ελεγμένο δίκτυο**

McAuley, JB, Boyer, KM, Remington, JS, McLeod, RL. Toxoplasmosis. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL eds. Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia 2009. P. 2954-71.

American Public Health Association. Control of communicable diseases manual, 19th edition. Heymann DL ed. 2008; p. 613-617.

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ* ΠΡΟΛΗΨΗ

2. Screening (Δευτερογενής πρόληψη)

- ✓ **Ορολογικός έλεγχος συχνός**
 - ✓ Κατά τον προγεννητικό έλεγχο
 - ✓ κατά τη διάρκεια της κύησης
- ✓ **Επανάληψη ελέγχου** αργότερα στην κύηση, ειδικά σε γυναίκες υψηλού κινδύνου
- ✓
- ✓ **Έγκαιρη έναρξη θεραπείας** των εγκύων με σπιραμυκίνη
- ✓ Η θεραπεία κατά τη διάρκεια της κύησης → **ελάττωση της επίπτωσης της λοίμωξης του βρέφους κατά 50%**
- ✓ **Θεραπευτική έκτρωση** προλαμβάνει τη γέννηση νεογνού πάσχοντος από συγγενή τοξοπλάσμωση αλλά θα πρέπει να εξετάζεται μόνο σε περιπτώσεις λοίμωξης της μητέρας κατά το πρώτο ή δεύτερο τρίμηνο της κύησης.

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ*

3. Πρόγνωση

- Τα περισσότερα από τα παιδιά αυτά θα εμφανίσουν βαριά ΨΚΚ, και απώλεια όρασης
- Πολλή κακή (10% πεθαίνουν)
- από αυτά που θα επιβιώσουν :
 - Το 80% οπτικές διαταραχές &
 - >80% διανοητική καθυστέρηση

4. Διαφορική διάγνωση

Κυρίως από Μεγαλοκυτταροϊό

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

