

Enterovírusové infekcie počas tehotenstva

Mgr. Soňa Šarmírová, doc. RNDr. Shubhada Bopegamage, CSc.

Laboratórium pre enterovírusy, LF SZU, Bratislava

Vedúci pracoviska: prof. MUDr. Tibor Šagát, CSc.

Abstrakt

Enterovírusy sú jedny z najbežnejších a najvýznamnejších patogénov ľudí. Rod *Enterovirus*, patriaci do čeľade *Picornaviridae* tvorí 12 druhov, 7 z nich sú humánne patogény, ktoré sa vyskytujú ubikvitárne na celom svete. Infekcie týmito vírusmi sú počas tehotenstva veľmi časté. Niektoré štúdie naznačujú, že infekcie matky počas tehotenstva môžu byť príčinou predčasného pôrodu, spomalenia rastu plodu, embryopatie a zvyšujú riziko rozvoja chronického ochorenia diabetes prvého typu u detí vo veku 0-14 rokov.

KLúčové slová: Enterovírusové infekcie. Coxsackievírus. Echovírus. Tehotenstvo.

Novorodenec.

Výskyt enterovírusových (EV) infekcií je v populácii tehotných žien bežný a taktiež veľký podiel týchto infekcií je u novorodencov (Sadeharju a kol., 2003; Volle a kol., 2014). EV infekcie majú sezónny charakter, častejšie sa vyskytujú v jarnom a letnom období (Tavares a kol., 2012).

Počas tehotenstva väčšina infekcií prebieha asymptomaticky a enterovírusy môžu byť prenášané vertikálnym spôsobom. Častejšie k prenosu EV infekcií dochádza fekálnou kontamináciou počas a krátko po pôrode novorodenca (Bopegamage a kol., 2012).

V Európe, medzi najčastejšie identifikované sérotypy enterovírusov patria echovírusy: 6, 7, 9, 11, 13, 19, 30, coxsackievírusy (CV) skupiny A: 9, 16 a coxsackievírusy skupiny B: 2 – 5 (Antona a kol., 2007).

Zo séroepidemiologickej štúdie uskutočnenej v našom laboratóriu vyplýva, že coxsackievírusy cirkulujú v populácii tehotných žien na Slovensku, pričom najčastejším sérotypom je coxsackievírus B4. Druhým najčastejšie sa vyskytujúcim vírusom je CVB3, ďalej sú to CVA7, CVA9, CVB5, CVB2 a CVB1. V populácii je najmenej zastúpeným CVB6 (Marošová a kol., 2011).

V novorodeneckom období sa enterovírusové infekcie môžu získať vertikálne od infikovanej matky v maternici, počas pôrodu alebo následne po narodení (Hunt a kol., 2012; Tan a Yeo, 2012).

Prenos infekcie pred narodením jedinca v poslednom štádiu tehotenstva bol dokázaný na myšacích modeloch a taktiež niekoľko prípadových štúdií u človeka podporuje názor, že enterovírusy sa môžu prenášať prenatálne – buď transplacentárne, alebo prípadne prostredníctvom vzostupnej (ascendentnej) infekcie (Hunt a kol., 2012; Tan a Yeo, 2012).

Okrem toho sa vertikálny prenos infekcie prezentoval v istej prospektívnej štúdií počas prepuknutia epidémie zapríčinennej echovírusom 11, keď tehotné ženy boli infikované vírusom vo vyššom štádiu gravidity. Táto štúdia uvádza, že 57 % novorodencov, ktorých matky boli nakazené echovírusom 11, bolo infikovaných rovnakým sérotypom vírusu. U všetkých novorodencov sa dal vírus izolovať z hrdla a/alebo konečníka na tretí deň po pôrode, čo znamená, že vírus bol prenesený prenatálne (Modlin a kol., 1981).

Približne 11 až 22 % závažných enterovírusových infekcií sa prenáša transplacentárne. Dokazuje to počiatočné štádium ochorenia počas prvých dvoch dní

života a tiež fakt, že v prvý deň života u novorodenca boli detekované špecifické neutralizujúce protilátky triedy IgM (Haddad a kol., 1993). Niektoré publikácie spomínajú izoláciu enterovírusu z amniotickej tekutiny a pupočníkovej krvi (Ouellet a kol., 2004). Okrem toho niekoľko štúdií po smrti jedinca, využitím imunohistochemických a molekulárnych metód, zistili prítomnosť enterovírusov v orgánoch potratených plodov (Garcia a kol., 1990; Chow a kol., 2000).

Euscher a kol. v roku 2001 opísal niekoľko prípadov placentárnej infekcie coxsackievírusom, ktorá viedla k encefalitíde s následným neurologickým poškodením u novorodencov. Prítomnosť enterovírusovej ribonukleovej kyseliny sa zistila v tkanive mozgu aj placenty. Ouellet a kol. v roku 2004 informoval o ďalšom prípade intrauterinnej infekcie coxsackievírusom B3. Infekcia bola diagnostikovaná počas druhého trimestra tehotenstva spolu s non-imúnnym hydroplom plodu, čo viedlo k narodeniu živého jedinca a následne k predčasnej smrti novorodenca, došlo k multiorgánovému zlyhaniu. CVB3 bol izolovaný z amniotickej tekutiny. Protilátky matky proti vírusu CVB3 boli pozitívne pri riedení 1:512. Protilátky v pupočníkovej krvi proti tomuto vírusu boli pozitívne pri vyššom titri. Enterovírusová RNA bola po smrti novorodenca detekovaná polymerázovou reťazovou reakciou v tkanive mozgu a placenty. Vírus CVB3 bol postnatálne diagnostikovaný z kongenitálnych kožných lézií (Ouellet a kol., 2004; Sauerbrei a kol., 2000).

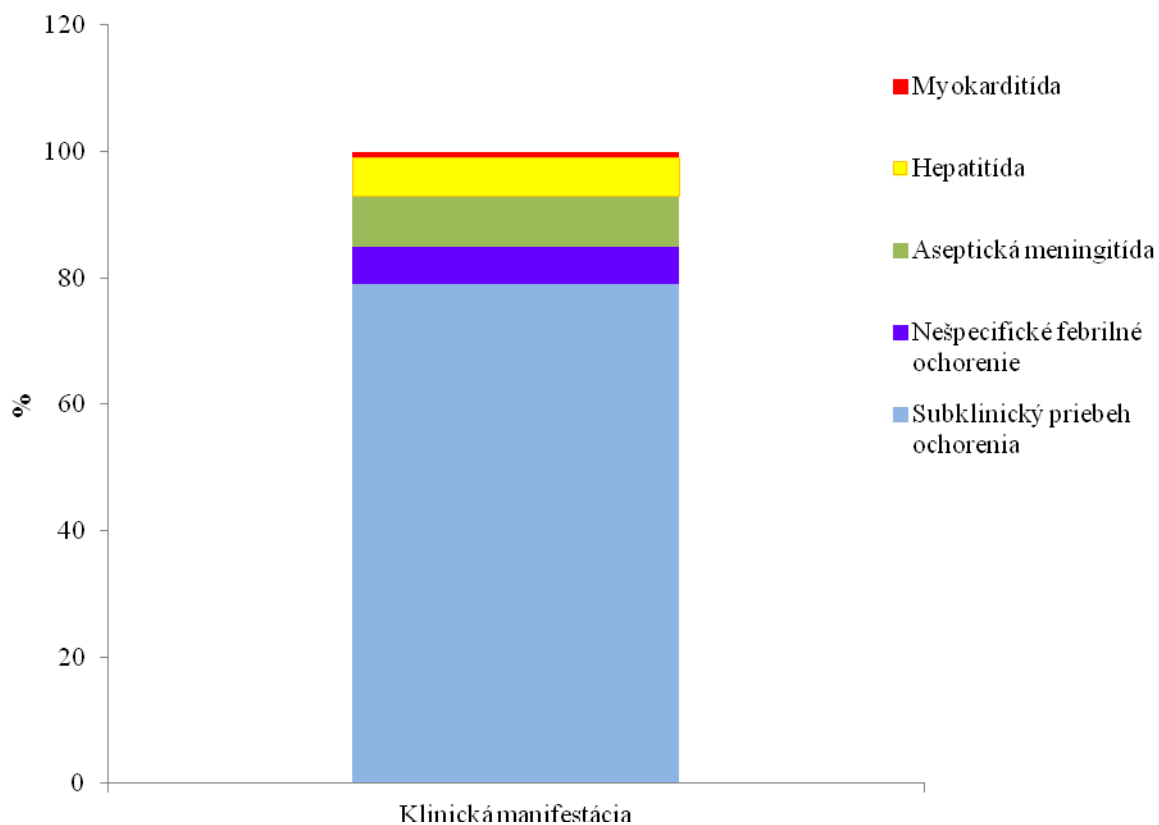
Predpokladá sa, že väčšina novorodencov infikovaných enterovírusom sa nakazí počas pôrodu pri kontakte s krvou matky, stolicou alebo vaginálnymi sekrétmi (Kaplan a kol., 1983).

Ďalší spôsob prenosu infekcie je postnatálny kontakt s orofaryngeálnymi sekrétmi matky alebo iných jedincov pri blízkom styku s novorodencom. Prenos medzi rodinnými príslušníkmi je pomerne bežný na základe pomerne vysokej miery

vírusových ochorení spozorovaných u súrodencov a otcov novorodencov s potvrdenou enterovírusovou infekciou (Bryant a kol., 2004).

Niektoré štúdie dokázali, že infekcie počas prvých týždňov života novorodenca (získané pravdepodobne vertikálnym prenosom) sa spájajú so závažnejšími ochoreniami a vyšším výskytom úmrtnosti než infekcie prenesené postnatálne (Isacsohn a kol., 1994). Blízky kontakt s kontaminovanými sekrétmi, vyšší titer inokula, materská a transplacentárna virémia, nedostatok transplacentárne získaných protilátok a oslabená imunita novorodenca môžu prispievať k zvýšenej citlivosti novorodenca narodeného infikovanej matke (Lin a kol., 2003).

Enterovírusové infekcie počas tehotenstva môžu byť príčinou rozmanitých kongenitálnych anomálií, mŕtvonarodených plodov, či potratov. EV infekcie u novorodencov majú prevažne subklinický priebeh infekcie. U klinicky manifestovaných ochorení, symptómy choroby môžu variovať od nediferencovaných miernych febrilných stavov až po závažné ochorenia, ako sepsa, aseptická meningitída, hepatitída a myokarditída (Abzug a kol., 1993; Bryant a kol., 2004). Obrázok 1 ilustruje spektrum bežne sa vyskytujúcich enterovírusových infekcií zostavené podľa retrospektívnej štúdie (Hawkes a Vaudry, 2005).



Obr. 1: Percentuálne porovnanie spektra enterovírusových infekcií u novorodencov.

Niektoré štúdie uvádzajú, že infekcie matky počas tehotenstva zvyšujú riziko rozvoja chronického ochorenia diabetes prvého typu u detí vo veku 0-14 rokov (Dahlquist a kol., 2004; Tavares a kol., 2012).

V tabuľke 1 je uvedený prehľad jednotlivých klinických manifestácií EV infekcií u novorodencov ako ich popísal Cherry (2006).

Tab. 1: Klinické manifestácie enterovírusových infekcií u novorodencov.

Manifestácia	Bežný sérotyp		Zriedkavý sérotyp	
	Coxsackievírus	Echovírus	Coxsackievírus	Echovírus
<i>Nešpecifické febrilné ochorenie</i>	CVB5	E5, 11, 33		
<i>Respiračné</i>				
Herpangína			CVA5	
Faryngitída			CVB4	E11, 17, 18
Laryngitída			CVB1, B4	E11
Pneumónia			CVB4, A9	E6, 9, 11, 17, 31
<i>Gastrointestinálne</i>				
Zvracanie/hnačka		E5, 17, 18	CVB1, B2, B5	E4, 6, 8, 9, 11, 16, 19, 21
Hepatitída		E11, 19	CVB1, B3, B4, A9	E5, 6, 7, 9, 14, 20, 21
Pancreatitída			CVB3, B4, B5	
Nekrotizujúca enterokolitída			CVB2, B3	
<i>Kardiovaskulárne</i>				
Myokarditída	CVB1, B2, B3, B4		CVB5, A9	E11, 19
<i>Neurologické</i>				
Aseptická meningitída	CVB2, B3, B4, B5	E3, 9, 11, 17	CVB1, A9, A14	E1, 5, 13, 14, 21, 30
Encefalitída	CVB1, B2, B3, B4		CVB5	E6, 9, 23
<i>Sepsa</i>	CVB2, B3, B4, B5	E5, 11, 15	CVB1, A9	E2, 3, 4, 6, 9, 14, 19, 21

CV – Coxsackievírus; E – Echovírus

Ak sa novorodenecké infekcie neliečia okamžite alebo ich šírenie nie je pod kontrolou, môže dôjsť k vážnym následkom. Tieto infekcie môžu nepriaznivo ovplyvniť zdravie dieťaťa v neskoršom veku.

Skorá diagnóza, včasná liečba alebo aspoň zmiernenie infekcie u citlivých pacientov a pozorné sledovanie dieťaťa zvyšujú šance prekonať infekciu. A v neposlednom rade široké znalosti o patogenéze enterovírusov umožnia ďalší vývoj efektívnej liečby pacienta.

Literatúra

1. SADEHARJU, K., HÄMÄLÄINEN, A. M., KNIP, M., LÖNNROT, M., KOSKELA, P., VIRTANEN, S. M., ILONEN, J., AKERBLOM, H. K., HYÖTY, H. Enterovirus infections as a risk factor for type I diabetes: virus analyses in a dietary intervention trial. *Clin. Exp. Immunol.* 2003, 132(2), 271 – 277.
2. VOLLE, R., BAILLY, J. L., MIRAND, A., PEREIRA, B., MARQUE-JUILLET, S., CHAMBON, M., REGAGNON, CH., BREBION, A., HENQUELL, C., PEIGUE-LAFEUILLE, H., ARCHIMBAUD, CH. Variations in cerebrospinal fluid viral loads among enterovirus genotypes in patients hospitalized with laboratory-confirmed meningitis due to enterovirus. *J. Infect. Dis.* 2014, doi: 10.1093/infdis/jiu178.
3. TAVARES, R. G., TREVISOL, R. B., COMERLATO, J., DALZOCCHIO, T., FEKSA, L. R., SPILKI, F. R., BERLESE, D. B. Enterovirus infections and type 1 diabetes mellitus: is there any relationship? *J. Venom. Anim. Toxins. Incl. Trop. Dis.* 2012, 18(1), 3 – 15.
4. BOPEGAMAGE, S., PRECECHTELOVA, J., MAROSOVA, L., STIPALOVA, D., SOJKA, M., BORSANYIOVA, M., GOMOLCAK, P., BERAKOVA, K., GALAMA, J. M. D. Outcome of challenge with coxsackievirus B4 in young mice after maternal infection with the same virus during gestation. *FEMS. Immunol. Med. Microbiol.* 2012, 64(2), 184 – 190.
5. ANTONA, D., LEVEQUE, N., CHOMEL, J. J., DUBROU, S., LEVY-BRUHL, D., LINA, B. Surveillance of enteroviruses in France, 2000–2004. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2007, 26(6), 403 – 412.
6. MAROSOVA, L., SOJKA, M., PRECECHTELOVA, J., STIPALOVA, D., BADUROVA, M., BORSANYIOVA, M., BOPEGAMAGE, S. Coxsackievirus infections in pregnant women with a parallel experimental model infection showing possible effects on course of pregnancy. *Biopolymers. Cell.* 2011, 27(2), 158 – 161.
7. HUNT, J. C., SCHNEIDER, C., MENTICOGLOU, S., HERATH, J., DEL BIGIO, M. R. Antenatal and postnatal diagnosis of coxsackie B4 infection: case series. *Am. J. Perinatol. Rep.* 2012, 2(1), 1 – 6.
8. TAN, M. G. S. and YEO, CH. L. Enterovirus outbreak among preterm infants in Singapore General Hospital: Level II nursery. *J. Clin. Med. Res.* 2012, 4(1), 17 – 22.
9. MODLIN, J. F., POLK, B. F., HORTON, P., ETKIND, P., CRANE, E., SPILIOTES, A. Perinatal echovirus infection: risk of transmission during a community outbreak. *N. Engl. J. Med.* 1981, 305(7), 368 – 371.
10. HADDAD, J., GUT, J. P., WENDLING, M. J., ASTRUC, D., JERNITE, M., OBERT, G., MESSER, J. Enterovirus infections in neonates. A retrospective study of 21 cases. *Eur. J. Med.* 1993, 2(4), 209 – 214.
11. OUELLET, A., SHERLOCK, R., TOYE, B., FUNG, K. F. Antenatal diagnosis of intrauterine infection with coxsackievirus B3 associated with live birth. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2004, 12(1), 23 – 26.
12. GARCIA, A. G., BASSO, N. G., FONSECA, M. E., OUTANI, H. N. Congenital echovirus infection – morphological and virological study of fetal and placental tissue. *J. Pathol.* 1990, 160(2), 123 – 127.
13. CHOW, K. C., LEE, C. C., LIN, T. Y., SHEN, W. C., WANG, J. H., PENG, C. T., LEE, C. C. Congenital enterovirus 71 infection: a case study with virology and immunohistochemistry. *Clin. Infect. Dis.* 2000, 31(2), 509 – 512.

14. EUSCHER, E., DAVIS, J., HOLZMAN, I., NUOVO, G. J. Coxsackie virus infection of the placenta associated with neurodevelopmental delays in the newborn. *Obstet. Gynecol.* 2001, 98(6), 1019 – 1026.
15. SAUERBREI, A., GLUCK, B., JUNG, K., BITTRICH, H., WUTZLER, P. Congenital skin lesions caused by intrauterine infection with coxsackievirus B3. *Infection.* 2000, 28(5), 326 – 328.
16. KAPLAN, M. H., KLEIN, S. W., MCPHEE, J., HARPER, R. G. Group B coxsackievirus infections in infants younger than three months of age: a serious childhood illness. *Rev. Infect. Dis.* 1983, 5(6), 1019 – 1032.
17. BRYANT, P. A., TINGAY, D., DARGAVILLE, P. A., STARR, M., CURTIS, N. Neonatal coxsackie B virus infection – a treatable disease? *Eur. J. Pediatr.* 2004, 163(4-5), 223 – 228.
18. ISACSOHN, M., EIDELMAN, A. I., KAPLAN, M., GOREN, A., RUDENSKY, B., HANDSHER, R., BARAK, Y. Neonatal coxsackievirus group B infections: experience of a single department of neonatology. *Isr. J. Med. Sci.* 1994, 30(5-6), 371 – 374.
19. LIN, T. Y., KAO, H. T., HSIEH, S. H., HUANG, Y. C., CHIU, C. H., CHOU, Y. H., YANG, P. H., LIN, R. I., TSAO, K. C., HSU, K. H., CHANG, L. Y. Neonatal enterovirus infections: emphasis on risk factors of severe and fatal infections. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2003, 22(10), 889 – 894.
20. ABZUG, M. J., LEVIN, M. J., ROTBART, H. A. Profile of enterovirus disease in the first two weeks of life. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993, 12(10), 820 – 824.
21. HAWKES, M. T. and VAUDRY, W. Nonpolio enterovirus infection in the neonate and young infant. *Paediatr. Child. Health.* 2005, 10(7), 383 – 388.
22. DAHLQUIST, G. G., FORSBERG, J., HAGENFELDT, L., BOMAN, J., JUTO, P. Increased prevalence of enteroviral RNA in blood spots from newborn children who later developed type 1 diabetes: a population-based case-control study. *Diabetes Care.* 2004, 27(1), 285 – 286.
23. CHERRY, J. D. Enterovirus and Parechovirus Infections. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ (eds.), *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, Philadelphia: Saunders, 2006, 1313 s., ISBN 978-0-7216-0537-1.

Abstract

Enteroviruses are one of the most common human pathogens. The genus *Enterovirus*, belongs to the family *Picornaviridae* which has 12 species of which 7 are human pathogens, ubiquitous in nature and found in all countries of the world. Infections by these viruses are common during pregnancy. Some studies demonstrate that infection of the mother during pregnancy may lead to preterm births, or slow growth of the fetus, embryopathy and increase the risk of development of chronic diabetes type 1 in children aged 0-14 years.

Key words: Enterovirus infections. Coxsackievirus. Echovirus. Pregnancy. Neonate

Adresa autora:

Mgr. Soňa Šarmírová
Laboratórium pre enterovírusy
Slovenská zdravotnícka univerzita
Limbová 14
833 03 Bratislava
e-mail: sona.sarmirova@szu.sk