

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Εγκυμοσύνη και έρπητας των γεννητικών οργάνων Μια διαγνωστική και θεραπευτική πρόκληση

Η λοίμωξη από τον ιό του έρπητα (herpes simplex virus, HSV-1/HSV-2), παγκοσμίως, αποτελεί μια από τις πλέον διαδεδομένες ιογενείς, σεξουαλικά μεταδιδόμενες νόσους. Ο πρωταρχικός κίνδυνος μιας λοίμωξης κατά τη διάρκεια της κύησης έγκειται στη μετάδοση του ιού στο έμβρυο ή στο νεογνό. Μετά από σεξουαλική μετάδοση του HSV-2, ερυθματώδεις βλατίδες εμφανίζονται έπειτα από 4–5 ημέρες επώασης, οι οποίες εξελίσσονται σε φλύκταινες με ορώδες περιεχόμενο. Οι αλλοιώσεις σχηματίζουν υγρές, επώδυνες εξελκώσεις, οι οποίες στην πορεία ξηραίνονται και επουλώνονται μετά από μία εβδομάδα. Η διάγνωση πραγματοποιείται στην εγκυμονούσα κλινικά, με βάση τα προδρομικά επώδυνα συμπτώματα και τις χαρακτηριστικές μικρές κυστοειδείς δερματικές αλλοιώσεις. Η κατασταλτική θεραπεία με acyclovir από την 36η εβδομάδα της κύησης μειώνει σημαντικά τη συμπτωματολογία και τη συχνότητα των περιπτώσεων υποτροπής του έρπητα των γεννητικών οργάνων. Ανεξάρτητα από τη φαρμακευτική αγωγή, ο τοκετός με καισαρική τομή θα πρέπει να πραγματοποιείται σε ασθενείς με κλινική συμπτωματολογία και ενεργό λοίμωξη στα γεννητικά όργανα λόγω έρπητα πριν από ή το αργότερο μέσα σε ένα χρονικό διάστημα 4–6 ωρών μετά από τη ρήξη του αμνιακού σάκου, επειδή σε αντίθετη περίπτωση δεν αναμένονται θετικά αποτελέσματα για το παιδί. Παρά την εφαρμογή των συγκεκριμένων μέτρων, δεν μπορεί να θεωρείται δεδομένη η απόλυτη ασφάλεια του νεογνού.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η λοίμωξη από τον ιό του έρπητα (herpes simplex virus, HSV), παγκοσμίως, αποτελεί μια από τις πιο διαδεδομένες ιογενείς σεξουαλικά μεταδιδόμενες νόσους.^{1–4} Ο ιός του έρπητα τύπου 2 (HSV-2) θεωρείται ως η πλέον σημαντική αιτία έρπητα των γεννητικών οργάνων, ενώ παρατηρείται και αυξημένος αριθμός λοιμώξεων με HSV-1.^{1–6} Οι λοιμώξεις από HSV εμφανίζονται κυρίως σε γυναίκες στην ηλικία αναπαραγωγής, ενώ ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού στο έμβρυο ή στο νεογνό αποτελεί σημαντικό πρόβλημα υγείας.^{7–9} Ο πρωταρχικός κίνδυνος έγκειται στη μετάδοση του ιού στο έμβρυο ή στο νεογνό. Εφόσον σχεδόν το 75% του συνόλου των γυναικών που μολύνονται από έρπητα των γεννητικών οργάνων, ανεξάρτητα αν πρόκειται για πρωτοπαθή ή υποτροπιάζουσα λοίμωξη, παρουσιάζει άτυπα ή ελάχιστα συμπτώματα, η σωστή διάγνωση κατά την κύηση παρουσιάζει μεγάλες διαγνωστικές και θεραπευτικές δυσκολίες.

2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Οι HSV-1 και HSV-2 ανήκουν στην οικογένεια των Alphaherpesvirinae, μια από τις υποοικογένειες της οικογένειας Herpesviridae. Οι δύο ιοί μπορούν να μεταδοθούν μέσω των βλεννογόνιων επιθηλιακών κυττάρων, καθώς ο ιός HSV-1 προσβάλλει κυρίως το στόμα και το πρόσωπο και εντοπίζεται συνήθως στα γάγγλια του τριδύμου, ενώ ο HSV-2 εντοπίζεται συχνότερα στα οσφυϊκά γάγγλια και αποτελεί την πρωταρχική αιτία του έρπητα των γεννητικών οργάνων. Ωστόσο, και οι δύο ιοί μπορούν να προσβάλλουν τόσο την περιοχή του στόματος όσο και την περιοχή των γεννητικών οργάνων.^{3,7}

Η ηλικία και το φύλο αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι σχετίζονται με την προσβολή από το γεννητικό έρπητα HSV-2.^{3,10} Ο αριθμός ερωτικών συντρόφων θεωρείται ως ο σοβαρότερος παράγοντας κινδύνου για αρχική λοίμωξη από τον ιό HSV-2. Επιπλέον, η εθνικότητα, η κοινωνική θέση, η χρήση κοκαΐνης, η έναρ-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2010, 27(6):871–878
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2010, 27(6):871–878

I. Μυλωνάς,
K. Friese

Α΄ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική,
Πανεπιστήμιο Μονάχου, Μόναχο

Pregnancy and herpes genitalis
– a diagnostic and therapeutic
challenge

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Διάγνωση
Εγκυμοσύνη
Έρπητας των γεννητικών οργάνων
Θεραπευτικά μέτρα

Υποβλήθηκε 24.12.2009
Εγκρίθηκε 8.1.2010

ξη 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.^{11,12}

3. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

3.1. Πρωτοπαθής λοίμωξη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Ο πρωτοπαθής έρπητας των γεννητικών οργάνων, τα συμπτώματα του οποίου εμφανίζονται μετά από μια περίοδο επώασης 2–20 ημερών, μπορεί να προκαλέσει εξάνθημα και εξέλκωση των εξωτερικών γεννητικών οργάνων καθώς και του τραχήλου της μήτρας, με πόνο του αιδοίου, δυσουρία και τοπική λεμφαδενοπάθεια (πίν. 1).⁹ Οι αλλοιώσεις σχηματίζουν υγρές, επώδυνες εξελκώσεις, οι οποίες στην πορεία ξηραίνονται και επουλώνονται μετά από μία εβδομάδα.⁹ Επίσης, έχουν παρατηρηθεί κυστικές και ελκωτικές βλάβες στο εσωτερικό των μηρών, στους γλουτούς, στο περίνεο ή στο πυελικό έδαφος. Ωστόσο, προϋπάρχοντα αντισώματα έναντι του HSV-1 μπορούν να μετριάσουν την εκδήλωση συμπτωμάτων μιας μεταγενέστερης μόλυνσης με HSV-2.^{7,9,13} Ο έρπητας των γεννητικών οργάνων του τύπου HSV-1 προκαλεί σοβαρή αρχική λοίμωξη με χαρακτηριστικά συμπτώματα αλλά λιγότερες υποτροπές σε σύγκριση με τον HSV-2.⁷

Η πρωτοπαθής λοίμωξη μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό, κεφαλαλγία και μυαλγία, ενώ σε ορισμένες περι-

Πίνακας 1. Οξεία πορεία και συμπτώματα της μητέρας σε ερπητική λοίμωξη των γεννητικών οργάνων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.^{22,32,35}

Αλλοιώσεις στην περιοχή των γεννητικών οργάνων με:

Ερυθματώδεις βλατίδες

Φλύκταινες με ορώδες περιεχόμενο

Εξελκώσεις και διαβρώσεις

Αιδοιοκολπίτιδα

Eczema herpeticatum

Κνησμός στα γεννητικά όργανα

Παραισθησία στην περιοχή των γεννητικών οργάνων

Κολπικές ή και ουρηθρικές εκκρίσεις και δυσουρία

Διόγκωση των βουβωνικών λεμφαδένων

Κεφαλαλγίες και κόπωση

Άτυπος πυρετός

Ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα

Μυαλγίες

Ηπατίτιδα

πτώσεις μπορεί να προκαλέσει μηνιγγίτιδα και αυτόνομη νευροπάθεια, οδηγώντας σε κατακράτηση ούρων (πίν. 1).^{9,14} Μηνιγγίτιδα παρατηρήθηκε στο 42% των πρωτοπαθών λοιμώξεων του τύπου HSV-2, στο 12% των πρωτοπαθών λοιμώξεων του τύπου HSV-1 και στο 1% των υποτροπιάζουσών λοιμώξεων.¹⁴

Πρωτοπαθείς λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ενδέχεται να προκαλέσουν σοβαρότερα συμπτώματα και νόσους συγκριτικά με μη εγκυμονούσες γυναίκες. Συγκεκριμένα, παρατηρείται τάση διάδοσης και εξάπλωσης του στοματικού έρπητα και του έρπητα των γεννητικών οργάνων στα ανωτέρω όργανα. Ως εκ τούτου, οι γυναίκες μπορεί να παρουσιάσουν εκτεταμένες δερματικές βλάβες, ηπατίτιδα, εγκεφαλίτιδα, θρομβοπενία ή λευκοπενία.⁹ Ωστόσο, διάχυτη HSV-λοίμωξη έχει παρατηρηθεί μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.⁹

3.2. Υποτροπιάζουσες περιπτώσεις HSV-λοίμωξης

Τα συμπτώματα υποτροπιάζουσών περιπτώσεων λοίμωξης από HSV μπορεί να μοιάζουν με εκείνα της πρωτοπαθούς λοίμωξης. Ωστόσο, οι ασθενείς αυτές παρουσιάζουν λιγότερο σοβαρά συμπτώματα συγκριτικά με την πρωταρχική λοίμωξη. Πρόδρομα συμπτώματα, όπως κνησμός και νευραλγία, πιθανόν να εμφανιστούν ώρες ή ημέρες πριν από την εκδήλωση του υποτροπιάζοντα έρπητα.^{7,9,15}

Οι φάσεις ανάμεσα στις κλινικές προσβολές του έρπητα (δηλαδή οι φάσεις κατά τις οποίες απουσιάζουν εμφανή συμπτώματα) είναι μεγάλης σημασίας, καθώς ο HSV μπορεί να ενεργοποιήσει εκ νέου λανθάνοντα μολυσμένα κύτταρα.¹⁴ Το μεγαλύτερο μέρος της μετάδοσης του HSV μέσω της σεξουαλικής επαφής αφορά σε περιόδους όπου δεν εμφανίζονται συμπτώματα, ακριβώς επειδή οι ασθενείς δεν έχουν επίγνωση αυτής της λανθάνουσας φάσης του ιού.¹⁶ Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η λανθάνουσα μορφή εμφανίζεται συχνότερα σε γυναίκες που έχουν προσβληθεί από HSV-2 απ' ό,τι σε γυναίκες με προσβολή από HSV-1.¹⁵

Παρά το μικρό κίνδυνο μετάδοσης στο έμβρυο, ο υποτροπιάζων έρπητας των γεννητικών οργάνων πρέπει να θεωρείται ως η πλέον συνήθης αιτία νεογνικών λοιμώξεων. Η δίοδος του εμβρύου από τα εξωτερικά γεννητικά όργανα της μητέρας κατά τον τοκετό αποτελεί τον πιθανότερο τρόπο μετάδοσης.⁹ Η μετάδοση του HSV από γυναίκες που δεν εμφανίζουν συμπτώματα κατά τη λανθάνουσα φάση του ιού είναι μεγαλύτερης σημασίας, καθώς τα νεογνά προσβάλλονται από τη λοίμωξη χωρίς αυτό να γίνεται συνήθως αντιληπτό.⁹

3.3. Μόλυνση νεογνών από HSV

Η απόκτηση έρπητα των γεννητικών οργάνων σχετίζεται συνήθως με αποβολή, καθυστέρηση ανάπτυξης ή πρόωρο τοκετό (πίν. 2).^{8,17-23} Ο υψηλότερος κίνδυνος μόλυνσης του νεογνού παρατηρείται σε εγκύους που αναπτύσσουν εκτεταμένες λοιμώξεις από HSV. Στο 85–90% των νεογνικών λοιμώξεων ο ιός μεταδίδεται κατά τον τοκετό, ενώ ποσοστό 5–10% των νεογνών προσβάλλεται μετά τη γέννηση. Το 70–85% των νεογνικών λοιμώξεων από HSV οφείλεται στον HSV-2, η λοίμωξη από τον οποίο συνδέεται με δυσμενέστερη πρόγνωση συγκριτικά με τις περιπτώσεις λοιμώξεων από HSV-1.^{7,24,25} Το ποσοστό των εκτιμώμενων περιστατικών ποικίλλει παγκόσμια από 1/3.200 έως 1/20.000 γεννήσεις.^{23,26-29} Ωστόσο, οι περισσότερες νεογνικές λοιμώξεις από HSV (περίπου το 70%) προκαλούνται από έκθεση σε HSV των γεννητικών οργάνων της μητέρας λίγο πριν από τον τοκετό, χωρίς αυτή να παρουσιάζει συμπτώματα.³⁰

Τόσο η πρωτοπαθής όσο και η υποτροπιάζουσα λοίμωξη μπορούν να προκαλέσουν συγγενή νόσο στη μητέρα, αν και ο εν λόγω κίνδυνος είναι μικρότερος μετά από μια υποτροπιάζουσα λοίμωξη. Η μετάδοση του ιού στο αγέννητο βρέφος είναι υψηλότερη κατά τις πρώτες 20 εβδομάδες της κύησης. Μια τέτοια μόλυνση μπορεί να οδηγήσει σε αποβολή, εμβρυϊκό θάνατο και δυσμορφία, δυσπλασία ή παραμόρφωση του εμβρύου,^{8,9,17,19-23,31} με αναμενόμενο

Πίνακας 2. Κλινικές εκδηλώσεις του νεογνού στην περίπτωση λοίμωξης από έρπητα γεννητικών οργάνων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.^{22,32,35}

Αποβολή
 Εμβρυϊκός θάνατος
 Πρόωρος τοκετός
 Σηψαιμία του νεογνού λόγω έρπητα με:
 Άφθες
 Επιπεφυκίτιδα
 Πυρετό
 Γενική έκθεση των φυσαλίδων
 Eczema herpeticatum
 Ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα
 Μικροκεφαλία
 Σπασμοί
 Κώμα
 Μικροφθαλμία
 Δυσπλασία του αμφιβληστροειδούς
 Χοριοαμφιβληστροειδίτιδα
 Νοητική υστέρηση

ποσοστό περιγεννητικής θνησιμότητας περίπου 50%.¹⁴

Τα συμπτώματα των νεογνών που προσβάλλονται από τον HSV κατά την κύηση ή μετά από τον τοκετό μπορούν να διακριθούν σε τρεις κύριες κατηγορίες^{22,31-37} (πίν. 3). Τα συμπτώματα σε κάποιες περιπτώσεις παρουσιάζονται κατά τον τοκετό, αλλά στο 60% των περιπτώσεων πρωτοεμφανίζονται 5 ημέρες αργότερα.^{36,37} Σε μερικές περιπτώσεις, μπορεί να γίνονται εμφανή ακόμη και μετά από 4–6 εβδομάδες ζωής.^{36,37}

Στο 50% των νεογνών εκδηλώνονται τοπικές λοιμώξεις, ενώ το κεντρικό νευρικό σύστημα επηρεάζεται στο 33% των περιπτώσεων.⁹ Αν και η θνητότητα των νεογνών με εγκεφαλίτιδα είναι μόλις 5%, ποσοστό >50% των νεογνών που επιβιώνουν εμφανίζουν μόνιμες σοβαρές νευρολογικές βλάβες.^{9,28} Εγκεφαλίτιδα παρατηρείται στο 60–75% των νεογνών με εκτεταμένη λοίμωξη από HSV, με θνητότητα που υπερβαίνει το 80%.⁹

4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση των λοιμώξεων από HSV συχνά είναι περίπλοκη και δυσχερής, καθώς τα κλινικά σημεία και συμπτώματα –στις περισσότερες περιπτώσεις– είναι ήπια και μη ειδικά. Σε γενικές γραμμές, η διάγνωση τίθεται στην εγκυμονούσα κλινικά, με βάση τα προδρομικά επώδυνα συμπτώματα και τις χαρακτηριστικές μικρές κυστοειδείς δερματικές αλλοιώσεις (εικ. 1). Στις φυσαλίδες αυτές μπορεί –σε περίπτωση διαγνωστικής σύγχυσης– να ανιχνευτεί ευχερώς το αντιγόνο του έρπητα μέσω των αναπτυσσόμενων αντισωμάτων και να διενεργηθεί καλλιέργεια του ιού ή διαγνωστική PCR.

Πίνακας 3. Κατηγοριοποίηση του νεογνικού έρπητα.²²

-
- | | |
|---|--|
| 1 | Περιορισμένου βαθμού με τοπική νόσο:
Δέρμα
Μάτια
Στόμα |
| 2 | Εκτεταμένου βαθμού (νεογνική θνησιμότητα 50–80%)
Προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος:
Εγκεφαλίτιδα
Μηνιγγίτιδα |
| 3 | Σοβαρού βαθμού (θνησιμότητα έως 90%)
Εξάπλωση νόσου σε πολλαπλά όργανα:
Ήπαρ
Πνεύμονα
Αδένες
Εγκέφαλο |
-



Εικόνα 1. Κλινική εικόνα πρωτογενούς λοίμωξης από έρπητα των γεννητικών οργάνων κατά τη διάρκεια της 38ης εβδομάδας κύησης.

Η εξακρίβωση της λοίμωξης από HSV μπορεί να γίνει άμεσα στις ενεργείς κυστικές βλάβες ή έμμεσα μέσω εξετάσεων για συγκεκριμένα αντισώματα των ιών.¹⁴ Η κυτταρολογική διάγνωση πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της κύησης και να αντικαθιστάται –παρά το υψηλότερο κόστος– από ιικές καλλιέργειες και από τη διαγνωστική μέθοδο της PCR.

Παρ' όλο που η ορολογική διάγνωση δεν μπορεί να αποκαλύψει την έναρξη μιας λοίμωξης,⁷⁹ εντούτοις επιτρέπει τον εντοπισμό της HSV-λοίμωξης όταν οι άμεσες μέθοδοι δεν είναι εφικτές ή απαιτείται απόδειξη ορομετατροπής. Επιπλέον, οι έμμεσες προσεγγίσεις χρησιμεύουν στον καθορισμό της υποτροπής.

5. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ

Στις έγκυες που παρουσιάζουν πρώτο κλινικό επεισόδιο ή υποτροπή θα πρέπει να χορηγείται θεραπεία με acyclovir

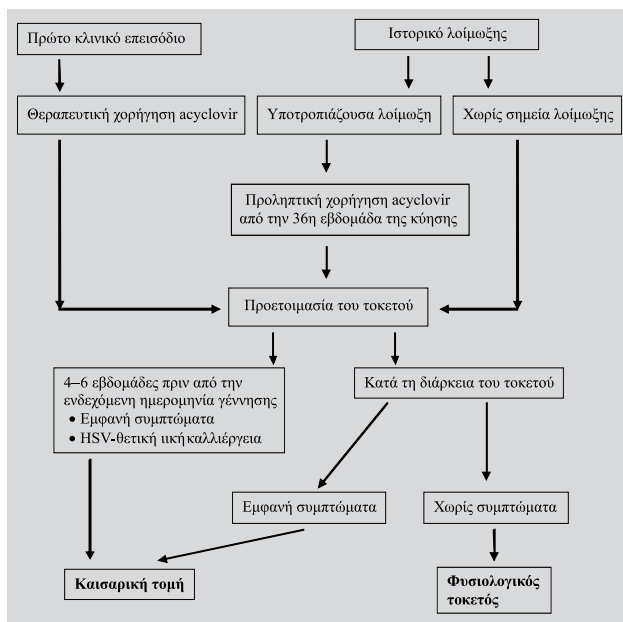
ή valacyclovir (πίν. 4). Επειδή η θεραπεία με acyclovir και valacyclovir δεν είναι επίσημα εγκεκριμένα από τους φαρμακευτικούς οργανισμούς των διαφόρων χωρών για εγκύους, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται πριν από τη χορήγηση των φαρμάκων.⁹ Ωστόσο, έως σήμερα, δεν έχουν καταγραφεί δυσμορφία, δυσπλασία, παραμόρφωση ή ανωμαλίες στο έμβρυο, παρ' όλο που ακόμη ελλείπουν στοιχεία για πιθανές μακροπρόθεσμες συνέπειες.³⁸

Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η κατασταλτική θεραπεία με acyclovir και valacyclovir από την 36η εβδομάδα της κύησης έως τον τοκετό μειώνει σημαντικά τη συχνότητα επανεμφάνισης του ιού και των συμπτωμάτων κατά τον τοκετό, μειώνοντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο κάθετης μετάδοσης στο αγέννητο βρέφος και την ανάγκη καισαρικής τομής (εικ. 2).^{30,39–42} Ανεξάρτητα από τη φαρμακευτική αγωγή, ο τοκετός σε ασθενείς με κλινική συμπτωματολογία και ενεργό λοίμωξη στα γεννητικά όργανα θα πρέπει να πραγματοποιείται με καισαρική τομή πριν από ή το αργότερο μέσα σε ένα χρονικό διάστημα 4–6 ωρών από τη ρήξη του αμνιακού σάκου. Η καισαρική τομή, για προφυλακτικούς λόγους, σε γυναίκες με ιατρικό ιστορικό υποτροπιάζοντα έρπητα των γεννητικών οργάνων με σκοπό την αποφυγή της μετάδοσής του από τη μητέρα στο νεογνό δεν ενδείκνυται. Ωστόσο, η προφυλακτική θεραπεία με acyclovir μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να αποβεί επικίνδυνη για τη ζωή του παιδιού, καθώς έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ολιγαμνίου ή εμβρυϊκής νεφρικής ανεπάρκειας.

Σε όλα τα νεογνά με ενδεχόμενη ή διαγνωσμένη λοίμωξη από HSV θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια αγωγή με acyclovir. Ο χρόνος έναρξης της θεραπείας είναι καίριας σημασίας για την πρόγνωση, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις εκτεταμένης λοίμωξης. Στις HSV-λοιμώξεις που εντοπίζονται στο δέρμα, στα μάτια και στις μεμβράνες των βλεννογόνων χορηγείται θεραπεία για 14 ημέρες, ενώ

Πίνακας 4. Θεραπεία του έρπητα των γεννητικών οργάνων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.³²

	Φάρμακο	Δοσολογία	Διάρκεια
Πρωτογενής λοίμωξη	Acyclovir (από το στόμα)	5×200 mg/ημέρα	5 ημέρες
		3×400 mg/ημέρα	10 ημέρες
Υποτροπιάζουσα λοίμωξη	Σε βαριές περιπτώσεις: Acyclovir ενδοφλέβια	3×5 mg/kg/ημέρα	5 ημέρες
	Acyclovir (από το στόμα)	5×200 mg/ημέρα	5 ημέρες
Προφύλαξη		3×400 mg/ημέρα	5 ημέρες
	Acyclovir (από το στόμα)	4×200 mg/ημέρα	Όχι >6 μήνες
Παρατηρήσεις	Acyclovir (από το στόμα) (για ανοσοκαταστολή)	4×400 mg/ημέρα	
	Η χρήση της acyclovir δεν έχει εγκριθεί επίσημα για χορήγηση κατά τη διάρκεια της κύησης Σε περιπτώσεις στις οποίες ενδείκνυται θεραπευτική αγωγή: Προτίμηση στην acyclovir		



Εικόνα 2. Τρόπος αντιμετώπισης της λοίμωξης λόγω έρπητα των γεννητικών οργάνων κατά τη διάρκεια της κύησης.

σε εκτεταμένες λοιμώξεις ή σε λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος απαιτείται θεραπεία 21 ημερών.⁴³

5.1. Εμβολιασμός

Η ανάπτυξη εμβολίων κατά των ιών του έρπητα είναι μεγάλης σημασίας για την κοινωνική υγεία. Ως αποτέλεσμα της ραγδαίας εξέλιξης των γνώσεων της Μοριακής Μικροβιολογίας και της Γενετικής Μηχανικής έχει αναπτυχθεί μια σειρά εμβολίων, περιλαμβανομένων των εμβολίων ενεργών και ανενεργών ιών, καθώς και των εμβολίων υπομονάδας, τα οποία αποτελούνται από ανασυνδυασμένες γλυκοπρωτεΐνες του ιού με διάφορες πρόσθετες ουσίες.⁴⁴⁻⁴⁶ Δυστυχώς, παρά τα θετικά αποτελέσματα σε ζώα, οι κλινικές δοκιμές εμβολίων κατά του HSV-2 σε ανθρώπους δεν έχουν δώσει έως σήμερα αξιόλογα αποτελέσματα. Σε μια πρόσφατη μελέτη, ένα εμβόλιο γλυκοπρωτεΐνης D κατά του HSV-2, χρησιμοποιώντας την ουσία alummorpholine (MPL), επέδειξε προστασία κατά της κλινικής νόσου (73%) και κατά της συνολικής μετάδοσης του HSV-2 (περίπου 40%).^{44,47} Ωστόσο, η προστατευτική επίδραση του εμβολίου MPL αφορούσε μόνο σε οροαρνητικούς για τον HSV-1 και HSV-2, χωρίς να παρέχει προστασία σε άνδρες ή σε οροθετικές στον HSV γυναίκες.^{44,48} Συνολικά, παρά την έρευνα πολλών προληπτικών και θεραπευτικών εμβολιαστικών μεθόδων, προς το παρόν δεν υπάρχει και δεν διατίθεται κάποιο αποτελεσματικό εμβόλιο.

5.2. Πρόληψη νεογνικών HSV-λοιμώξεων

Το πλέον αποτελεσματικό μέτρο είναι η αποφυγή έκθεσης του νεογνού όταν ο έρπητας των γεννητικών οργάνων εμφανιστεί σε προχωρημένη κύηση.⁹ Απαραίτητη θεωρείται η λήψη ιστορικού εμφάνισης HSV-λοίμωξης από όλες τις εγκύους και τους συντρόφους τους κατά τις επισκέψεις πριν από τον τοκετό.^{24,29} Γυναίκες με αρνητικό ιστορικό HSV-λοίμωξης θα πρέπει να παροτρύνονται σε αποχή από στοματική, ερωτική ή σεξουαλική επαφή κατά την υποτροπή, προκειμένου να αποφύγουν μια μόλυνση.⁷⁻⁹

Το υψηλό ποσοστό μη διαγνωσμένων HSV-λοιμώξεων, καθώς και η απουσία κλινικών συμπτωμάτων, δυσχεραίνουν την πρόληψη.^{7,44} Ένα σημαντικό βήμα είναι η ανίχνευση του ιικού φορτίου του ορού, ώστε να καθοριστεί η ευπάθεια σε μια μόλυνση κατά τη διάρκεια της κύησης. Ωστόσο, οι τρέχουσες παγκόσμιες συστάσεις δεν περιλαμβάνουν εξέταση σε όλες τις περιπτώσεις, καθώς οι δοκιμασίες ανίχνευσης του ιικού φορτίου δεν διατίθενται ευρέως, ενώ η αξιοπιστία τους είναι αμφισβητήσιμη.⁸

Η προληπτική χορήγηση acyclovir ή valacyclovir στο τρίτο τρίμηνο της κύησης θα πρέπει να εφαρμόζεται σε όλες τις εγκύους με συχνές προσβολές έρπητα και με ενεργό μόλυνση από HSV σε προχωρημένη εγκυμοσύνη ή κατά τον τοκετό.^{30,39,41,42,49-52}

Όσες έγκυες διατρέχουν κίνδυνο ενεργού μόλυνσης των γεννητικών οργάνων από HSV ή επαπειλούμενων συμπτωμάτων, θα πρέπει να υποβάλλονται σε καισαρική τομή. Η καισαρική τομή πριν από τη ρήξη του αμνιακού σάκου μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης στο νεογνό κατά τον τοκετό.^{9,17,23,24,27,43,49,53,54}

Εάν η έγκυος εμφανίσει πρωτοπαθή λοίμωξη κατά τα δύο πρώτα τρίμηνα της εγκυμοσύνης θα πρέπει να ακολουθήσουν αλληπάλληλες ιικές καλλιέργειες μετά από την 32η εβδομάδα της κύησης. Εάν δύο συνεχόμενες καλλιέργειες δώσουν αρνητικό αποτέλεσμα και δεν υπάρχουν συμπτώματα από τον έρπητα την ώρα του τοκετού, θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί φυσιολογικός τοκετός. Εάν η ορομετατροπή έχει ολοκληρωθεί μέχρι τον τοκετό, η καισαρική τομή δεν θεωρείται αναγκαία με βάση το χαμηλό κίνδυνο μετάδοσης του ιού και τη δεδομένη προστασία από τα αντισώματα της μητέρας.⁹

Θα πρέπει να αποφεύγεται η τεχνητή ρήξη του αμνιακού σάκου.⁴³ Επιπροσθέτως, θα πρέπει να αποφεύγεται η παρακολούθηση των καρδιακών παλμών του εμβρύου με κρνιακά ηλεκτρόδια κατά τον τοκετό, καθώς και ο τοκετός με αναρρόφηση ή λαβίδα, καθώς αυξάνεται ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού.^{23,43,55}

Τα νεογνά που γεννώνται από μητέρες με ενεργό λοίμωξη των γεννητικών οργάνων και εμφανίζουν HSV- λοίμωξη θα πρέπει να απομονώνονται. Εφόσον ο νεογνικός έρπητας μπορεί να μεταδοθεί και μετά από τον τοκετό, τα μέλη της οικογένειας καθώς και το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό με ενεργό λοίμωξη από επιχείλιο

έρπητα ή έρπητα των γεννητικών οργάνων θα πρέπει να λαμβάνουν τις απαραίτητες προφυλάξεις προκειμένου να αποφύγουν την άμεση επαφή με το νεογνό ή και να απομακρύνονται από τη μονάδα νεογνών μέχρι την πλήρη ίαση της λοίμωξής τους.⁹

ABSTRACT

Pregnancy and herpes genitalis – a diagnostic and therapeutic challenge

I. MYLONAS, K. FRIESE

First Department of Obstetrics and Gynecology, Ludwig Maximilian University of Munich, Munich, Germany

Archives of Hellenic Medicine 2010, 27(6):871–878

Genital herpes, an infection with the herpes simplex virus (HSV-1 or HSV-2), constitutes one of the most common sexually transmitted viral diseases worldwide. The primary problem of such an infection during pregnancy is transmission of the virus to the fetus or the newborn infant, with subsequent serious neonatal symptoms. Following sexual transmission of HSV-2 and after an incubation period of 4–5 days, typical dermatological changes in the genital region occur, which evolve into painful pustules. The diagnosis is based on the clinical symptoms and characteristic dermatological lesions. A course of suppressive treatment with acyclovir from the 36th week of gestation decreases considerably the symptomatology and the relapse frequency of a herpes genitalis. A cesarean section should be performed in patients with clinical symptomatology and active herpes genitalis infection, at the latest within 4–6 hours of rupture of fetal membranes. Despite these prophylactic measures, vertical transmission of genital herpes to the baby cannot be entirely excluded.

Key words: Diagnosis, Genital herpes, Pregnancy, Treatment

Βιβλιογραφία

- CUNNINGHAM AL, LEE FK, HO DW, FIELD PR, LAW CL, PACKHAM DR ET AL. Herpes simplex virus type 2 antibody in patients attending antenatal or STD clinics. *Med J Aust* 1993, 158:525–528
- SMITH PD, ROBERTS CM. American College Health Association annual Pap test and sexually transmitted infection survey: 2006. *J Am Coll Health* 2009, 57:389–394
- GUPTA R, WARREN T, WALD A. Genital herpes. *Lancet* 2007, 370:2127–2137
- XU F, STERNBERG MR, KOTTIRI BJ, McQUILLAN GM, LEE FK, NAHMIA AJ ET AL. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA* 2006, 296:964–973
- PAZ-BAILEY G, KILMARX PH, SUPAWITKUL S, CHAOWANACHAN T, JEEYAPANT S, STERNBERG M ET AL. Risk factors for sexually transmitted diseases in northern Thai adolescents: An audio-computer-assisted self-interview with noninvasive specimen collection. *Sex Transm Dis* 2003, 30:320–326
- ROBERTS CM, PFISTER JR, SPEAR SJ. Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes infection in college students. *Sex Transm Dis* 2003, 30:797–800
- KRIEBS JM. Understanding herpes simplex virus: Transmission, diagnosis, and considerations in pregnancy management. *J Midwifery Womens Health* 2008, 53:202–208
- BAKER DA. Consequences of herpes simplex virus in pregnancy and their prevention. *Curr Opin Infect Dis* 2007, 20:73–76
- SAUERBREI A, WUTZLER P. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: Current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 1: Herpes simplex virus infections. *Med Microbiol Immunol* 2007, 196:89–94
- WEISS H. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 infection in the developing world. *Herpes* 2004, 11(Suppl 1):24A–35A
- CHERPES TL, MEYN LA, KROHN MA, LURIE JG, HILLIER SL. Association between acquisition of herpes simplex virus type 2 in women and bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis* 2003, 37:319–325
- GOTTLIEB SL, DOUGLAS JM Jr, SCHMID DS, BOLAN G, IATESTA M, MALOTTE CK ET AL. Seroprevalence and correlates of herpes simplex virus type 2 infection in five sexually transmitted-disease clinics. *J Infect Dis* 2002, 186:1381–1389
- KULHANJIAN JA, SOROUSH V, AU DS, BRONZAN RN, YASUKAWA LL, WEYLMAN LE ET AL. Identification of women at unsuspected risk of primary infection with herpes simplex virus type 2 during pregnancy. *N Engl J Med* 1992, 326:916–920

14. DESSELBERGER U. Herpes simplex virus infection in pregnancy: Diagnosis and significance. *Intervirol* 1998, 41:185–190
15. CUSINI M, CUSAN M, PAROLIN C, SCIOCCATI L, DECLIVA I, MENGOLI C ET AL. Seroprevalence of herpes simplex virus type 2 infection among attendees of a sexually transmitted disease clinic in Italy. Italian Herpes Forum. *Sex Transm Dis* 2000, 27:292–295
16. DICKSON N, VAN ROODE T, HERBISON P, TAYLOR J, CUNNINGHAM A, PAUL C. Risk of herpes simplex virus type 2 acquisition increases over early adulthood: Evidence from a cohort study. *Sex Transm Infect* 2007, 83:87–90
17. BROWN ZA, WALD A, MORROW RA, SELKE S, ZEH J, COREY L. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA* 2003, 289:203–209
18. BROWN ZA, SELKE S, ZEH J, KOPELMAN J, MASLOW A, ASHLEY RL ET AL. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med* 1997, 337:509–515
19. STAGNO S, WHITLEY RJ. Herpesvirus infections of pregnancy. Part II: Herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections. *N Engl J Med* 1985, 313:1327–1330
20. YOUNG EJ, CHAFIZADEH E, OLIVEIRA VL, GENTA RM. Disseminated herpesvirus infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1996, 22:51–58
21. GILSTRAP LC, FARO S. *Infections in pregnancy*. 2nd ed. Wiley-Liss, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane Singapore, Toronto, 1997
22. MYLONAS I, FRIESE K. Infektionserkrankungen in der Geburtshilfe. In: Schneider H, Husslein P, Scheider KTM (eds) *Die Geburtshilfe*. Springer Verlag, Heidelberg, 2006:349–395
23. BROWN ZA, GARDELLA C, WALD A, MORROW RA, COREY L. Genital herpes complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005, 106:845–856
24. RUDNICK CM, HOEKZEMA GS. Neonatal herpes simplex virus infections. *Am Fam Physician* 2002, 65:1138–1142
25. MEERBACH A, SAUERBREI A, MEERBACH W, BITTRICH HJ, WUTZLER P. Fatal outcome of herpes simplex virus type 1-induced necrotic hepatitis in a neonate. *Med Microbiol Immunol* 2006, 195:101–105
26. MAHNERT N, ROBERTS SW, LAIBL VR, SHEFFIELD JS, WENDEL GD Jr. The incidence of neonatal herpes infection. *Am J Obstet Gynecol* 2007, 196:e55–e56
27. BROWN Z. Preventing herpes simplex virus transmission to the neonate. *Herpes* 2004, 11(Suppl 3):175A–186A
28. WHITLEY R. Neonatal herpes simplex virus infection. *Curr Opin Infect Dis* 2004, 17:243–246
29. MARQUES AR, STRAUS SE. Herpes simplex type 2 infections – an update. *Dis Mon* 2000, 46:325–359
30. SHEFFIELD JS, HOLLIER LM, HILL JB, STUART GS, WENDEL GD. Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: A systematic review. *Obstet Gynecol* 2003, 102:1396–1403
31. MYLONAS I, FRIESE K. Infektionsbedingte fetale Schädigungen. In: Ganten D, Ruckpaul W (eds) *Grundlagen der Molekularmedizin – Fetale und neonatale Schädigungen*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio, 2004
32. MYLONAS I, FRIESE K. *Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Elsevier Verlag, Munich, 2009
33. FRIESE K, KACHEL W. *Infektionserkrankungen der Schwangeren und des Neugeborenen*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1998
34. JOHNSON RE. Genital herpes and pregnancy. *Am Fam Physician* 1986, 33:167–171
35. MYLONAS I, FRIESE I. Infektiologische Erkrankungen in der Gynäkologie. In: Janni W, Rack B, Friese K (eds) *Facharzt Gynäkologie*. Elsevier Verlag, 2008
36. KIMBERLIN DW. Advances in the treatment of neonatal herpes simplex infections. *Rev Med Virol* 2001, 11:157–163
37. KIMBERLIN DW, LIN CY, JACOBS RF, POWELL DA, COREY L, GRUBER WC ET AL. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics* 2001, 108:230–238
38. REIFF-ELDRIDGE R, HEFFNER CR, EPHROSS SA, TENNIS PS, WHITE AD, ANDREWS EB. Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: A pharmaceutical company commitment. *Am J Obstet Gynecol* 2000, 182:159–163
39. ANDREWS WW, KIMBERLIN DF, WHITLEY R, CLIVER S, RAMSEY PS, DEETER R. Valacyclovir therapy to reduce recurrent genital herpes in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2006, 194:774–781
40. SHEFFIELD JS, HILL JB, HOLLIER LM, LAIBL VR, ROBERTS SW, SANCHEZ PJ ET AL. Valacyclovir prophylaxis to prevent recurrent herpes at delivery: A randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2006, 108:141–147
41. MAJOR CA, TOWERS CV, LEWIS DF, GARITE TJ. Expectant management of preterm premature rupture of membranes complicated by active recurrent genital herpes. *Am J Obstet Gynecol* 2003, 188:1551–1554; discussion 1554–1555
42. WATTS DH, BROWN ZA, MONEY D, SELKE S, HUANG ML, SACKS SL ET AL. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of herpes simplex virus shedding and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2003, 188:836–843
43. SWISS HERPES MANAGEMENT FORUM. Swiss recommendations for the management of genital herpes and herpes simplex virus infection of the neonate. *Swiss Med Wkly* 2004, 134:205–214
44. SCHLEISS MR. Vertically transmitted herpesvirus infections. *Herpes* 2003, 10:4–11
45. JENNINGS R, GREEN T, KINGHORN GR. Herpesvirus vaccines: An update. *BioDrugs* 1998, 10:257–264
46. RAMACHANDRAN S, KINCHINGTON PR. Potential prophylactic and therapeutic vaccines for HSV infections. *Curr Pharm Des* 2007, 13:1965–1973
47. STANBERRY LR, SPRUANCE SL, CUNNINGHAM AL, BERNSTEIN DI, MINDEL A, SACKS S ET AL. Glycoprotein-D-adjunct vaccine to prevent genital herpes. *N Engl J Med* 2002, 347:1652–1661
48. PAZ-BAILEY G, RAMASWAMY M, HAWKES SJ, GERETTI AM. Herpes simplex virus type 2: Epidemiology and management options in developing countries. *Postgrad Med J* 2008, 84:299–306
49. ANONYMOUS. ACOG practice bulletin. Management of herpes in pregnancy. Number 8 October 1999. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Ob-*

- stet* 2000, 68:165–173
50. BRAIG S, LUTON D, SIBONY O, EDLINGER C, BOISSINOT C, BLOT P ET AL. Acyclovir prophylaxis in late pregnancy prevents recurrent genital herpes and viral shedding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001, 96:55–58
51. SCOTT LL, HOLLIER LM, McINTIRE D, SANCHEZ PJ, JACKSON GL, WENDEL GD Jr. Acyclovir suppression to prevent clinical recurrences at delivery after first episode genital herpes in pregnancy: An open-label trial. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001, 9:75–80
52. SCOTT LL, HOLLIER LM, McINTIRE D, SANCHEZ PJ, JACKSON GL, WENDEL GD Jr. Acyclovir suppression to prevent recurrent genital herpes at delivery. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2002, 10:71–77
53. HOLLIER LM, WENDEL GD. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004946
54. PATEL R, BARTON SE, BROWN D, COWAN FM, KINGHORN GR, MUNDAY PE ET AL. European guideline for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS* 2001, 12(Suppl 3):34–39
55. KAYE EM, DOOLING EC. Neonatal herpes simplex meningoencephalitis associated with fetal monitor scalp electrodes. *Neurology* 1981, 31:1045–1047

Corresponding author:

I. Mylonas, First Department of Obstetrics and Gynecology, Infectious Diseases in Gynecology and Obstetrics, Ludwig Maximilian University of Munich, Maistrasse 11, DE-80337 Munich, Germany
e-mail: ioannis.mylonas@med.uni-muenchen.de
