

Εγκυμοσύνη και λοίμωξη από Κυτταρομεγαλοϊό. Επίδραση στο έμβρυο

Ανδριανή Ανδρικοπούλου

Γενική, Μαιευτική-Γυναικολογική & Παιδιατρική Κλινική ΜΗΤΕΡΑ, Τμήμα ΜΕΝΝ

Αλληλογραφία: Ανδριανή Ανδρικοπούλου, Μαιευτήριο ΜΗΤΕΡΑ, Ερυθρού Σταυρού 6, Μαρούσι
Τμήμα ΜΕΝ Νεογνών Τηλ.:210-6869140, 6974101471
E-mail: andriani.andrikopoulou@gmail.com

Περίληψη

Ανάμεσα στις σοβαρότερες λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι αυτή που προκαλείται από τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV), τόσο λόγω της βαρύτητας των κλινικών εκδηλώσεων στα νεογνά που μολύνονται ενδομητρίως, όσο και λόγω της συχνότητας του ιού. Στο άρθρο αυτό έγινε προσπάθεια ανασκόπησης της πιο πρόσφατης βιβλιογραφίας σχετικά με τη συχνότητα, τις κλινικές εκδηλώσεις, τη διάγνωση, τη θεραπεία, την πρόληψη του ιού, καθώς και την παθοφυσιολογία των διαταραχών που προκαλεί ο ιός όταν προσβάλλει την έγκυο και μεταδοθεί στο έμβρυο.

Λέξεις κλειδιά: συγγενής λοίμωξη από CMV, CMV διάγνωση, CMV θεραπεία, CMV πρόληψη

Εισαγωγή

Ανάμεσα στις σοβαρότερες λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι αυτή που προκαλείται από τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV), τόσο λόγω της βαρύτητας των κλινικών εκδηλώσεων στα νεογνά που μολύνονται ενδομητρίως, όσο και λόγω της συχνότητας του ιού. Στο άρθρο αυτό έγινε προσπάθεια ανασκόπησης της πιο πρόσφατης βιβλιογραφίας σχετικά με τη συχνότητα, τις κλινικές εκδηλώσεις, τη διάγνωση, τη θεραπεία, την πρόληψη του ιού, καθώς και την παθοφυσιολογία των διαταραχών που προκαλεί ο ιός όταν προσβάλλει την έγκυο και μεταδοθεί στο έμβρυο.

Επιδημιολογία

Είναι γνωστό ότι ο CMV αποτελεί ίσως την πιο συχνή αιτία συγγενούς λοίμωξης καθώς και μία από

τις πιο συχνές αιτίες νευροαισθητηριακής κώφωσης και νευροαναπτυξιακών διαταραχών στα παιδιά.¹ Υπολογίζεται ότι ορομετατροπή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συμβαίνει σε 1-4% των εγκύων κι από αυτές το 40% θα μεταδώσουν την λοίμωξη στο έμβρυο. Πρωτοπαθή λοίμωξη παρουσιάζει το 1% των εγκύων κι από αυτές 0,2-2,5% θα γεννήσουν παιδιά με ενδείξεις ενδομήτριας λοίμωξης. Επαναδραστηριοποίηση του ιού κατά τη διάρκεια της κύησης, αναφέρεται στο 10-30% των οροθετικών μητέρων.¹ Μόνο το 10-20% των μολυσμένων εμβρύων γεννιούνται με συμπτώματα. Τα περισσότερα παιδιά θα γεννηθούν ασυμπτωματικά, αλλά μπορεί να παρουσιάσουν όψιμα προβλήματα λόγω της ενδομήτριας λοίμωξης από CMV. Μεγαλύτερος κίνδυνος για σοβαρές επιπτώσεις στο έμβρυο υπάρχει στην πρωτοπαθή λοίμωξη. Ανοσία κατά του CMV

πριν τη σύλληψη δρα προστατευτικά για το έμβρυο, αλλά όχι πάντα, γιατί φαίνεται ότι ενδομήτρια μετάδοση του CMV συμβαίνει και σε έγκυες με προϋπάρχουσα ανοσία στο CMV (δηλ. σε γυναίκες με μη πρωτοπαθή λοίμωξη από CMV).² Σε μια μεγάλη μελέτη του 2003 υπολογίστηκε ότι η προϋπάρχουσα ανοσία κατά του CMV μειώνει κατά 69% τον κίνδυνο συγγενούς λοίμωξης σε μελλοντικές κυήσεις.³ Φαίνεται ότι η προϋπάρχουσα ανοσία προστατεύει από την ενδομήτρια μετάδοση, αλλά αν παρόλα αυτά η λοίμωξη μεταδοθεί στο έμβρυο, τα προϋπάρχοντα αντισώματα, το προστατεύουν λίγο έως καθόλου από τη νόσο και τις μακροχρόνιες συνέπειες.⁴

Ο ιός

Ο CMV είναι ο μεγαλύτερος ερπητοϊός με $\delta=200\text{nm}$. Έχει διπλή έλικα πυρηνικού DNA που περιλαμβάνεται σε εικοσαεδρικό καψίδιο το οποίο περιβάλλεται με τη σειρά του από εξωτερικό φάκελο αποτελούμενο από διπλή λιπιδική στοιβάδα. Είναι ενδοπυρηνικός ιός και παραμένει λανθάνων εφ' όρου ζωής κυρίως στους σιελογόνους αδένες.⁵ Κωδικοποιεί περισσότερες από 35 διαφορετικές δομικές πρωτεΐνες και γλυκοπρωτεΐνες, μεταξύ των οποίων και τις γλυκοπρωτεΐνες Β και Η, οι οποίες φαίνεται ότι αποτελούν τον κυρίως στόχο της χυμικής ανοσίας. Τα πρωτόζωα και ο άνθρωπος είναι τα μόνα «reservoir» του CMV.⁶ Υπάρχουν διαφορετικά στελέχη του CMV τα οποία μπορούν να προκαλέσουν επαναλοίμωξη σε ανθρώπους με ανοσία.⁵ Επειδή λαθροβιώνει στον άνθρωπο, μπορεί να εμφανιστεί και επαναδραστηριοποίηση του ιού.^{5,6} Έχει την τάση να προσβάλλει τα μονοπύρηνια και τα λεμφοκύτταρα. Ο ιός καταστρέφεται από θέρμανση, σαπούνι, απορρυπαντικά και αντισηπτικά οπότε αναχαιτίζεται η μετάδοσή του.⁴ Μεταδίδεται με τη στενή επαφή μεταξύ ατόμων από τα σύρα, σάλιο, σπέρμα, τραχηλικές εκκρίσεις, μητρικό γάλα.^{7,8,9} Τα συγγενώς μολυσμένα παιδιά μεταδίδουν τον ιό για χρόνια, ενώ τα ανοσοεπαρκή άτομα μέσα σε μήνες περιορίζουν τον ιό σε λανθάνουσα κατάσταση.¹

Μετάδοση-Κλινική εικόνα

Όπως προαναφέρθηκε, η μετάδοση γίνεται με τα σωματικά υγρά, είτε ενδομήτρια, είτε περιγεννητικά (κατά τη διάρκεια του τοκετού ή μέσω του μητρικού γάλακτος), είτε επίκτητα. Όλα σχεδόν τα άτομα με επίκτητη λοίμωξη είναι ασυμπτωματικά. Μόνο το 5% θα αναπτύξει σύνδρομο λοιμώδους μονοπυρήνωσης.¹ Έτσι οι περισσότερες εγκυμο-

νοσες που μολύνονται δεν καταλαβαίνουν ότι πάσχουν από CMV. Ο ιός μεταδίδεται και πολλαπλασιάζεται στον πλακούντα, (ο οποίος πάσχει) και μπορεί να μολύνει ή όχι το έμβρυο. Το 80-90% των νεογνών είναι ασυμπτωματικά κατά τη γέννηση, ενώ το 10-20% γεννιούνται με συμπτώματα κυρίως από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) και το Δικτυοενδοθηλιακό Σύστημα (ΔΕΣ) με ή χωρίς οφθαλμική και ακουστική καταστροφή. Τα πιο συχνά συμπτώματα κατά τη γέννηση είναι ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης, προωρότητα, ίκτερος, ηπατοσπληνομεγαλία, πετέχειες, θρομβοκυττοπενία, μικροκεφαλία, σπασμοί, υποτονία, λήθαργος, νευροαισθητηριακή κώφωση, χοριοαμφιβληστροειδίτιδα.² Το 30% των συμπτωματικών παιδιών θα καταλήξει από ηπατική δυσλειτουργία, αιμορραγία, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ), δευτεροπαθή βακτηριακή λοίμωξη. Από τα παιδιά με CMV λοίμωξη, είτε παρουσιάζουν συμπτώματα στη γέννηση είτε όχι, το 10-20% θα εμφανίσει όψιμα προβλήματα όπως νευρολογική βλάβη διάφορης βαρύτητας (νοητική υστέρηση, εγκεφαλική παράλυση, επιληψία, προιούσα νευροαισθητηριακή κώφωση, τύφλωση, αυτισμό, μαθησιακές δυσκολίες), ενώ το 30% των παιδιών με συμπτώματα στη γέννηση, θα εξελιχθεί φυσιολογικά.^{1,10,11,12,13}

Επομένως ούτε όλα τα συμπτωματικά παιδιά είναι καταδικασμένα να εμφανίσουν νευρολογικά προβλήματα, αλλά ούτε και όλα τα ασυμπτωματικά θα έχουν φυσιολογική νευρολογική εξέλιξη.

Προγνωστικοί παράγοντες για την νευρολογική εξέλιξη των παιδιών θεωρούνται η παρουσία ή όχι συμπτωμάτων και η περίμετρος κεφαλής (ΠΚ) κατά τη γέννηση, καθώς και τα ευρήματα από τις απεικονιστικές εξετάσεις δηλ. υπερηχογράφημα εγκεφάλου (U/S), αξονική τομογραφία εγκεφάλου (CT), μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (MRI).¹³ Τα απεικονιστικά αυτά ευρήματα περιλαμβάνουν μικροκεφαλία, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, ασβεστώσεις, διαταραχή νευρωνικής μετανάστευσης, υποεπενδυματικές κύστες, κοιλιομεγαλία, παρεγκεφαλιδική υποπλασία, πολυεστιακές βλάβες και κυρίως στην εν τω βάθει βρεγματική λευκή ουσία με ή χωρίς ανωμαλίες ελίκων. Βλάβες στο πρόσθιο τμήμα του βρεγματικού λοβού αυξάνουν τις πιθανότητες συγγενούς CMV λοίμωξης.¹³

Φαίνεται ότι το U/S έχει μεγάλη προγνωστική αξία σε παιδιά με συμπτώματα αλλά άγνωστη προγνωστική αξία σε παιδιά χωρίς συμπτώματα. Προτείνεται μάλιστα σε συμπτωματικά παιδιά να γίνεται MRI στους 6 μήνες ζωής προκειμένου να αξιολογηθούν η λευκή ουσία, ανωμαλίες ελίκων, μετανά-

στευση νευρώνων, μυελίνωση. Δεν είναι καθορισμένο πότε πρέπει να γίνεται η MRI σε ασυμπτωματικά παιδιά.¹³

Διάγνωση

Είναι σημαντικό να τεθεί η διάγνωση σωστά ήδη από την περίοδο της κύησης. Δεδομένης της σοβαρότητας της συγγενούς λοίμωξης από CMV και του δέους που προκαλεί η πιθανότητα διακοπής της κύησης, πρέπει να είμαστε πολύ προσεκτικοί και ακριβείς στη διάγνωση. Αυτό δεν είναι εύκολο γιατί δεν υπάρχουν ειδικά ορολογικά tests. Υπάρχουν πολλά IgM ψευδώς θετικά ή ψευδώς αρνητικά, ενώ τα IgM μπορεί να είναι θετικά και 9 μήνες μετά την πρωτοπαθή λοίμωξη. Επίσης μπορεί να επανεμφανιστούν σε επαναδραστικοποίηση του ιού ή σε επαναλοίμωξη, που σημαίνει ότι έχουν υψηλή ευαισθησία όχι όμως υψηλή ειδικότητα.¹⁴

Προκειμένου λοιπόν να τεθεί σωστά η διάγνωση κατά τη διάρκεια της κύησης, προτείνονται τα εξής. Καταρχήν προτείνεται επιλεκτικό -κι όχι ρουτίνας- screening για CMV IgM και IgG σε γυναίκες με ύποπτη συμπτωματολογία, σε αυτές που έχουν παιδιά που πηγαίνουν στον παιδικό σταθμό ή όταν οι ίδιες δουλεύουν σε παιδικό σταθμό, καθώς και σε αυτές που ήρθαν σε επαφή με άτομο με σίγουρη ενεργό CMV λοίμωξη.

Εάν αυτά τα tests είναι θετικά, τότε πρέπει να γίνει επιβεβαιωτικό IgM test με ανοσοαποτύπωση (immunoblot) καθώς και CMV IgG avidity test (μέτρο δεσμευτικής ικανότητας των CMV αντισωμάτων (Abs)-σημειωτέον ότι αυξημένη δεσμευτική ικανότητα σημαίνει παλαιότερη λοίμωξη). Εφ' όσον επιβεβαιωθεί η λοίμωξη στη μητέρα και με αυτά, πρέπει να γίνει λεπτομερές U/S για πιθανές ενδείξεις συγγενούς CMV λοίμωξης και προσβολής του εμβρύου. Αν το U/S είναι φυσιολογικό, τότε συνιστάται να γίνει αμνιοπαρακέντηση για να ελεγχθεί ο CMV με PCR ή με καλλιέργεια αμνιακού (Η διαγνωστική ευαισθησία είναι αυξημένη κυρίως αν το αμνιακό υγρό συλλεγθεί σε ηλικία κύησης μεγαλύτερης από 21 εβδ. και 5-6 εβδ. μετά την έναρξη της λοίμωξης, κι αυτό γιατί τόσο χρονικό διάστημα μεσολαβεί από τη λοίμωξη του εμβρύου και τον πολλαπλασιασμό του ιού στον εμβρυικό νεφρό μέχρι να αποβληθεί ικανοποιητική ποσότητα ιού στο αμνιακό υγρό για να τεθεί αξιόπιστα η διάγνωση).^{5,14}

Τελευταία ως η πλέον αξιόπιστη μέθοδος διάγνωσης της εμβρυικής λοίμωξης χρησιμοποιείται η Real Time PCR, με την οποία υπολογίζεται το ιικό φορτίο στο αμνιακό υγρό. Το ιικό φορτίο σχετίζεται με την έκταση της εμβρυικής βλάβης.⁵

Αν το U/S είναι παθολογικό ή η PCR θετική, τότε έχει επιβεβαιωμένα προσβληθεί το έμβryo, οπότε οι γονείς καλούνται να αποφασίσουν την περαιτέρω πορεία είτε της ανοσοθεραπείας με υπεράνοση γ-σφαιρίνη είτε του τερατισμού της εγκυμοσύνης.¹⁴

Στο νεογνό η διάγνωση τίθεται:

I. με απομόνωση του ιού στα ούρα

II. με αναγνώριση του CMV-DNA με PCR σε ούρα, αίμα (συμπεριλαμβανομένης και της ξηρής σταγόνας), σάλιο, ENY τα οποία συνελέγησαν πριν την 3-η εβδ. ζωής. Εδώ πρέπει να σημειωθεί, ότι η μέθοδος ελέγχου για CMV με ξηρή σταγόνα θεωρείται απλή, γρήγορη, φθηνή και αξιόπιστη, αφού έχει υψηλή ευαισθησία (71-100%) και ειδικότητα (99-100%).¹⁵

III. 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.¹

Προφύλαξη-Θεραπεία-Εμβολιασμός

Ο βασικός τρόπος πρόφύλαξης των εγκύων γυναικών είναι το πλύσιμο των χεριών μετά την επαφή με σάλιο ή ούρα βρεφών, παιδιών που παρακολουθούν παιδικό σταθμό, ανάπηρων παιδιών ή η χρήση γαντιών.²

Αν όμως διαγνωσθεί πρωτοπαθής CMV λοίμωξη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, προτείνονται τα εξής:

Στην έγκυο χορηγείται υπεράνοση ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη, η οποία φαίνεται ότι δρα προστατευτικά για το έμβryo γιατί μειώνει την βλάβη που προκαλεί ο CMV τροποποιώντας την αντισωματική απάντηση και την κυτταροτοξική δραστηριότητα. Ακόμα όμως χρειάζεται να γίνουν περισσότερες μελέτες σχετικά.^{1,2}

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 εβδ., 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 αντιική θεραπεία σταματά τον πολλαπλασιασμό του ιού προσωρινώς αλλά δεν προλαβαίνει τις όψιμες συνέπειες. Δεν φαίνεται να έχει καμία επί-

δραση στην ψυχοκινητική και νοητική εξέλιξη. Ίσως να βελτιώνει και τα σημεία της οξείας οφθαλμικής λοίμωξης. Πιθανές παρενέργειες της γκανσικλοβίρης είναι η λευκοπενία και η ηπατοσπληνομεγαλία.

Σε κάποιες χώρες συζητείται το νεογνικό screening με τις ξηρές σταγόνες να περιλάβει και τον έλεγχο για CMV με το σκεπτικό ότι η πρόωμη παρέμβαση σε παιδιά υψηλού κινδύνου για εμφάνιση όψιμης κώφωσης από CMV, μπορεί να προλάβει την εμφάνιση προβλημάτων στην ανάπτυξη του λόγου.⁴ Δυστυχώς έως σήμερα δεν υπάρχει καθιερωμένο εμβόλιο για την πρόληψη του CMV.

Υπάρχουν 2 εμβόλια

A. Το πρώτο με ζωντανούς εξασθενημένους ιούς (περιέχει τον Towne 125) το οποίο όμως απέτυχε να προφυλάξει γυναίκες που έρχονται σε επαφή με μικρά παιδιά. Επίσης δεν ξέρουμε αν ο ζωντανός ιός μπορεί να επανενεργοποιηθεί, αν μεταδίδεται από τον τράχηλο ή το μητρικό γάλα καθώς και για την πιθανή καρκινογένεση που προκαλεί ο CMV.⁵

B. Το δεύτερο είναι ανασυνδυασμένο CMV εμβόλιο (που φέρει τη γλυκοπρωτεΐνη gB του ιικού φακέλου) Αυτό φαίνεται να είναι ασφαλές και ανοσογονικό. Όμως είναι πολύ νωρίς να αποφανθούμε για την καθιέρωση της χρήσης του.⁵

Παθοφυσιολογία της συγγενούς λοίμωξης από CMV

Η ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη που σχετίζεται με τη συγγενή CMV λοίμωξη, δείχνει ότι υπάρχει πλακουντιακή ανεπάρκεια. Για την κατανόηση της πλακουντιακής διαταραχής που προκαλείται από τη CMV λοίμωξη, είναι απαραίτητη η γνώση της κυτταρικής και μοριακής διαδικασίας που σχετίζεται με την ανάπτυξη του ανθρώπινου πλακούντα. Για να επιβιώσει το έμβρυο πρέπει να εγκατασταθεί παροχή αίματος προς αυτό από τη μητρική κυκλοφορία. Αυτή η διαδικασία φέρεται εις πέρας από την κυτταροτροφοβλάστη η οποία αποτελείται από εξειδικευμένα επιθηλιακά κύτταρα του πλακούντα. Η εγκατάσταση του πλακούντα συνεπάγεται διαφοροποίηση της τροφοβλάστης προς δύο κατευθύνσεις ανάλογα με την εντόπισή της. Η τροφοβλάστη εισβάλλει στο ενδομήτριο που περιέχει αγγεία και αδένες το διαβρώνει και σιγά σιγά η βλαστοκύστη βυθίζεται στο ενδομήτριο. Καθώς η τροφοβλάστη έρχεται σε μεγαλύτερη επαφή με το ενδομήτριο πολλαπλασιάζεται και διαφοροποιείται σε δύο στρώματα την κυτταροτροφοβλάστη που αποτελείται από κύτταρα και την συγκυ-

τιοτροφοβλάστη που είναι μια παχιά πρωτοπλασματική μάζα με πολλούς πυρήνες.

(Στις αιωρούμενες λάχνες τα κύτταρα της τροφοβλάστης συγχωνεύονται για να σχηματίσουν ένα πολυπύρηνιο συγκυτιακό κάλυμμα, τη συγκυτιοτροφοβλάστη, που προσκολλάται στο ένα τμήμα του εμβρυϊκού τμήματος του πλακούντα)

Για να εισχωρήσουν οι λάχνες στο ενδομήτριο, η κυτταροτροφοβλάστη υφίσταται μια πρωτοποριακή διαφοροποίηση αλλάζοντας από επιθηλιακό σε ενδοθηλιακό φαινότυπο που μοιάζει με αγγειογενετική διαδικασία. Η διεισδυτική κυτταροτροφοβλάστη εκφράζει ενδοθηλιακές ιντεγκρίνες που προάγουν αυτή την εισχώρηση στο ενδομήτριο, αγγειογενετικούς παράγοντες και υποδοχείς που της επιτρέπουν να μιμείται την επιφάνεια των αγγειακών κυττάρων. Η κυτταροτροφοβλάστη προκαλεί επίσης αύξηση μεταλλοπρωτεϊνών οι οποίες καταστρέφουν το στρώμα της μήτρας κι ακόμα εκφράζει κύτταρα ανοσίας -το μόριο HLA-G και IL-10 - που βοηθούν στην μητρική ανοχή. Επίσης εκφράζει ζευγάρια χυμοκινών-υποδοχέων που συνεισφέρουν στη ανάπτυξη του πλακούντα, και προσελκύουν ένα εξειδικευμένο πληθυσμό λευκοκυττάρων του φθαρτού, τα natural killer cells CD56+, CD16- μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα στη κυοφορούσα μήτρα. Η κυτταροτροφοβλάστη επίσης εκφράζει ουσίες που επηρεάζουν την αγγειογένεση, συμπεριλαμβανομένης και της οικογένειας των αγγειακών ενδοθηλιακών αυξητικών παραγόντων (EGFR) και υποδοχέων που ρυθμίζουν την κυτταρική επιβίωση σε χαμηλά επίπεδα O2.^{2,16}

Ο CMV μολύνει τη μήτρα και τον αναπτυσσόμενο πλακούντα και μπορεί να προσβάλλει το έμβρυο καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης. Ο ιός πολλαπλασιάζεται στη κυτταροτροφοβλάστη που διεισδύει στο φθαρτό. Τα μητρικά ανοσοσυμπλέγματα IgG-CMV δεσμεύονται από τους εμβρυϊκούς Fc υποδοχείς που εκφράζονται στη συγκυτιοτροφοβλάστη, τη διαπερνούν και μολύνουν την υποκείμενη κυτταροτροφοβλάστη στις χοριονικές λάχνες. Σε αυτό το σημείο η ανοσία παίζει σημαντικό ρόλο στην προστασία της μονάδας πλακούντας-έμβρυο. Η μόλυνση συμβαίνει όταν τα IgG έχουν χαμηλό εξουδερωτικό τίτλο. Αν υπάρχουν IgG με υψηλούς εξουδερωτικούς τίτλους, στη συγκυτιοτροφοβλάστη συγκεντρώνονται κυστίδια με συμπλέγματα IgG-γλυκοπρωτεΐνη B (η γλυκοπρωτεΐνη B είναι το πιο άφθονο συστατικό του ιικού φακέλου και η αλληλεπίδρασή της με τους αντίστοιχους κυτταρικούς υποδοχείς αποτελεί βασικό μηχανισμό για την έναρξη της ενδοκυττάρωσης του ιού) και τότε συ-

νήθως δεν γίνεται αντιγραφή του ιού. Το μοντέλο της CMV λοίμωξης στις λάχνες σχετίζεται με τους υποδοχείς του CMV που εκφράζονται στα πρόδρομα κυτταροτροφοβλαστικά κύτταρα. Η εντόπιση της λοίμωξης έχει να κάνει με την δέσμευση του ιού από υποδοχείς που εκφράζονται από τον πλακούντα κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησης. Μόλυνση συμβαίνει όταν ο ιός φτάσει στην κυτταροτροφοβλάστη που εκφράζει υποδοχείς επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) ο οποίος δεσμεύει τον CMV ιό. Η συγκυτιοτροφοβλάστη εκφράζει τον EGFR, δεν έχει όμως τους συνυποδοχείς ιντεγκρινών α1β1 και αVβ3 που έχουν οι ινοβλάστες και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Λοίμωξη συμβαίνει στην κυτταροτροφοβλάστη των λαχνών που εκφράζει σε μεγάλη ποσότητα αV ιντεγκρίνες. Η διεισδυτική κυτταροτροφοβλάστη εκφράζει τις ιντεγκρίνες α1β1 και αVβ3 καθώς και τον EGFR αυξάνοντας δραματικά την ευαισθησία στη λοίμωξη. Γενικά, η λειτουργία του πλακούντα ως φραγμού διαταράσσεται από την ενδοκύττωση συμπλεγμάτων ανοσοσφαιρινών-ιών από τον εγγύς μολυσμένο φθαρτό ο οποίος με τη σειρά του μεταδίδει τον ιό στην κυτταροτροφοβλάστη των λαχνών που εκφράζει τους αντίστοιχους ικούς υποδοχείς. Όμως ο πλακούντας της πρώιμης κύησης δεν είναι απλά ένας αγωγός μεταφοράς του ιού στο έμβρυο. Η μόλυνση της κυτταροτροφοβλάστης έχει σαν αποτέλεσμα να απορρυθμιστούν μόρια-κλειδιά της διαφοροποίησης που χρειάζονται για διάμεση και ενδοαγγειακή εισχώρηση στο φθαρτό. Η απορύθμιση γίνεται στο επίπεδο της μετάφρασης ή της έκφρασης πρωτεϊνών. Αυτά τα μόρια περιλαμβάνουν τις ιντεγκρίνες (μόρια προσκόλλησης κυττάρου σε κύτταρο ή κύτταρο σε στρώμα), καθώς και τα τάξης I MHC μόρια HLA G για ανοσολογική ανοχή της μητέρας έναντι του εμβρύου. Είναι αξιοσημείωτο ότι οι πρωτεΐνες που απορρυθμίζονται στη μολυσμένη από CMV κυτταροτροφοβλάστη, είναι οι ίδιες που απορρυθμίζονται στην προεκλαμψία, μια κατάσταση που ως γνωστό, οδηγεί σε κακή διείσδυση του πλακούντα, κακή αιμάτωση, οξειδωτικό stress, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (IUGR). Φαίνεται λοιπόν, ότι στη λοίμωξη από CMV, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης μπορεί να συμβεί και χωρίς λοίμωξη του εμβρύου, λόγω παθολογίας του πλακούντα. Ιστολογικές μελέτες μολυσμένου πλακούντα δείχνουν ίνωση των λαχνών, ασβεστοποίηση, λευκοκυτταρική διήθηση. Το αποτέλεσμα είναι να καταστρέφεται η συγκυτιοτροφοβλάστη και να μπλοκάρεται η επαφή με το μητρικό αίμα, οπότε μειώνεται και η μεταφορά

θρεπτικών συστατικών και O₂ στο έμβρυο.^{2,17,18,19,20,21,22}

Συμπέρασμα

Ο CMV είναι ένας ιός που ενώ μετά τη γέννηση δεν δημιουργεί ιδιαίτερα προβλήματα σε ανοσοεπαρκή άτομα, αποτελεί πραγματική απειλή για τις εγκυμονούσες και τα έμβρυά τους ακόμα και όταν οι πρώτες είναι οροθετικές πριν την κύηση. Επομένως είναι πρόκληση η ανεύρεση και καθιέρωση ασφαλών εμβολίων για την προφύλαξη καθώς και αποτελεσματικής θεραπείας για την αντιμετώπιση του ιού. Απαιτούνται αρκετές μελέτες ακόμα μέχρι να δοθούν απαντήσεις και να καταλήξουμε σε ασφαλή συμπεράσματα τόσο σχετικά με την παθοφυσιολογία της λοίμωξης όσο και σχετικά με τον τρόπο αντιμετώπισής του.

Pregnancy and Cytomegalovirus infection. Impact on the fetus

Andriani Andrikopoulou

General Gynecology-Obstetrics and Pediatrics Hospital MIT-ERA, NIC Unit

Correspondence: Andriani Andrikopoulou, MITERA Hospital, NICU, 6 Erythrou Stavrou Str., Marousi, Athens
E-mail: andriani.andrikopoulou@gmail.com

Summary

Cytomegalovirus infection is one of the most significant infections of pregnancy, both due to the serious clinical consequences to the children that get infected in utero, as well as due to the frequent infection by this virus of pregnant women.

This papers' purpose is to provide a review of recent literature regarding the frequency, the clinical manifestations, the diagnosis, the treatment, the prevention, as well as the pathophysiology of events that are caused by the CMV virus on infection of the pregnant mother and on transmission to the fetus.

Key words: congenital CMV infection, congenital CMV diagnosis, CMV treatment, CMV prevention

Βιβλιογραφία

1. Gunilla Malm, Mona-Lisa Engman, Congenital Cytomegalovirus Infections- Seminars in fetal & neonatal medicine (2007) 12, 154-159
2. Stuart P. Adler, MD, Giovanni Nigro, MD, and Lenore Pereira, PhD, Recent Advances in the Prevention and Treatment of congenital CMV infections- Seminars in Perinatology 2007
3. Karen B. Fowler, DrPH, Sergio Stagno, MD, Robert F. Pass, MD, Maternal Immunity and Prevention of congenital CMV infection-JAMA 2003 289;1008-1011
4. Shannon A. Ross, MD, Karen B. Fowler DrPH, Guha Ashrith, MD, Sergio Stagno, MD, William J. Britt, MD, Robert F. Pass, MD, and Suresh B. Boppana, MD, Hearing loss in children with Congenital Cytomegalovirus Infection born to mothers with preexisting Immunity- J Paed March 2006, 332-336
5. Asher Ornoy and Orna Diav-Citrin, Fetal effects of primary and secondary CMV infection in pregnancy - Science Direct Reproductive Toxicology Volume 21, Issue 4, May 2006
6. Mark Schleiss MD, Cytomegalovirus Infection February 2005 eMedicine from WebMD
7. Patrick Neuberger, MD, Klaus Hamprecht, MD, PhD, Matthias Vochem, MD, Jens Maschmann, MD, Christian P. Speer, MD, FRCPE, Gerhard Jahn, MD, Christian F. Poets, MD, and Rangmar Goelz, MD, Case-control study of symptoms and neonatal outcome of human milk-transmitted CMV infection in premature infants -J Paed March 2006
8. Β. Δρόσου-Αγακίδου, Σ. Πετρίδου, Μητρικό γάλα και λοίμωξη από CMV Παιδιατρική Β. Ελλάδος τόμος19 τεύχος3 Ιούλιος-Σεπτέμβριος 2007
9. Β. Δρόσου-Αγακίδου, Κ. Σαραφίδης, Σ. Πετρίδου, Ι. Ευδωρίδου, Β. Σούμπαση-Γρίβα, Επίκτητη λοίμωξη πρόωρου θηλάζοντος βρέφους από κυτταρομεγαλοϊό- Παιδιατρική Βορείου Ελλάδος τόμος19 τεύχος3 Ιούλιος-Σεπτέμβριος 2007
10. Ν. Κράλλης, Σ. Ανδρονίκου, Μακροχρόνια έκβαση παιδιών με συγγενή λοίμωξη από Ερυθρά, Τοξοπλάσμωση και Κυτταρομεγαλοϊό. Περιγεννητική Ιατρική και Νεογνολογία Τομ.2, Τεύχ.3, Σελ.301-307,2007
11. Gina Ancora, MD, Marcello Lanari, MD, PhD, Tiziana Iazzarotto, MD, Valentina Venturi, MD, Elizabetta Tri-dapalli, MD, Fabrizio Sandri, MD, Maddalena Menarini, MD, Emanuela Ferretti, MD, and Giacomo Fandella, MD, Cranial U/S scanning and prediction of outcome in Newborns with congenital CMV infection - J Paed February 2007;150:157-61
12. Dr Ira Schah, Congenital CMV Infection-a late manifestation - A case report
13. Report and Recommendations: NIDCD Workshop on Congenital CMV Infection and Hearing loss- March 19-20 2002 Rockville, Maryland
14. Paul D. Griffiths, Strategies to prevent CMV infection in the neonate- Semin neonatol 2002;7:293-299
15. Patrick Duff, MD, A thoughtful algorithm for the accurate diagnosis of primary CMV infection in pregnancy - American Journal of Obstetrics & Gynecology, March 2007,196-197
16. Maria Barbi, Sandro Binda, Simona Caroppo, Diagnosis of congenital CMV infection via dried blood spots- R.W. Med Virol 16(6)
17. Καρπάθιος, Βασική Μαιευτική και Περιγεννητική Ιατρική, Εμβρυοπλακουντιακή Μονάδα ,107-141
18. Gary W. Hunninghake, Martha M. Monick, and Lois J. Geist, Cytomegalovirus Infection- Regulation of Inflammation-Am J Respir Cell Mol Biol Vol 21 No2 August 1999 150-152
19. Harrison C.J., Britt W.J., Chapman N.M., Mullican J., Tracy S, Reduced congenital CMV infection after maternal immunization with a guinea pig CMV glucoprotein before gestational primary CMV infection in the guinea pig model -The journal of Infectious diseases ISSN 0022 1899 CODEN JIDIAQ 1995 Vol 172 No5 1212-1220 (25 ref)
20. MR Schleiss, Nonprimate Models of congenital CMV infection Gaining Insight into Pathogenesis and Prevention of Disease in Newborns ILAR Journal Vol 47 No1 2006 p65-72
21. Kathleen A. Boyle, Robin L. Pietropaolo, and Teresa Compton, Engagement of the Cellular Receptor for Glucoprotein B of human CMV activates the Interferon Responsive Pathway - Molecular & Cellular Biology, May 1999, p3607-3613 Vol 19 No 5
22. Ekaterina Maidji, Olga Genbacev, Hsin-Ti Chang, and Lenore Pereira, Developmental Regulation of human CMV Receptors in Cytotrophoblasts correlates with distinct replication sites in the placenta- J Virol May 2007; 81:4701-4712
23. Chatterjee A, Harrison CJ, Britt WJ, et al.; Modification of maternal and congenital cytomegalovirus infection by anti-glycoprotein b antibody transfer in guinea pigs. J Infect Dis 183:1547-1553, 2001.