

## **PROTOCOL**

### **INFECCIONS TORCH I INFECCIÓ PER PARVOVIRUS B19 A LA GESTACIÓ**

Unitat Clínica d' Infeccions Perinatales, Servei de Medicina Materno-Fetal.  
Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona

#### **INTRODUCCIÓ:**

TORCH és l'acrònim d'un grup d'infeccions que poden produir defectes congènits greus quan s'adquireixen durant la gestació, especialment abans de les 20 setmanes.

TORCH inclou: (T) toxoplasmosi, (O) *other agents* com varicel·la i lues, (R) rubèola, (C) citomegalovirus i (H) herpes simple virus. Encara que moltes d'aquestes infeccions produeixen alteracions fetals semblants i poden presentar anomalies ecogràfiques comuns (*veure annex 1: "Estudi serològic matern en cas de marcadors ecogràfics suggestius d'infecció fetal"*), cada una d'elles dona lloc a una patologia fetal específica.

Parvovirus B19 no produeix defectes congènits però pot produir anèmia fetal greu. El tractament de l'anèmia intraúter redueix significativament la morbi-mortalitat d'aquesta infecció.

#### **1. TOXOPLASMOSI:**

##### **1.1. Descripció del patògen, clínica materna i epidemiologia:**

*Toxoplasma gondii* és un paràsit protozari. La infecció s'adquireix principalment per ingestió de carn o productes càrnics crus o poc cuinats que continguin quists o taquizoïts. L'aigua, la terra o els vegetals contaminats amb oòquists són la segona font d'infecció. El contacte amb gats domèstics es considera un factor de baix risc. El període d'incubació és variable, d'entre 5 i 23 dies.

La toxoplasmosi és una infecció habitualment asimptomàtica en l'adult immunocompetent. La seroprevalença en dones d'edat fèrtil és molt variable, entre 15 i 77%. En els darrers anys la seroprevalença ha disminuït en el nostre medi i és actualment del 20%. La incidència d'infecció congènita és desconeguda en el nostre medi, però en països com França representa actualment un 0.3/ 1000 naixements.

Hi ha diferents soques de *Toxoplasma gondii* i el genotip II és el més freqüent a Europa. El genotip I i altres genotips atípics són els més freqüents a Sudamèrica i produeixen formes més severes de la malaltia i també seqüeles oculars més greus en les infeccions congènites.

##### **1.2. Infecció congènita per toxoplasma:**

La transmissió vertical del paràsit es produeix durant la infecció aguda. El risc de transmissió augmenta de forma important a mida que avança la gestació: 5% < 12 s, 15% de 12 a 16 s, 25% de 17 a 23 s i 60% a partir de 24 s però l'afectació fetal té una evolució inversa : <16 s : 60%; 17-23 s : 25 % i >24 s: 15%.

No hi ha risc quan la infecció es produeix en el període preconcepcional

**1.2.1. Nounats simptomàtics:** 15% dels fetus infectats son simptomàtics al naixement i provenen sobretot d'infeccions adquirides abans de les 24 s excepte l'afectació ocular que també es pot produir en infeccions adquirides durant el 3r trimestre.

La tètrada de Sabin (toxoplasmosi congènita en fase de seqüeles) inclou: hidrocefàlia, calcificacions intracranials, corioretinitis i convulsions però és molt poc freqüent. Només el 4% dels nounats simptomàtics presentaran seqüeles neurològiques permanents, mort o ceguesa bilateral.

Signes més inespecífics poden ser: exantema, icterícia, hepatoesplenomegàlia, anèmia, trombocitopènia, cardiomegàlia i microoftalmia. Els signes clínics al naixement no necessàriament comporten un deteriorament funcional (per ex. les calcificacions intracranials)

**1.2.2. Nounats infectats asimptomàtics al naixement:** 85% dels nounats amb infecció congènita son asimptomàtics al néixer però una proporció important d'aquests (20-30%) pot presentar afectació ocular a llarg termini, sobretot corioretinitis.

### **1.3. Diagnòstic d'infecció materna:**

Es realitzarà cribratge serològic sistemàtic a totes les gestants. Amb l'analítica del primer trimestre es sol·licita la IgG. Si és negativa es repeteix trimestralment. Si és positiva, el laboratori automàticament determina la IgM.

**1.3.1. Seroconversió durant la gestació:** indica infecció i s'ha d'indicar el tractament immediatament. Hi ha evidència científica de que l'efectivitat del tractament depèn del moment del seu inici, amb una disminució significativa de la transmissió fetal, quan s'inicia durant les primeres 3 setmanes de la infecció materna (veure pauta de tractament al final de la Guia).

La Ig G es positivitza a les 2 s de la infecció, té uns títols ascendents durant 6-8 s i persisteix tota la vida. La Ig M apareix a les 2 s i pot persistir més d'un any.

**1.3.2. La detecció d'una Ig M positiva en la primera mostra** no permet precisar el moment de la infecció independentment dels títols d'Ig G. La troballa d'una IgM pot ser un fals positiu i s'ha de confirmar amb una 2<sup>a</sup> mostra afegint la determinació de l'avidesa de la IgG. És recomanable esperar el resultat de l'avidesa de la IgG i iniciar el tractament matern només si hi ha sospita d'infecció durant la gestació

**1.3.3. L'avidesa de la IgG** és el que millor es correlaciona amb la durada de la infecció materna. Requereix una tècnica acurada. Interpretació:

- Baixa avidesa Ig G ( < 20% ): no pot excloure una infecció materna recent ( < 12 s d'evolució)
- Avidesa intermèdia( 20-30% ): probable infecció > 12 s
- Avidesa elevada ( >30% ): confirma una infecció > 20 s
- Avidesa molt elevada (>45%) probable infecció > 40 s.

**1.3.4.** La determinació d' Ig A no afegeix cap avantatge sobre la IgM i ja no es fa servir

#### 1.4. Diagnòstic d'infecció fetal:

Amb sospita d'infecció materna en qualsevol trimestre de la gestació, s'indicarà una amniocentesi per ampliació de DNA del Toxoplasma en LA (Nested-PCR en el nostre centre). És el procediment d'elecció amb una sensibilitat del 70 – 80 % i una especificitat pròxima al 100%. La detecció de toxoplasma en LA té més sensibilitat pel diagnòstic d'infecció que la PCR en els diferents fluids del nounat.

Per a obtenir una bona sensibilitat de la tècnica és necessari:

- Realitzar l'amniocentesi al menys 4 s després de l'inici de la infecció
- No realitzar-la mai abans de les 18 s

Degut a factors poc coneguts, sembla que la sensibilitat del procediment varia en funció de l'edat gestacional, amb una sensibilitat màxima, quan la infecció es produeix entre les 17 i les 21 s (> 90 %)

#### Interpretació del resultat:

- **DNA-toxoplasma indetectable:** es pot tranquil·litzar a la pacient i suspendre el tractament amb espiramicina, excepte en els casos de seroconversió documentada durant la gestació. En cas de seroconversió, degut a que hi ha la seguretat d'infecció materna durant la gestació i per possible fals negatiu del LA, és recomanable continuar el tractament fins al part, fer un seguiment ecogràfic mensual i un seguiment pediàtric del nadó durant 1 any.
- **DNA-toxoplasma positiu:** indica que s'ha produït infecció fetal i s'afegirà tractament amb sulfadiazina + pirimetamina (*veure apartat 1.6*). S'informarà a la pacient de que un fetus infectat no és sinònim de fetus o nadó simptomàtic i de que el risc d'afectació greu (seqüeles neurològiques o ceguesa bilateral) és molt baix (4%). Es programarà un seguiment ecogràfic cada 2-3 setmanes, neurosonografia mensual i una RM intracranial cap a les 30-32 s.

#### 1.5. Marcadors ecogràfics d'afectació fetal :

L'ecografia pot detectar algunes afectacions greus però poden aparèixer de forma tardana.

Les imatges més característiques són: hidrocefàlia i calcificacions cerebrals.

S'han descrit casos de poroencefàlia, microcefàlia, ascites, hídrops, esplenomegàlia, hepatomegàlia, calcificacions intrahepàtiques i engruïment placentari.

No hi ha evidència d'associació amb restricció del creixement fetal

#### 1.6. Tractament :

Les recomanacions terapèutiques son les següents:

##### 1.6.1. Sempre que hi hagi sospita serològica fonamentada d'infecció materna durant la gestació:

- **Espiramicina 1g/8h vo (Rovamycine® 2 comp /8h** de preferència en dejú) fins realitzar l'amniocentesi. Si la pacient rebutja l'amniocentesi, continuar el tractament fins al part. Si es realitza amniocentesi i el resultat de la PCR en líquid amniòtic és negatiu, suspendre el tractament antibiòtic, excepte en casos de seroconversió documentada durant la gestació.

**1.6.2.** Si el resultat de DNA-toxoplasma en LA és positiu es substitueix cíclicament cada 3 s espiramicina per:

- **Pirimetamina 50 mg/24 h vo** (*Daraprim*® 2 comp/24 h) (CI <14 s) + **sulfadiacina 3g/24 h vo** (*Sulfadiazina Reig Llofre*® 2 comp/8h en dejú) + **àcid folínic 15 mg/dia** fent un hemograma quinzenal pel risc d'aplàsia medul.lar. Un cop acabada la tanda de pirimetamina + sulfadiazina, l'àcid folínic s'ha de continuar una setmana més.

### **1.7. Prevenció primària:**

S' ha d'informar a les gestants seronegatives de les mesures higièniques que permeten disminuir el risc d'exposició i d'infecció durant la gestació. Aixó inclou:

- Consumir tots els tipus de carn i productes càrnics ben cuits i cuinats a elevades temperatures (> 70-80°). La congelació a baixes temperatures (< -18°) durant 48 h destrueix els quists. Els embutits i carns curades també poden contenir el paràsit.
- Pelar o rentar adequadament les fruites i vegetals
- Rentar els estris de cuina i les superfícies on s'hagin preparat els aliments
- Rentar-se les mans amb aigua calenta i sabó abans i després de la manipulació dels aliments
- Utilitzar guants per feines de jardineria i manipulació de la terra
- Si es té gat a casa: evitar la neteja de les seves femtes, no alimentar-lo amb carn crua i mantenir-lo allunyat del carrer i de possibles fonts de contagi

### **1.8. Seguiment del nadó:**

En el cas de transmissió intraúter demostrada (DNA-toxoplasma positiu a LA) els neonatòlegs ingressaran al nadó per estudi i tractament. En cas de transmissió no confirmada (DNA-toxoplasma negatiu a LA) ha de constar també a l'història pediàtrica i es remetrà al nadó per seguiment al dispensari específic d'infeccions neonatals per tal de realitzar un seguiment clínic i serològic fins als 12 mesos de vida.

## **2. RUBÈOLA:**

---

### **2.1. Descripció del patògen, clínica materna i epidemiologia:**

La rubèola és una infecció de transmissió respiratòria, produïda pel virus de la rubèola, RNA-virus, de la família *Togaviridae*. Té un període d'incubació d'uns 14 dies (12-23 dies).

Produeix un exantema macular lleu que apareix inicialment a la cara i que s'exten al tronc i extremitats, una limfadenopatia característica (suboccipital, postauricular i cervical) que sol persistir després del rash i ocasionalment artritis especialment en dones adultes. En el 50% dels casos, la

rubèola és una infecció asimptomàtica. La virèmia i el període d'infectivitat s'inicien 7 dies abans de l'aparició de l'exantema i persisteixen fins a 7-10 dies després del seu inici.

Amb el programa de vacunació actual al nostre medi (2 dosis de vacuna triple vírica) la immunitat és de per vida en més del 95% dels casos. Per aquest motiu la transmissió de la infecció ha quedat pràcticament erradicada amb casos d'infecció congènita descrits només excepcionalment i en general importats de països sense vacunació sistemàtica.

La reinfecció pel virus de la rubèola és extremadament infreqüent però ha estat descrita després d'infecció primària o de vacunació amb immunitat confirmada. Acostuma a ser asimptomàtica o clínicament molt lleu. El risc de defectes congènits si es produeix durant la gestació és molt baix (<5%).

## **2.2. Infecció congènita pel virus de la rubèola:**

La Sd de rubèola congènita (SRC) és una infecció crònica que comporta afectació fetal important i greus seqüeles que poden ser d'aparició tardana. La tètada de Gregg inclou: cardiopatia, oftalmopatia, sordesa i microcefàlia. La transmissió i afectació fetal depenen del moment de la gestació.

**2.2.1. Risc de transmissió:** < 12 s: 90%; 12-17 s: 55% ; 18-24 s: 25% amb un nou increment (>60%) a partir de 36 s.

No hi ha risc en infeccions adquirides en el període preconcepcional.

### **2.2.2. Risc de SRC en fetus infectats en funció de l'edat gestacional :**

- <12 s : 80-90% defectes cardiovasculars (st < 8s), oculars, SNC, sordesa, retràs mental  
*Risc fetal en infeccions maternes del 1T sense conèixer la transmissió: 85%*
- 12-16 s : 30-35% sordesa uni o bilateral i ocasionalment retinopàtia i microcefàlia  
*Risc fetal en infeccions maternes de 12-16 s sense conèixer la transmissió: 15%*
- 16-20 s : mínim risc de sordesa
- > 20 s : no s'ha descrit risc fetal

### **2.2.3. Seqüeles de la SRC:**

- Cardiopatia: estenosi artèria i vàlvula pulmonar, estenosi vàlvula aòrtica, ductus persistent, defectes septe interventricular.
- Defectes oculars : cataracta, retinopatia, glaucoma, microoftalmia
- Sordesa: en general bilateral. És l'afectació més freqüent
- Microcefàlia: associada a retard mental

Hi ha descrits altres defectes d'aparició tardana: autisme, diabetis tipus, panencefalitis progressiva.

## **2.3. Screening de la rubèola durant la gestació:**

S'ha de realitzar el cribratge sistemàtic: IgG de rubèola a totes les gestants en el 1r trimestre. **Si els títols son protectors (  $\geq 10$  UI/ml), la determinació d'IgM no està indicada** (el nostre laboratori no ho determina de forma sistemàtica)

- Una IgM positiva en una gestant asimptomàtica té un valor predictiu positiu molt baix en països com el nostre on la incidència de la malaltia es quasi inexistent i comporta problemes d'interpretació importants. S'ha de descartar una reacció immunològica creuada amb d'altres infeccions víriques (Epstein-Barr, CMV, xarampió, PV B19) o amb un factor reumatoideu positiu. La determinació seriada d'IgM amb títols estables i una avidesa elevada de la IgG (s'ha de remetre sèrum matern al *Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III*) poden ajudar a descartar una infecció aguda.

En **gestants seronegatives o amb títols no protectors** (títols d'IgG < 10 UI/ml) i en absència de clínica compatible, no cal repetir la serologia durant la gestació però s'ha d'indicar la **vacunació en el puerperi abans de l'alta domiciliària**. En gestants correctament vacunades ( $\geq 2$  dosi) però amb absència de títols d'IgG, sembla existir també protecció contra la infecció primària.

#### 2.4 Diagnòstic d'infecció materna:

Es farà a partir de la clínica materna però sobretot a partir de la serologia.

En cas de **malaltia materna exantemàtica no vesicular s'ha de sol·licitar la serologia de rubèola** (IgG i IgM).

- La Ig M específica es detecta als 3-6 dies de l'aparició de l'exantema i perdura fins a 8 s. Ocasionalment pot persistir més temps (s.t.post vacunació)
- La Ig G apareix als 7-9 dies de l'aparició de l'exantema i perdura tota la vida. L'avidesa de la IgG després d'infecció primària passa d'un índex baix a un índex elevat en 2-3 mesos. Després de la vacunació la maduració de la IgG és més lenta (*l'avidesa de la IgG només es realitza a pocs centres de referència*)

#### 2.5 Diagnòstic d'infecció fetal:

Si es confirma una **rubèola materna en les 12 primeres setmanes de gestació**: degut al risc molt elevat d'afectació fetal greu i de seqüeles, s'informarà a la pacient i es considerarà la ILE sense necessitat de realitzar estudi de transmissió fetal.

##### 2.5.1. Indicacions d'amniocentesi per detecció de RNA viral (PCR) a LA:

- Primoinfecció materna entre les 12 i 20 s
- Infecció materna dubtosa abans de les 20s (estudi serològic matern poc conclouent)
- Reïnfecció materna documentada < 20 s (baix risc de transmissió i d'afectació congènita)
- Marcadors ecogràfics d'infecció per rubèola

Hi ha poca experiència amb les tècniques PCR a LA en infecció congènita per rubèola però es calcula que té una sensibilitat del 85% i una especificitat del 100%.

Per obtenir una bona sensibilitat a LA és necessari:

- Un interval entre infecció materna i amniocentesi > 6 s (de preferència > 8 s)
- No realitzar l'amniocentesi mai abans de les 18 s (de preferència a partir de les 22 s)
- Amb resultat negatiu i elevada sospita d'infecció materna s'aconsella repetir la mostra a les 22 s

### 2.5.2. Indicacions de Cordocentesi:

En cas de sospita clínica o serològica d'infecció materna i RNA-PCR negatiu a LA, es pot realitzar una cordocentesi per determinació d'IgM fetal. Si és positiva permet el diagnòstic d'infecció però té una sensibilitat variable.

La cordocentesi no s'ha de realitzar mai abans de les 22 s ja que per sota d'aquesta edat gestacional el fetus rarament produeix IgM.

### 2.6 Marcadors ecogràfics d'afectació fetal :

- Restricció de creixement
- Anomalies cardíaques: estenosi artèria i/o vàlvula pulmonar, estenosi vàlvula aòrtica, defectes septes interventricular. *Sol·licitar una ecocardiografia*
- Microcefàlia
- Cataractes i/o microoftalmia. *La RM ocular pot ajudar a fer el diagnòstic*
- Hepatoesplenomegàlia
- Hi ha descrits casos d' hídrops secundari a cardiopatia

### 2.7 Vacunació de la rubèola en gestació i puerperi:

La vacunació de la rubèola (triple vírica) està contraindicada durant la gestació i després de la seva administració s'ha de recomanar evitar la gestació durant 1 mes. No obstant, no hi ha casos descrits d'afectació congènita i en cap cas està justificada una interrupció de la gestació després d'una administració accidental de la vacuna durant el primer trimestre.

S'ha de recordar **administrar la vacuna a totes les dones susceptibles en el puerperi**, de preferència a la sala de l'hospital abans de l'alta domiciliària. La lactància materna no contraindica la vacunació. La pacient ha de rebre la 2<sup>a</sup> dosi al cap de 1-2 mesos al CVAC (Centre de Vacunacions d'Adults del Clínic). *Veure el circuit a la Guia Clínica de Vacunes*

En tractar-se d'una vacunació amb virus atenuats, l'administració d'una gammaglobulina en els 3 mesos previs a la vacunació (per ex gammaglobulina anti-D a les 29 setmanes o en el postpart) pot disminuir l'efecte de la vacuna i obliga a endarrerir-la. En aquests casos, es programarà abans de l'alta, la vacunació al CVAC als 3 mesos de l'administració de la gammaglobulina. També amb l'antecedent d'una transfusió caldrà esperar 5 mesos (concentrat d'hematies) o 7 mesos (transfusió de plasma o de plaquetes).

**S'hauria de garantir la immunitat de la rubèola a totes les dones abans de la gestació.**

### 3. CITOMEGALOVIRUS (CMV):

---

#### 3.1. Descripció del patògen, clínica materna i epidemiologia:

CMV és un DNA virus de la família *Herpeviridae* que estableix un estat de latència cel·lular després de la primoinfecció amb capacitat de reactivació. La reinfecció per diferents soques també és possible.

CMV es transmet per contacte pròxim a través de la saliva, orina, secrecions vaginals, semen, per via transplacentària i també per la llet materna. El període d'incubació és variable entre 3 i 12 s. Produeix una infecció generalment asimptomàtica en l'adult immunocompetent però ocasionalment pot produir una sd. pseudogripal amb febre, astènia i artromiàlgies.

CMV produeix una de les infeccions congènites més freqüents amb una incidència d'infecció materna primària del 1-1.5 % i una prevalença estimada de nounats infectats d'entre 0.6 i 0.7%. D'aquests, 17-20% presentaran seqüeles immediates o a llarg plaç. CMV és una de les primeres causes de pèrdua d'audició durant la infància.

La seroprevalença en gestants del nostre entorn és aproximadament del 60% però és més elevada en pacients procedents de països menys desenvolupats.

#### 3.2. Infecció congènita per CMV:

**3.2.1. Transmissió perinatal:** La **infecció materna primària** durant la gestació presenta una transmissió vertical global del 40%, amb un increment a mesura que avança l'edat gestacional (30% 1r trimestre, 45% 2n trimestre i 65-70% 3r trimestre). Hi ha casos descrits de transmissió vertical en infeccions maternes primàries pre-gestacionals fins a 4 mesos previs a la gestació, però amb una transmissió vertical més baixa (8%).

L'afectació fetal més greu i les seqüeles poden produir-se durant les primeres 24 s però sobretot quan la infecció materna es produeix durant el 1r trimestre. No obstant hi ha descrits defectes auditius i seqüeles neurològiques també en infeccions maternes > 24 s.

Degut a la presència d'immunitat prèvia, **les infeccions maternes secundàries** (reactivació o reinfecció) tenen un risc de transmissió vertical molt baix (1-3%) i probablement també menys risc d'afectació fetal, però s'ha vist que la infecció secundària també pot ser causa d'infeccions congènites greus.

Les infeccions neonatals adquirides en el canal del part o a través de la lactància materna no tenen efecte en el desenvolupament neurològic posterior però hi ha casos descrits de sepsis en prematurs de menys de 32 s.

#### 3.2.2. Manifestacions clíniques de la infecció congènita:

10-15% dels nounats són simptomàtics al naixement.

La **infecció per inclusions citomegàliques** inclou sobretot afectació del sistema reticuloendotelial i SNC i freqüent prematuritat. Manifestacions clíniques més freqüents:

- Plaquetopènia, anèmia, icterícia, hepatoesplenomegàlia
  - Restricció de creixement
  - Microcefàlia, convulsions, hipotonia i letàrgia, corioretinitis, atròfia òptica
- D'aquests, el 50-60% presentaran seqüeles importants :
- Retard psicomotor (45-90%)
  - Dèficit auditiu neurosensorial (30-65%) que pot ser d'aparició tardana
  - Dèficit visual (15-30%)

85-90% dels nounats són asimptomàtics al naixement

D'aquests 10-15% poden presentar seqüeles d'aparició tardana sobretot defectes auditius (11-12%) i retard psicomotor (6.5%).

### 3.3. Diagnòstic d'infecció materna:

#### 3.3.1. Screening gestacional:

**No està indicat el cribratge sistemàtic d'infecció per CMV.** En absència d'un tractament, les conseqüències negatives de la seva implementació (ansietat i interrupcions iatrogèniques de la gestació), superarien al risc d'evitar seqüeles importants.

Les indicacions per fer la determinació serològica durant la gestació (Ig G i M) són:

- Clínica compatible amb infecció materna
- Trobada de marcadors ecogràfics compatibles amb infecció fetal (*veure apartat específic*)
- Plec nual augmentat persistent amb cariotip normal (>16s)

#### 3.3.2. Diagnòstic serològic d'infecció materna primària:

- Seroconversió durant la gestació.
- IgG i IgM de CMV positives:  
No confirma la infecció primària durant la gestació. Pot tractar-se d'una infecció pre-concepcional ja que la IgM pot persistir positiva més de 12 mesos (patró de descens lent).  
En aquest cas, en absència d'infecció materna simptomàtica, es sol·licitarà l'avidesa de la IgG, que pot ajudar a conèixer el moment de la infecció:
  - Avidesa elevada ( $\geq 0.8$ ): infecció de > 3 mesos
  - Avidesa baixa (< 0.2): infecció de < 3 mesos
  - Avidesa intermèdia (0.2-0.8): infecció de temps indeterminat
- IgG positiva i IgM negativa:  
Indica infecció primària passada fa més de 2-3 mesos. S'ha de tenir en compte que una IgG positiva amb IgM negativa en el context de marcadors ecogràfics suggestius d'infecció fetal, no pot descartar una infecció primària a l'inici de la gestació.

- DNA viral en sang materna:

En infeccions agudes, la detecció de DNA viral en sang materna pot ser positiva.

### 3.3.3. Diagnòstic serològic d'infecció materna secundària:

La Ig M es positivitza poques vegades i per tant el diagnòstic de reinfecció o reactivació és molt difícil. S'ha de valorar també aquesta possibilitat en els casos d'anomalia ecogràfica compatible, en gestants amb IgG positiva i IgM negativa.

### 3.4. Diagnòstic de transmissió fetal:

L'amniocentesi amb amplificació del DNA viral en LA (PCR) és el mètode d'elecció. Degut a l'especial tropisme del virus pel ronyó fetal, la PCR en LA té una sensibilitat (90-95%) i una especificitat (95-100%) molt elevades si es realitza al menys 6-7 setmanes després de la possible infecció materna i sempre després de les 21 s.

Indicacions:

- Sospita serològica d'infecció materna durant la gestació
- Marcadors ecogràfics d'afectació fetal i serologia materna positiva (IgG + o IgG/IgM +)

Interpretació del resultat:

- **DNA-CMV indetectable:** Descarta amb gran probabilitat la infecció fetal i permet tranquil·litzar a la pacient. No obstant, es recomana afegir algun control ecogràfic suplementari (per ex. a les 28 i 36 s) i confirmar l'absència d'infecció congènita en el nadó amb una determinació de DNA-CMV en orina abans dels 15 dies de vida.
- **DNA-CMV positiu:** Demuestra que s'ha produït infecció fetal. La quantificació de la càrrega viral en LA no sembla anar relacionada amb el pronòstic fetal. La conducta posterior anirà dirigida a la detecció de marcadors d'afectació fetal que puguin ajudar a determinar el pronòstic neonatal.

### 3.5. Diagnòstic d'afectació fetal:

#### 3.5.1. Marcadors ecogràfics d'afectació fetal:

Només estan presents en el 10-15% dels fetus infectats. Acostumen a ser defectes progressius i poden no aparèixer fins al 3r trimestre. La sensibilitat de l'ecografia dirigida per a la detecció de lesions produïdes pel CMV, incloses les lesions del SNC, és elevada i pot arribar al 80-85%.

- **Marcadors de SNC:** Són marcadors d'aparició tardana i de mal pronòstic. La troballa d'anomalties del SNC s'associa en general a seqüeles greus en el nadó.
  - Ventriculomegàlia, hidrocefàlia
  - Calcificacions periventriculars, focus ecogènics intraparenquimatosos, vasos hiperecogènics als tàlams ("candle lights")
  - Microcefàlia (microencefàlia)

- Pseudoquistes periventriculars
- Cos callós hipoplàsic
- Quistes fossa posterior, cervellet hipoplàsic
- Lesions destructives i hemorràgiques
- Anomalies de la sulcació i de les circumvolucions cerebrals
- **Altres marcadors d'infecció simptomàtica:**
  - CIR
  - Ascites, hidrops
  - Hiperecogenicitat intestinal, focus hiperecogènics hepàtics, hepatomegàlia
  - Cardiomegàlia
  - Oligoamnis
  - Placentomegàlia
  - Signes d'anèmia fetal (Doppler PVS-ACM > 1.5 MoM)

### **3.5.2. Marcadors biològics i virològics d'afectació en sang fetal:**

Estudis recents han intentat valorar en sang fetal els marcadors biològics i virològics que es troben alterats en el nou-nat amb malaltia per inclusions citomegàliques per poder fer una predicció del pronòstic del fetus infectat, sobretot del que no presenta marcadors ecogràfics d'afectació severa (SNC). Els marcadors que millor s'han correlacionat amb un fetus/nadó simptomàtic són:

- Plaquetopènia, sobretot severa (< 70 000/ $\mu$ l)
- $\beta$ 2 microglobulina elevada ( $\geq$ 11.5 mg/l)
- IgM CMV positiva
- DNAèmia positiva i elevada (>30 000 còpies/ml)

### **3.5.3. Assessorament i seguiment en cas d'infecció fetal confirmada (figura 1):**

En cas d'infecció fetal confirmada per PCR CMV en LA, cal una avaluació exhaustiva per determinar el pronòstic neonatal. Cal tenir en compte que només el 17-20% de neonats presentaran seqüeles a curt o llarg plaç. En el moment del diagnòstic i en absència d'anomalies ecogràfiques, el risc de mal pronòstic anirà en funció del trimestre en el que s'ha produït la infecció (risc molt baix en infeccions >26 setmanes però risc de fins a 15-20% en infeccions en el 1r i 2n trimestre). Cal informar a la pacient de la necessitat de seguiment i de la possible aparició tardana dels marcadors ecogràfics .

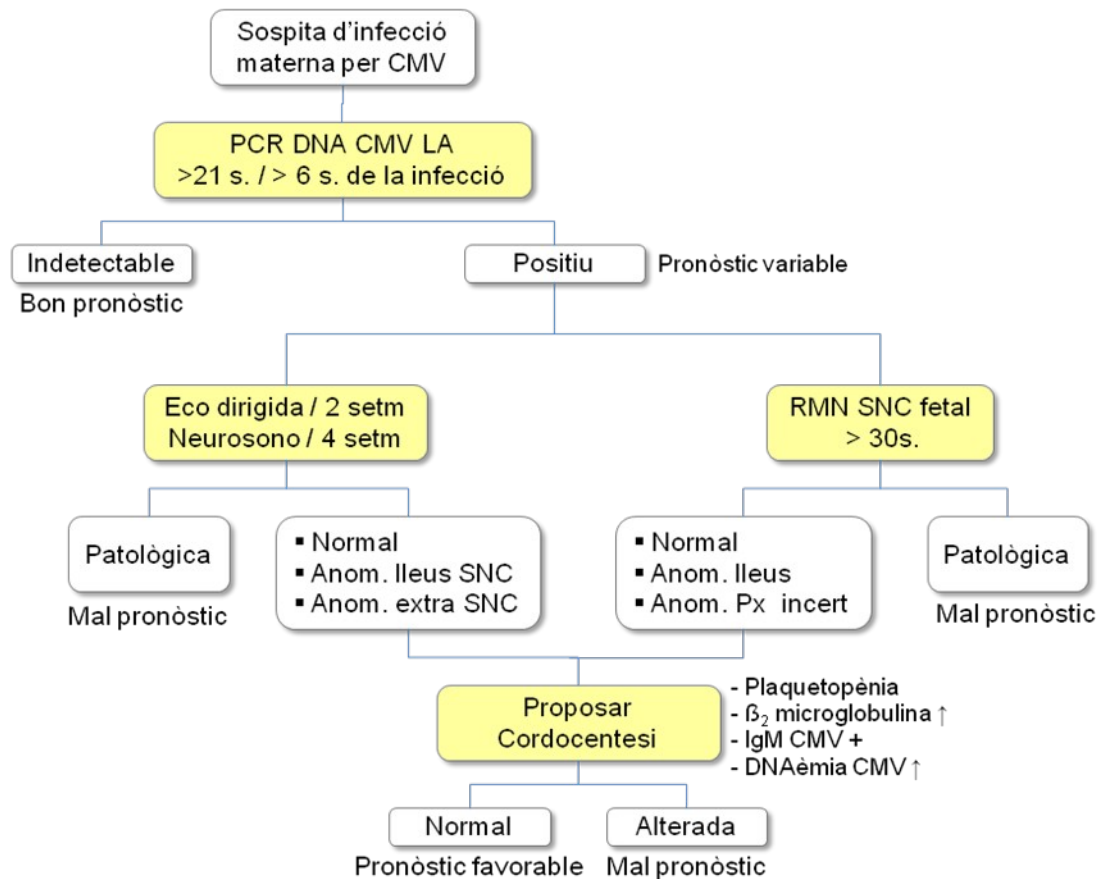
- Ecografia a la unitat d'infeccions cada 2 setmanes.
- Neurosonografia cada 4 setmanes.
- RM intracranial a les 30-32 setmanes.

La neurosonografia i la RM intracranial son tècniques complementàries. La RM pot aportar informació addicional sobretot de lesions corticals i del cervellet però en ocasions informa d'anomalies de pronòstic encara incert. En absència de marcadors del SNC al final de la gestació, el pronòstic de seqüeles neurològiques, exclòs el dèficit auditiu, és bo. Queda per definir el pronòstic dels marcadors subtils i aïllats que no necessàriament s'associen a un mal pronòstic.

En el cas de proves d'imatge normals o no concloents, es pot recórrer a la realització d'una cordocentesi per valoració dels marcadors biològics i virològics fetals. Abans d'indicar el procediment

cal valorar el seu risc/benefici tenint en compte el risc de pèrdua fetal (al voltant del 3%) i l'evidència científica limitada de la utilitat dels resultats.

**Figura 1: Algoritme d'actuació en cas de sospita d'infecció materna / fetal per CMV**



Encara que hi ha diversos estudis en marxa amb immunoglobulina hiperimmune ev i antivirals (valaciclovir vo), de moment no existeix cap tractament d'aplicació clínica per a disminuir la transmissió intrauterina del virus o l'afectació fetal.

### 3.6 Prevenció primària de la infecció per CMV durant l'embaràs:

En totes les gestants, especialment les seronegatives conegudes, però també les gestants immunes degut al risc d'infecció recurrent, és important recordar les mesures higièniques profilàctiques per prevenir la infecció per CMV durant la gestació. Diversos estudis han demostrat que les recomanacions higièniques en el primer trimestre, són efectives.

Els nens < 3 a són la principal font de contagi. El rentat de les mans amb aigua calenta i sabó després del contacte amb saliva i orina (canvi de bolquers, alimentació, tocar joguines..) i evitar el contacte íntim amb nens petits (petons a la boca, compartir coberts i gots...) són les mesures més efectives.

### **3.7. Consell preconcepcional amb l'antecedent d'infecció per CMV:**

Es recomana un temps d'espera de 6 mesos fins a intentar una nova gestació.

L'obtenció de 3 determinacions negatives seriadades de DNA en sang materna (1 cada mes) també sembla una alternativa segura per permetre una gestació després d'una infecció per CMV en aquelles dones que no vulguin esperar 6 mesos.

El seguiment de la IgM fins a la seva negativització no és una bona eina ja que pot tenir un patró de descens molt variable (2-3 mesos o > 1 any).

### **3.8. Diagnòstic d'infecció congènita en el nadó i seguiment:**

La sospita o el diagnòstic d'infecció congènita per CMV ha de constar a la història pediàtrica ja que s'ha de confirmar en el nadó durant les 2 primeres setmanes de vida, també quan el resultat en LA és negatiu. La tècnica més sensible és la detecció de DNA-CMV en orina. Una primera detecció del virus a partir de les 3 s de vida pot correspondre a una infecció adquirida intrapart o postnatalment.

La identificació d'un nadó amb infecció congènita per CMV fa necessari un seguiment a llarg plaç per detecció de seqüeles auditives i fer possible una intervenció precoç.

### **3.9. Determinació d'IgG CMV materna en parts prematurs (< 32 s) amb pes neonatal (< 1500 g):**

En les dones seropositives l'excreció del CMV per la llet materna és un fenomen molt freqüent però això comporta un risc de sepsis només en els nadons prematurs < 32 s i especialment quan el pes és < 1500 g. Per aquest motiu s'haurà de demanar la IgG-CMV abans del part o en el puerperi immediat a totes les mares de prematurs extrems (< 32 s) amb pes <1500 g per poder procedir a la congelació de la llet abans de la seva administració.

### **3.10. Estudi d'infecció per CMV en el fetus mort:**

A més de la determinació de la serologia materna (IgG i IgM), en l'estudi del fetus mort > 22 s s'obindrà un fragment placentari (1 cm<sup>3</sup>) per a l'estudi de CMV (DNA-PCR) de la zona placentària propera al cordó umbilical i que inclogui membranes fetals. S'ha de remetre la mostra a Microbiologia en un pot d'urinocultiu amb sèrum fisiològic.

## **4. VARICEL·LA:**

---

### **4.1. Descripció del patogen i epidemiologia:**

La varicel·la és una malaltia exantemàtica produïda per un DNA-virus de la família *Herpeviridae* d'elevada contagiositat. Es transmet per via respiratòria i sobretot a partir de les partícules virals presents a les lesions cutànies. Varicel·la-zòster virus (VVZ) es pot transmetre per via

transplacentària i està descrita la fetopatia per varicel·la. La transmissió perinatal a prop del moment del part pot produir una infecció neonatal molt greu.

La malaltia es presenta en forma de brots epidèmics preferentment a finals de l'hivern i primavera i la seroprevalença en dones d'edat fèrtil és molt elevada (> 90%) però pot ser més baixa en gestants procedents de països tropicals i subtropicals (25-85%). Es calcula que la incidència de varicel·la durant la gestació és de 2-3 per 1000.

## **4.2. AFECTACIÓ MATERNA**

### **4.2.1. Clínica materna:**

Produeix una erupció cutània màculo-pàpulo-vesiculosa característica que s'inicia generalment a la cara i al cap i que s'extén cap al tronc i abdomen acompanyada de febre generalment lleu.

El període d'incubació és de 13 a 17 dies i produeix 2 períodes de virèmia: el primer als 4-6 dies del contagi i el segon als 10-14 dies, 2 dies abans de l'aparició de l'exantema. El període de màxima contagiositat (també intrauterina) va des de la 2ª virèmia fins a la fase costrosa (des de 48h abans de l'erupció fins a 5-7 dies del seu inici).

**Herpes zóster:** Malgrat que el risc és baix, el contacte amb lesions d'herpes zoster, forma de reactivació del VVZ latent, també pot produir el contagi de la varicel·la en les persones no immunes.

En les gestants immunocompetents, un episodi d'herpes zoster durant la gestació no representa cap risc de transmissió vertical.

### **4.2.2 Diagnòstic d'infecció materna:**

La varicel·la en l'adult és simptomàtica i el diagnòstic és clínic, però durant la gestació es recomana obtenir sempre confirmació serològica. Tant la IgG com la IgM (és la 1ª que apareix) no es positivitzen fins als 3- 5 dies de l'aparició de l'exantema. La IgG persisteix tota la vida i la IgM acostuma a desaparèixer als 2-3 mesos.

### **4.2.3 Complicacions maternes:**

#### **Pneumònia per VVZ**

És la principal complicació en l'adult i n'afecta el 10-15%. La pneumònia durant la gestació pot ser més greu sobretot a finals del 2n i inici del 3r trimestre (27-32 s) amb una mortalitat materna fins al 3% malgrat el tractament. La pneumònia acostuma a produir-se durant la 1ª setmana de l'exantema i els símptomes inicials són febre, tos seca i dificultat respiratòria.

Factors de risc de pneumònia: tabaquisme, MPOC, immunosupressió (incloses pacients amb corticoteràpia crònica), >100 lesions cutànies, 2n-3r trimestre de la gestació.

- **Prevenició de la pneumònia:**

- Aciclovir vo (800 mg 5 vegades/dia durant 5 dies) o Valaciclovir vo (1g / 8 h). Indicat si inici precoç (primeres 24-72 h de l'aparició de l'exantema) en:
  - Gestants > 20 setmanes.

- Gestants amb factors de risc de pneumònia (descrits anteriorment) a qualsevol edat gestacional.
- Ingress hospitalari (amb aïllament) i tractament amb aciclovir ev en casos de:
  - Lesions cutànies molt extenses de > 6 dies d'evolució
  - Rash hemorràgic
  - Febre elevada persistent
  - Simptomatologia respiratòria.
- **Tractament de la pneumònia:** Ingress hospitalari (amb aïllament de les altres gestants) i aciclovir ev 10-15 mg/kg cada 8h durant 5-10 dies i en casos greus (insuficiència respiratòria) ingress a la unitat de cures intensives.

Altres complicacions menys freqüents de la varicel·la en l'adult poden ser **hepatitis i encefalitis**.

#### **4.2.4. Actuació davant la sospita d'una gestant amb varicel·la:**

- Aïllament de la pacient de la resta de gestants (box d'urgències individual i minimitzar el temps a la sala d'espera). Col·locació de mascareta.
- Exploració clínica.
- Extracció de sang per confirmació serològica.
- Valorar indicació de tractament amb aciclovir/valaciclovir o d'ingrés.
- En totes les gestants amb varicel·la s'indicarà tractament simptomàtic i mesures higièniques de les lesions per a la prevenció de sobreinfeccions bacterianes.
- Si no compleix criteris d'ingrés, alta a domicili el més aviat possible amb instruccions de nova consulta (febres elevades persistents, clínica respiratòria, rash hemorràgic)
- Citar al dispensari d'infeccions per assessorament i seguiment, mai abans de 15 dies.

#### **4.3. AFECTACIÓ FETAL: Síndrome de varicel·la congènita:**

El síndrome de varicel·la congènita inclou lesions cicatricials cutànies seguint dermatomes, lesions musculoesquelètiques (escurçament d'extremitats), malaltia ocular (microoftalmia, corioretinitis, cataracta) i anomalies esfínterianes intestinals i urinàries.

També pot produir altres anomalies greus menys específiques com CIR i defectes SNC (atròfia cortical, retard mental, convulsions) amb una mortalitat del 30%.

Els fills de mare amb varicel·la durant la gestació sobretot a partir de les 20 s tenen risc de presentar algun episodi d'herpes zóster en els primers 2 anys de vida (3.8%).

##### **4.3.1. Risc de transmissió i d'afectació fetal:**

El risc de transmissió vertical fins a les 24 s és del **8%** però és més elevat en el 3r trimestre. El risc d'afectació fetal, és a dir, de síndrome de varicel·la congènita és molt més baix, però es pot produir amb varicel·la materna en el 1r i 2n trimestre. La majoria de casos descrits són amb infecció materna abans de les 20 s però hi ha algun cas descrit fins a les 28 s.

VARICELA MATERNA	RISC D'AFECTACIÓ FETAL
< 12 setm	0,5-1%
12-20 setm	1,5-2%
21-24 setm	< 0,5%
24-28 setm	excepcional

No està demostrat que l'administració d'aciclovir a la mare disminueixi el risc de sd de varicel·la congènita.

#### 4.3.2. Diagnòstic de transmissió fetal:

- Tècnica d'elecció: Amniocentesi per detecció del DNA-viral en LA (PCR). La PCR- VVZ en LA té una sensibilitat molt elevada si es realitza al menys 5-6 s després de la infecció materna i sempre per sobre de les 18s. **L'amniocentesi està contraindicada en presència de lesions cutànies maternes pel risc de transmissió vertical durant la punció.**

El DNA-viral pot persistir positiu en sang materna durant varies setmanes i és recomanable sol·licitar una DNA-emia materna abans de l'amniocentesi per assegurar-ne la negativitat en el moment de la punció. Això podria evitar falsos positius en el resultat del LA.

Hi ha descrits falsos positius de PCR-VVZ en LA. Per aquest motiu, sempre que s'obtingui un resultat positiu en absència de marcadors ecogràfics específics, es recomana confirmar el resultat amb una 2<sup>a</sup> mostra de LA abans de decidir cap conducta, sobretot si no es disposava d'una virèmia materna negativa en el moment de l'amniocentesi.

#### Indicació d'amniocentesi:

- Varicel·la materna ≤ 24s.
- Varicel·la materna entre 24-28s: valorar el cas amb la pacient tenint en compte els beneficis de conèixer la transmissió, el baix risc d'afectació fetal i el risc del procediment.

#### Interpretació del resultat:

- **DNA-VVZ indetectable:** Baix risc d'infecció i d'afectació fetal. No obstant es recomana afegir algun control ecogràfic suplementari (per ex. a les 28 i 36 s).
- **DNA-VVZ positiu:** indica transmissió i infecció fetal però no necessàriament afectació. En absència de marcadors ecogràfics, el risc de varicel·la congènita és poc probable, però cal tenir en compte que els marcadors ecogràfics poden ser d'aparició tardana i ocasionalment no aparèixer. Hi ha molt poca informació sobre el pronòstic fetal d'un LA positiu però el risc d'algun tipus de seqüela (incloses seqüeles lleus) podria ser de fins al 20%. Els metges de la unitat d'infeccions donaran a la pacient un assessorament detallat

sobre els riscos i el seguiment a realitzar. El seguiment inclou ecografies específiques quinzenals, seguiment neurosonogràfic mensual i RM intracranial i ocular (30-32 s).

- **Alfa-fetoproteïna i acetil-colinesterasa a LA:** S'aconsella demanar-les al realitzar l'amniocentesis ja que poden aportar informació complementària (el seu valor es pot trobar incrementat en presència de lesions nervioses o cutànies Zàries al VVZ).

#### **4.3.3. Marcadors ecogràfics d'afectació fetal:**

- Defectes d'extremitats, amputacions parcials o escurçaments
- Calcificacions de teixits tous
- Microcefàlia
- Hidrocefàlia
- Focus ecogènics: SNC, budell, pulmons
- CIR
- Polihidramnis
- Placentomegàlia

L'eco 3D pot ajudar pel diagnòstic de defectes d'extremitats i de parts toves

La RM intracranial i ocular sobretot a partir de les 32s, poden ajudar pel diagnòstic de defectes de SNC i oculars (microoftalmia, cataracta).

#### **4.4. Varicel·la materna en el moment del part i varicel·la neonatal:**

Quan la varicel·la materna apareix en els 5 dies previs al part o en els 2 dies subsegüents (inici de la virèmia) el risc de varicel·la neonatal greu és molt elevat ja que la transmissió vertical és elevada (>50%) i el nadó pot no tenir encara anticossos protectors d'origen matern, que van apareixent progressivament a partir dels 3-7 dies d'exantema.

Per tant, cal d'intentar frenar el part durant els 7 dies posteriors a l'aparició del rash:

- Ingrés amb mesures d'aïllament
- Tractament tocolític
- Aciclovir VO (800 mg 5 vegades/dia) o valaciclovir (1g/8h vo) per prevenció de la pneumònia. No està demostrat que l'administració d'aciclovir previngui la transmissió ni la gravetat de la infecció neonatal.
- Aciclovir ev (10-15 mg/kg cada 8h) en cas de varicel·la greu o pneumònia varicel·losa. En aquests casos, el part representa també un risc matern molt important (trombocitopènia, hemorràgia, CID i hepatitis). Caldrà tenir-ho en compte per aplicar les mesures de suport necessàries.

En la fase d'elevada contagiositat (període de virèmia previ i primers 5-7 dies del rash), l'anestèsia loco-regional està contraindicada pel risc de transmissió viral al SNC (l'anestèsia intrarraquídia presenta més risc que l'anestèsia peridural). En la fase regressiva de la infecció (> 5-7 dies de

l'aparició del rash) l'anestèsia loco-regional en zones cutànies lliures de lesions, ja no està contraindicada.

#### **4.4.1. Mesures d'aïllament en el moment del part i en el puerperi:**

La mare mantindrà l'aïllament de les altres gestants fins a la fase costrosa de totes les lesions.

El nounat requereix aïllament dels altres nadons, però no requereix aïllament de la seva mare.

#### **4.5. Tractament neonatal:**

L'administració profilàctica precoç d'IG-VVZ (ús compassiu) o en el seu defecte d'IG polivalent als nadons nascuts en els 7 dies previs o posteriors a l'aparició del rash matern, disminueix la mortalitat i la gravetat del quadre. En el nadó s'han de monitoritzar els signes d'infecció fins als 28 dies de vida per poder iniciar de forma precoç el tractament amb aciclovir i de vegades s'indica la seva administració de forma profilàctica.

#### **4.6 Seguiment dels fills de mare amb varicel·la durant la gestació:**

Es derivarà a la consulta pediàtrica específica a tots els fills de mare amb antecedent de VZ durant la gestació abans de les 28s per confirmar/descartar la transmissió intrauterina i fer detecció de possibles lesions oculars.

L'evidència d'IgM-VVZ en sang del nadó (sensibilitat baixa, aproximadament del 25%), la persistència d'IgG-VVZ per sobre dels 7 mesos de vida o l'aparició d'herpes zóster en els primers 2 anys de vida, confirmen el diagnòstic de transmissió intrauterina. La negativització de la IgG materna als 7 mesos de vida permetrà descartar la infecció congènita.

#### **4.7. Profilaxi post-exposició materna :**

En gestants no immunes, després d'una exposició significativa a la varicel·la (contacte domèstic, contacte "cara a cara" amb cas índex o mateixa habitació > 15 min) en qualsevol trimestre de la gestació, és recomanable **administrar immunoglobulina (IG) profilàctica durant les primeres 72-96h** del contacte (però la IG té algun efecte fins als 10 dies del contacte).

Degut a que hi ha molt poques gestants susceptibles (< 10%), abans de l'administració d'IG, s'ha de **confirmar l'absència d'immunitat amb una IgG-VVZ urgent** (resultat en 24-48 h previ contacte amb el Servei de Microbiologia) a les gestants que no recordin haver passat la infecció ni estar vacunades. El circuit d'actuació i la pauta de tractament està disponible a l'**annex 3**.

La IG específica de VZ no està disponible en el nostre medi i la profilaxi s'efectua amb IG polivalent que té una efectivitat del 50-65%.

En cas de fracàs de la profilaxi, el període d'incubació pot ser més llarg, de fins a 28 dies, i el quadre de varicel·la és més lleu.

L'efecte de la IG té una durada de 3 setmanes. En cas d'un nou contacte de risc a partir d'aquest període de temps, és convenient administrar una nova dosi.

#### 4.8. Vacunació VVZ:

Es tracta d'una vacuna amb virus atenuats i la seva administració està contraindicada durant la gestació. Després de la seva administració s'ha de recomanar evitar la gestació durant 1 mes. No obstant, no hi ha casos descrits d'afectació congènita i en cap cas està justificada una interrupció de la gestació després d'una administració accidental durant el primer trimestre.

La vacunació en l'adult (2 dosis separades per un interval de 6 a 8 setmanes) proporciona 99% de protecció. La vacunació no està contraindicada durant la lactància materna.

Seria convenient garantir la immunitat de la varicel·la a tota dona abans de quedar gestant.

### 5. Herpes simple virus:

---

#### 5.1. Descripció del patògen, clínica materna i epidemiologia:

HSV-1 y HSV-2 son DNA-virus de la família *Herpeviridae* amb antígens comuns que provoquen en l'hoste una producció d'anticossos heteròlegs amb certa capacitat per neutralitzar els 2 virus. La transmissió del virus requereix un contacte directe i íntim de persona a persona. HSV té un període d'incubació variable, d'entre 2 i 12 dies. El contacte inicial sol ser amb HSV-1 durant la primera infància produint una infecció subclínica en 90% dels casos o gingivoestomatitis i herpes labial en 10%. A partir de l'inici de l'activitat sexual, HSV-2 sobretot però també HSV-1 produeixen la infecció genital que es transmet la majoria de vegades a partir d'un portador asimptomàtic.

La seroprevalença en l'adult és de 60-75% per HSV-1 i de 11-30% per HSV-2.

La transmissió vertical del virus en el moment del part pot produir una infecció neonatal molt greu.

En funció de l'existència d'anticossos previs, l'herpes genital es pot presentar en 3 estadis diferents:

- **Herpes genital primari:** Es produeix en absència d'anticossos HSV-1 o HSV-2. Pot ser una infecció asimptomàtica o estar associada a simptomatologia severa amb lesions herpètiques, simptomatologia sistèmica i adenopaties inguinals. L'excreció del virus pel tracte genital pot persistir durant 3 mesos.
- **Primer episodi d'herpes genital no primari:** Primer episodi de lesions genitals en pacient amb anticossos previs d'HSV-1. La simptomatologia acostuma a ser menys florida, de menys durada, sense manifestacions sistèmiques i amb excreció genital del virus més breu.
- **Infecció recurrent:** HSV queda latent i té una elevada capacitat de reactivació. Les lesions acostumen a ser confinades i de més curta durada. Durant els episodis subclínic es produeix també excreció viral i possible contagi.

#### 5.2. Transmissió perinatal:

L'herpes neonatal és una infecció sistèmica greu amb elevada morbi-mortalitat i incidència variable (1.6-20 /100.000 naixements). La majoria d'infeccions neonatals s'adquireixen en el canal del part a partir de secrecions maternes infectades, però l'herpes neonatal també es pot adquirir postnatalment. Està també descrita la transmissió per via hematògena. Així doncs, les 3 formes de transmissió perinatal són:

- Transmissió intrauterina a partir de la via hematògena en fase de virèmia materna o ascendent amb membranes íntegres. És extremadament infreqüent (5% de les infeccions neonatals) i dóna lloc a la infecció congènita per HSV.
- Transmissió ascendent durant el treball de part després de l'amniorrexi, a partir de secrecions maternes infectades (més freqüent l'HSV-2). És la forma d'infecció neonatal més freqüent (85%). El risc d'adquirir la infecció durant el part és variable i depèn del tipus de malaltia materna:
  - Herpes genital primari: 50% transmissió
  - Primer episodi d'herpes genital no primari: 33% transmissió (presència d'Ac heteròlegs)
  - Herpes recurrent: 1-3% transmissió
- En 10% dels casos el nadó pot adquirir la infecció postnatalment (més freqüent l'HSV-1)

Cal tenir en compte que 70% de nadons infectats procedeixen de mares amb infecció asimptomàtica o no reconeguda.

### **5.3. Infecció congènita pel HSV:**

La transmissió intrauterina de l'HSV és extremadament infreqüent i només es produeix en < 5% de les infeccions herpètiques primàries (poden ser asimptomàtiques). Si es produeix la transmissió hi ha més risc d'avortament i de part preterme. HSV té poca capacitat teratogènica però hi ha casos aïllats descrits de defectes després d'infecció materna en el 1r i 2n trimestre.

Produeix una infecció disseminada amb predomini de lesions cutànies, oculars i de SNC. HSV-2 té més capacitat d'afectació del SNC.

**Marcadors ecogràfics descrits:** Microcefàlia, hidranencefàlia, calcificacions intracranials, microftalmia, lesions cutànies (engruiximent pell, hiperecogenicitat cutània), CIR, hidrops fetal.

### **5.4. Diagnòstic d'infecció per HSV:**

#### **5.4.1. Cultiu cel·lular de les lesions genitals:**

És el mètode d'elecció en presència de lesions compatibles. S'ha d'obtenir el material de la base de les lesions amb un escovilló (escovilló sense medi de transport tap vermell), de preferència del líquid que contenen les vesícules i introduir-ho en un tub amb medi de transport de virus (tub amb tap groc conservat a la nevera) proporcionat pel Servei de Microbiologia i mantenir la mostra a 4°C (NO congelar).

La sensibilitat del cultiu en lesions actives primàries és elevada (80%) però disminueix en lesions recurrents o lesions en fase costrosa (40%). La negativitat del cultiu no exclou infecció genital per herpes degut a que l'excreció del virus és intermitent.

#### **5.4.2. Diagnòstic serològic:**

Els tests disponibles en el nostre medi no són tipus-viral específic i no distingeixen entre HSV-1 i 2 i són positius en 70-80% de les gestants. Per tant, no està indicada la determinació serològica en gestants amb lesions compatibles ni tampoc té cap utilitat en els fetus amb CIR, marcadors ecogràfics compatibles amb infecció congènita o en el protocol de l'estudi del fetus mort. La utilització de la IgM del HSV no està validada i no s'utilitza.

#### **5.4.3. DNA-HSV a LA:**

La detecció de DNA-viral a LA (PCR) té una sensibilitat i especificitat elevades pel diagnòstic d'infecció congènita pel HSV-1 i 2. Forma part de l'estudi a realitzar a LA quan existeixen anomalies ecogràfiques compatibles amb infecció fetal (*veure annex 1 al final del protocol*) i en particular si hi ha afectació del SNC o hidrops.

En gestants amb sospita de primoinfecció herpètica durant el 1r i 2n T no hi ha indicació d'amniocentesi per estudi de DNA-HSV. Es pot individualitzar la realització del procediment només en cas d'infecció materna amb afectació clínica sistèmica (risc de virèmia i absència d'anticossos protectors materns) passades 5-6 s de la infecció i a partir de les 18 s.

### **5.5. Tractament de l'herpes genital durant la gestació, conducta intrapart i via del part (Taula 1):**

El principal objectiu del tractament de l'herpes genital durant la gestació és la prevenció de la transmissió vertical en el moment del part. La realització d'una **cesària en presència de lesions herpètiques a l'inici del part** (sobretot lesions primàries) i la disminució de l'excreció viral asimptomàtica amb administració d'**aciclovir a gestants seleccionades**, són la millor mesura profilàctica de què es disposa. **Les dosis supressores** d'aciclovir i de valaciclovir recomanades durant la gestació **són més elevades** que les que s'administren en pacients no gestants amb herpes recurrent.

#### **5.5.1. Infecció materna primària durant la gestació:**

- Aciclovir vo 400mg/8h (aciclovir 200, 2comp/8h) o valaciclovir vo 1g /12 h durant 7-10 dies en el moment del diagnòstic de la infecció clínica en qualsevol trimestre de la gestació. El

tractament escurça el temps de curació de les lesions i la durada de l'excreció viral. En episodis greus d'herpes matern o en herpes disseminat s'administrarà aciclovir ev (5-10 mg/kg ev cada 8h de 2 a 7 dies i seguir amb tractament oral fins a completar 10 dies).

- A totes les gestants amb primoinfecció durant la gestació es recomana pauta supressora amb aciclovir vo 400 mg/8h (aciclovir 200, 2 comp/8h) o valaciclovir vo 500 mg /12h a partir de les 36s i fins al dia del part per evitar l'excreció viral i l'aparició de lesions en el moment del part.
- Sempre que es diagnostiqui un primer episodi d'herpes genital en el moment del part, es realitzarà una cesària tan aviat com es pugui independentment del temps de l'amniorrexi. Es realitzarà també una cesària electiva a totes les gestants que han presentat una **primoinfecció d'herpes genital en les 6 setmanes prèvies al moment del part** (risc elevat d'excreció viral amb absència d'anticossos materns). En cas de no acceptació materna de cesària (risc de transmissió vertical en part vaginal > 40%) estaria indicat administrar aciclovir ev (10 mg/kg cada 8 h) a la mare durant el període del part.
- Els neonatòlegs han de conèixer l'antecedent de la primoinfecció materna per fer cultius, seguiment del nadó i valorar l'administració d'aciclovir ev per prevenir una infecció neonatal greu.

#### 5.5.2. Infecció materna recurrent durant la gestació:

- Les lesions recurrents acostumen a ser més lleus i a desaparèixer en menys de 7 dies. En funció de la simptomatologia i del temps transcorregut des de l'inici del brot (brot d'inici recent), valorar l'administració d'aciclovir vo 400 mg/8h durant 5 dies (aciclovir 200, 2 comp/8h) o de valaciclovir vo 500 mg /12 h durant 3 dies, tot i que en general no és necessari el tractament.
- En gestants amb recurrència clínica durant la gestació, es recomana pauta supressora amb aciclovir vo 400 mg/8h (aciclovir 200, 2 comp/8h) o valaciclovir vo 500 mg /12h a partir de les 36 s per evitar un episodi en el moment del part.
- La cesària electiva només està indicada quan la pacient presenta un brot en el moment del part o símptomes prodròmics (dolor vulvar, cremor) independentment del temps de l'amniorrexi. Un episodi d'herpes en qualsevol altre moment de la gestació no és indicatiu de realitzar una cesària. El part vaginal en presència de lesions d'herpes genital recurrent representa un risc d'herpes neonatal molt baix (1-3%). En el cas de part vaginal inevitable o preferència materna de part vaginal (amb informació del risc neonatal i consentiment informat signat) s'han d'evitar els procediments invasius (monitorització de FCF invasiva, microtoma de sang fetal) i una amniorrexi massa perllongada. En aquesta situació i en el cas d'una RPM  $\geq$  35 s s'hauria d'indicar una finalització activa de la gestació sense optar per una conducta expectant.

- La realització de cultius seriats per identificar a les gestants amb excreció asimptomàtica d'HSV no està indicada.
- Els neonatòlegs han de conèixer l'antecedent d'herpes genital recurrent matern per fer cultius, i seguiment del nadó.

**Taula 1: Tractament de l'herpes genital durant la gestació i via del part**

	<b>PRIMOINFECCIÓ</b> durant la gestació	<b>RECURRÈNCIA</b> durant la gestació
<b>TRACTAMENT BROT AGUT</b>	Sí	¿?
Aciclovir oral 400mg/8h	7-10 dies	3-5 dies
Valaciclovir 500mg-1g/12h		
<b>PAUTA SUPRESSORA</b>	Sí	Sí
Aciclovir oral 400mg/8h	> 36 sem → Part	> 36 sem → Part
Valaciclovir 500mg/12h		
<b>RISC TV INTRAPART</b>	40-50%	1-3%
<b>CESÀRIA</b>	Si infecció en el moment del part o <b>6 setmanes</b> prèvies.	Si brot en el moment del part.

### 5.5.3. RPM preterme (< 34.6 s) en gestants amb infecció activa per HSV:

- En **primoinfeccions maternes** en el moment de la RPM el risc de transmissió vertical és molt elevat (> 40%). S'individualitzarà el cas en funció de l'edat gestacional amb valoració de comú acord amb Neonatologia del moment més adient per a la finalització. Si es decideix conducta expectant, s'administrarà tractament amb aciclovir ev (5-10 mg/kg cada 8 h) per disminuir el risc de transmissió abans del part. La duració del tractament amb aciclovir ev dependrà de l'edat gestacional en el moment de la RPM amb un màxim de 7-10 dies i individualització d'una teràpia supressora posterior per via oral, fins al moment del part. Si el període transcorregut des de l'aparició de l'herpes fins al moment del part és superior a 6 setmanes i en absència de lesions en el moment del part, es podrà optar per la via vaginal.
- En gestacions amb **infecció materna recurrent** en el moment de la RPM s'administrarà la pauta de tractament habitual amb aciclovir vo o valaciclovir vo, i el seguiment de la gestació serà el mateix que el de tota gestant amb RPM (*veure guia clínica específica*). Si persisteixen les lesions en el moment d'indicar la finalització, es realitzarà una cesària electiva.

### 5.6. Risc dels procediments invasius en les gestants amb infecció per HSV:

En les gestants amb episodis d'herpes recurrent no està contraindicat realitzar un procediment invasiu transabdominal (amniocentesi, biòpsia corial o cordocentesi) en presència de lesions genitals actives. És recomanable evitar els procediments invasius transcervicals (biòpsia corial) fins a la resolució de les lesions genitals. **!**

## **6. SÍFILIS (LUES):**

---

### **6.1. Descripció del patògen i epidemiologia:**

La sífilis és una infecció sistèmica produïda per l'espироqueta *Treponema pallidum* que té dues vies de transmissió: sexual i transplacentària.

En els darrers anys s'ha assistit a un increment important dels casos de sífilis i és fonamental que el cribratge gestacional en permeti la detecció per evitar un increment de sífilis congènita. En el nostre entorn, els factors epidemiològics associats a un alt risc d'exposició són: consum de tòxics, promiscuitat sexual, infecció VIH, antecedent d'altres MTS, gestants adolescents, gestants procedents de zones amb elevada prevalença d'infecció (Amèrica del sud, països d'Europa de l'est, Àfrica subsahariana).

### **6.2. Clínica de la infecció materna:**

El curs clínic de la malaltia engloba diverses etapes:

**6.2.1. Sífilis primària:** el xancre apareix en el lloc de la inoculació després d'un període d'incubació de 2 a 6 setmanes i es tracta d'una úlcera indolora que s'associa a adenopaties regionals. Es pot trobar oculta a la mucosa vaginal, oral o rectal. Sense tractament mèdic, les úlceres desapareixen en 3-8 setmanes.

**6.2.2. Sífilis secundària:** resulta de la disseminació del *T.pallidum* i és el període de màxim contagi. Apareix a les 3-8 setmanes de la lesió primària. Cursa amb rash cutani maculopapulós, papuloescamós o pustulós amb afectació característica de palmells i plantes dels peus i afectació de mucoses. Ocasionalment poden aparèixer símptomes constitucionals com anorèxia, febre i artràlgies. La clínica es resol sense tractament en 2-6 setmanes, i la malaltia passa a una fase latent.

**6.2.3. Sífilis latent:** període subclínic diagnosticable només per serologies. Es divideix en:

- Sífilis latent precoç: < 1 any des de la primoinfecció.
- Sífilis latent tardana: > 1 any, o data de la primoinfecció desconeguda.

**6.2.4. Sífilis terciària i quaternària:** pot aparèixer anys després de la sífilis latent. Inclou gomes sífilítics, alteracions cardíques, auditives i neurosífilis. És poc freqüent des de la introducció de la penicil·lina però es pot produir fins en 1/3 dels pacients no tractats.

### **6.3. Diagnòstic d'infecció materna:**

#### **6.3.1. Diagnòstic clínic:**

Caldrà sospitar una primoinfecció davant qualsevol úlcera indolora, que no cura en 2 setmanes, independentment de la localització.

**Tots els rash cutanis generalitzats en una embarassada seran susceptibles de serologia** per a descartar una sífilis secundària.

Caldrà confirmar la sospita clínica amb estudi serològic (proves reagíniques i treponèmiques).

#### **6.3.2. Diagnòstic serològic:**

##### **Tests no treponèmics o reagínics: VDRL i RPR**

Detecten anticossos no específics i reflexen el grau d'activitat de la malaltia en títols. Son útils per a avaluar la resposta al tractament o l'evolució de la malaltia. El test VDRL és el que s'utilitza al nostre centre pel cribratge poblacional i el test RPR en les determinacions urgents.

Es poden negativitzar fins i tot sense tractament sobretot en les fases avançades. Poden persistir positius fins en un 50% dels pacients correctament tractats sense que això signifiqui fracàs terapèutic.

**Falsos positius:** en algunes situacions poden ser positius a títols baixos (en general  $\leq 1:8$  excepte en usuaris d'heroïna) en absència d'infecció luètica: embaràs, usuaris d'heroïna, malalties autoimmunes, neoplàsies, infeccions bacterianes, víriques (VIH, VEB, virus hepatotrops) o per micobacteris, paludisme, vacunacions.

**Falsos negatius:** període inicial de la malaltia (25%), infecció VIH, fenòmen prozona per excés d'anticossos (2% en sífilis secundària).

##### **Tests treponèmics: ELISA, TPHA, FTA-Abs**

Consisteixen en la determinació d'anticossos específics antitreponema. Tenen una elevada sensibilitat i especificitat. Els tests TPHA i Elisa IgG son equivalents. Actualment s'està generalitzant l'ús de tècniques d'ELISA per la seva automatització. És la tècnica utilitzada al nostre centre. Si les IgG són positives, el laboratori determina les Ig M.

Es positivitzen en la primoinfecció abans que les proves no treponèmiques, sobretot les IgM (90% treponèmiques vs 75% VDRL). Les IgM persisteixen 2-3 mesos i les IgG poden persistir positives tota la vida en el 85% dels pacients correctament tractats.

### **6.4. Screening durant la gestació:**

Cal sol·licitar a totes les embarassades a la primera visita obstètrica un ELISA IgG treponèmic. En cas de resultat positiu, el laboratori determinarà directament el VDRL (valoració d'activitat) i les IgM treponèmiques (valoració temporal).

En cas de VDRL negativa i sense història prèvia de tractament, es realitzarà una 2a prova treponèmica confirmatòria, que al nostre centre serà un immunoassaig en línia (line immunoassay, LIA).

En pacients de grups de risc, es repetirà la serologia al 3r trimestre.

#### Interpretació serològica:

REAGÍNIQUES	TREPONÈMIQUES	INTERPRETACIÓ	CONDUCTA
-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No infecció</li> <li>▪ Infecció molt recent</li> </ul>	Si clínica suggestiva o sospita de contagi, repetir en 2-3 setm
+	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Infecció confirmada o tractada recentment</li> </ul>	Tractament si no timent previ
+	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Probable fals positiu (títols &lt; 1/8)</li> </ul>	Repetir en 3 setm per confirmar
-	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Infecció antiga (tractada o tractament incomplet)</li> <li>▪ Infecció recent si IgM positiva</li> </ul>	Confirmació del resultat (LIA) si no antecedents de tractament  Tractament si no timent previ

Cal remetre la/les parelles sexuals de la pacient al CAP de referència per realitzar l'estudi.

En cas de sífilis confirmada es realitzaran cultius genitals per descartar altres MTS (N.Gonorrheae, C.Trachomatis).

La sífilis és una malaltia de **declaració obligatòria**. La declaració la realitza el Servei de Microbiologia.

#### 6.5. Transmissió intrauterina:

La transmissió intrauterina del *T.Pallidum* es pot produir a partir de les 14 setmanes amb un increment del risc a mesura que avança la gestació i que és proporcional al grau d'espiroquetèmia. El risc de transmissió els primers 4 anys és elevat per espiroquetèmies freqüents. En absència de tractament el risc és:

- Sífilis primària y secundària: 50%
- Sífilis latent precoç: 40%
- Sífilis latent tardana: 10%
- Sífilis terciària y neurosífilis: 10%

#### 6.6. Sífilis congènita:

Si la gestant amb sífilis no rep tractament amb penicil·lina durant la gestació i es produeix la transmissió intrauterina, l'associació a resultats perinatals adversos és elevada, incloent: 40% d'avortament espontani o mort perinatal (més freqüent en sífilis primària i secundària), 40% de sífilis congènita neonatal, part prematur, retard de creixement o anomalies congènites sobretot a nivell musculoesquelètic.

Els marcadors ecogràfics de sífilis congènita inclouen CIR, hepatoesplenomegàlia, anèmia fetal, hidrops, polihidramnis, placentomegàlia.

**6.6.1. Clínica neonatal de la sífilis congènita:** La majoria dels signes guia apareixen després de la setmana de vida. 2/3 dels RN infectats no presenten clínica al naixement. Si després del naixement no es diagnostica la infecció (rinitis, hepatoesplenomegàlia, icterícia, rash, limfadenopatia, lesions òssies...) i no es realitza el tractament adequat, el 40% dels nomenats infectats desenvoluparan sífilis congènita tardana, que és l'expressió evolutiva de la noxa intraúter, i no és reversible amb antibioticoteràpia.

**6.7. Tractament matern:**

Cal tractar tota lues (independentment dels títols serològics) quan no hi hagi constància evident de que s'ha fet un tractament correcte anteriorment.

<b>Sífilis primària, secundària o latent precoç (&lt;1any)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Penicil·lina G Benzatina 2,4 M U IM (1 dosis)</li> </ul> <p style="text-align: center;">En pacients amb infecció VIH coexistent, administrar 3 dosis (mateixa pauta que en sífilis tardana)</p>
<b>Sífilis latent tardana (&gt; 1any) o impossibilitat de datar la infecció</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Penicil·lina G Benzatina 2,4 M U IM/ setmana, durant 3 setmanes</li> </ul>

**6.7.1. Eficàcia del tractament i control de la resposta:**

**A. Matern:** Caldrà realitzar una nova determinació de títols VDRL als 3, 6 mesos i en el moment del part. El tractament es considera efectiu si als 6 mesos hi ha una disminució en 4 vegades dels títols de VDRL (equivalent a disminució en 2 dilucions, per exemple de 1:16 a

1:4 o de 1:32 a 1:8). Si no és així, cal realitzar una nova serologia VIH i considerar el diagnòstic de neurosífilis.

Durant la gestació pot no donar temps suficient per valorar l'evolució serològica abans del part. Per aquest motiu, està indicat repetir la mateixa pauta de tractament si després de 3 mesos de la finalització del tractament els títols VDRL no han disminuït.

En casos de lues activa, o quan no s'hagi comprovat la resposta serològica durant la gestació per temps transcorregut insuficient, es remetrà la pacient al servei de Dermatologia (Consulta de MTS, Ext 2447) per posterior seguiment.

**B: Fetal:** La lues tractada durant la gestació amb penicil·lina aconsegueix el tractament de la infecció fetal en la majoria de casos. Existeixen, però, situacions de major risc d'afectació fetal a pesar del tractament:

- Part abans dels 30 dies de finalització del tractament complet.
- Diagnòstic i tractament després de les 20 setmanes de gestació
- Evolució desfavorable dels títols d'anticossos
- Tractament quan ja existeixen anomalies ecogràfiques

En tots aquests casos, així com quan es detectin signes clínics de sífilis en el moment del part, caldrà informar a l'equip de neonatologia pel seguiment del neonat.

#### **6.7.2. Reacció de JARISCH-HERXHEIMER:**

Quadre clínic de febre, cefalea i miàlgies que pot aparèixer durant les primeres 24 h d'inici del tractament degut a la destrucció treponèmica. És freqüent en gestants tractades de sífilis primària o secundària a partir del 2n trimestre de gestació (40%).

Pot produir amenaça de part preterme, pèrdua del benestar fetal i s'han descrit casos de mort fetal intraúter però en tot cas, el benefici del tractament supera els riscos. Cal recomanar a la gestant consultar a urgències en cas de febre, dinàmica uterina o disminució de moviments fetals. El tractament és simptomàtic, amb hidratació ev, antitèrmics, tocolítics i control del benestar fetal.

#### **6.7.3. Al·lèrgia a penicil·lina:**

Es recomana dessensibilització oral o endovenosa en ambient hospitalari. Les pautes antibiòtiques alternatives no contraindicades durant l'embaràs no són prou eficaces per tractar la infecció materna i prevenir la sífilis congènita (eritromicina, azitromicina) o bé no han estat suficientment provades (ceftriaxona).

#### **6.8. Seguiment neonatal:**

Sempre que hi hagi una sospita serològica de lues durant la gestació ha de constar a la història pediàtrica perquè els neonatòlegs puguin fer una adequada valoració del nadó al naixement i un seguiment clínic i serològic en el dispensari específic.

## **7. Parvovirus B19:**

---

### **7.1. Descripció del patògen clínica i epidemiologia:**

Parvovirus B19 és un DNA virus de transmissió respiratòria que pertany a la família *Parvoviridae* i produeix el megaeritema epidèmic, també anomenat eritema infeccios o cinquena malaltia. Apareix en forma de brots epidèmics al final de l'hivern i inici de la primavera afectant de forma predominant a nens d'escola primària.

Té una incubació d'entre 4-18 dies. La virèmia i la contagiositat duren 4-7 dies coincidint amb la sd febril lleu. Degut a l'especial tropisme del virus per les cèl·lules precursors eritroides, produeix en grau variable una anèmia aplàsica transitòria que només és greu en pacients amb trastorns hemolítics crònics. Finalitzada la fase de virèmia, apareix l'exantema macular característic que s'inicia i predomina a les galtes extenent-se posteriorment al tronc i part proximal de les extremitats.

En l'adult és una infecció generalment asimptomàtica però pot donar lloc a febrícula, artràlgies o artritis sobretot en dones (60%) afectant genolls, canells, turmells i articulacions interfalàngiques proximals.

La seroprevalença en dones gestants és del 35-65%. El risc d'infecció en gestants no immunes és elevat: 50% després d'una exposició domèstica i 20-30% després d'una exposició laboral (mestres..). La incidència d'infecció durant la gestació és d' 1-2% però pot arribar a ser del 10-15% en períodes d'epidèmia (sobretot al final de l'hivern i inici de la primavera).

### **7.2. Transmissió intrauterina i repercussió fetal:**

#### **7.2.1. Transmissió fetal:**

Es elevada, del 30-50% en qualsevol trimestre de la gestació, però el risc d'afectació fetal és baix i no s'ha descrit teratogènesi.

#### **7.2.2. Afectació fetal:**

PV B19 pot produir en el fetus: anèmia aplàsica severa per interferència amb l'eritropoiesi al moll d'os i fetge, plaquetopènia, miocarditis, miocardiopatia dilatada, insuficiència cardíaca congestiva, hídrops, avortaments i mort intrauterina .

El risc global és < 10% en infeccions maternes abans de les 20s i molt més baix després de les 20s. Hi ha algun cas descrit de mort intrauterina a partir de les 20 s en absència d'hídrops fetal i per tant s'ha de sol·licitar la serologia PV B19 tant en l'estudi de l'hídrops fetal no immune com en l'estudi de mort intrauterina de causa desconeguda.

**L'hídrops** és la complicació més freqüent i és secundari a l'anèmia fetal. La miocarditis també pot intervenir en el seu desencadenament. Globalment apareix en 4% de les infeccions gestacionals però pot arribar al 10% en infeccions aparegudes entre les 12 i 18 s que és el període d'eritropoiesi fetal predominantment hepàtica i amb una vida mitjana dels hematies més curta.

L'hídrops apareix en 75% dels casos durant les 8 primeres setmanes després de la infecció materna (entre 2-8 s) i en 20% dels casos entre les 8 i les 12 setmanes, però hi ha casos descrits fins a 20 s després de la infecció.

En absència de tractament, la supervivència fetal és del 30% (resolució espontània de l'hídrops) però amb tractament de l'anèmia, la supervivència pot arribar al 85%.

El risc de seqüela neurològica és baix però pot augmentar en cas d'hídrops.

### 7.3. Diagnòstic d'infecció materna:

Es tracta d'una infecció generalment asimptomàtica. El cribatge sistemàtic del PV B19 no està indicat.

#### 7.3.1. Diagnòstic serològic i virèmia materna:

- Ig M apareix 3-4 dies després de l'inici de la virèmia i pot perdurar 3-4 mesos.
- Ig G es positivitza als 7-14 dies i persisteix tota la vida
- La DNA-emia persisteix després de la infecció durant varies setmanes (fins a 4 mesos en 91% dels pacients)

#### 7.3.2. Indicacions de petició de serologia durant la gestació (IgG i IgM):

- Clínica materna compatible. **És preceptiu demanar la serologia en cas de malaltia materna exantemàtica no-vesicular**
- Marcadors ecogràfics compatibles (*veure apartat següent*)
- Contacte de risc: Es considera contacte de risc qualsevol contacte domèstic, contacte "cara a cara" amb cas índex o mateixa habitació > 15 min.
- Plec nual engruixit persistent (> 16 setmanes) en fetus amb cariotip normal

Es freqüent la consulta per antecedent de contacte amb nen afecte:

- Si Ig G + i Ig M - : Infecció passada. Tranquil·litzar a la pacient.
- Si IgM +/IgG + -: Infecció actual
- Si Ig G i Ig M negatives : repetir la serologia a les 3-4 s del contacte de risc

*En gestants seronegatives (o amb serologia desconeguda) i amb fill afecte no és necessari l'aïllament del cas índex ja que la transmissió probablement ja s'haurà produït en el moment de la consulta. En gestants seronegatives que treballen en contacte amb nens (mestres, llars d'infants...) és prudent allunyar-les del lloc de treball durant el brot de la infecció.*

**7.3.3. Conducta a seguir si seroconversió o IgM positiva:** En aquests casos s'haurà de fer un seguiment ecogràfic fetal per descartar anèmia fetal o signes d'hídrops.

#### **7.4. Diagnòstic d'infecció intraúter:**

El diagnòstic o la sospita serològica d'infecció materna per PV B19, en absència de marcadors ecogràfics compatibles amb afectació fetal o anèmia, no justifiquen la realització d'una amniocentesi per detecció de DNA-viral a LA..

En infeccions fetals per PVB19, la sensibilitat diagnòstica de la PCR a LA i sang fetal és molt elevada. En l'estudi de l'hídrops fetal no immune (8-20% secundaris a infecció per PVB19) s'ha de sol·licitar la PCR en sang fetal i també en líquid amniòtic. De preferència s'hauria de disposar d'una serologia materna prèvia al procediment i sol·licitar l'estudi de PCR només en cas d'IgG materna positiva. És important recordar que en el contexte d'un fetus hidròpic, la IgM materna es pot haver negativitzat en 15-60% de les gestants.

En infeccions fetals per PV B19 la IgM en sang fetal apareix a partir de les 22 s només en 30% dels casos.

#### **7.5. Diagnòstic d'afectació fetal i teràpia intraúter:**

En infecció per PV B19 durant la gestació, el més important és el diagnòstic precoç ecogràfic d'**anèmia fetal**, de preferència en fase pre-hídrops.

##### **7.5.1. Seguiment ecogràfic:**

El **Doppler** de la velocitat sistòlica de l'artèria cerebral mitjana (**VS-ACM**) és el mètode principal de control i seguiment. És un marcador sensible i específic d'anèmia fetal que permet una intervenció precoç en cas de sospita diagnòstica. La periodicitat del control serà setmanal a partir de les 18 s fins a completar 12 s des de la possible infecció materna, sobretot quan s'ha produït entre les 12 i les 22s. En infeccions del 3r trimestre, el control pot ser més espaiat (quinzenal) ja que el risc d'anèmia fetal és mínim.

S'ha de valorar ecogràficament també la presència de signes d'hídrops o hídrops establert (excés de líquid en 2 o més cavitats i/o edema subcutani). En general predomina l'ascites.

Altres signes ecogràfics descrits menys específics són la hiperecogenicitat intestinal aïllada o d'aparició prèvia a peritonitis meconial i l'alteració del LA (oligoamnis o polihidramnis)

Es sol·licitarà una **ecocardiografia fetal** pel risc de miocardiopatia dilatada.

##### **7.5.2. Teràpia fetal:**

L'increment de la VS-ACM  $>1.5$  MoM o els signes d'hídrops fan indicativa la pràctica de cordocentesi en gestacions  $>18-20$  s per valorar el grau d'anèmia fetal i indicar transfusió intraúter si  $Ht < 30\%$  ( $< -2$  SD) (*veure guies clíniques específiques: "Procediments invasius" i "Isoimmunització"*)

Pot ser necessari més d'una transfusió abans que es resolgui l'anèmia. Hi ha casos descrits d'anèmia aplàsica congènita persistent tipus Diamond-Blackfan.

#### **7.6. Seguiment neonatal:**

Quan hi ha hagut sospita o diagnòstic d'infecció intrauterina per PV B19 és aconsellable realitzar abans de l'alta una analítica en sang del nadó que inclogui: hemograma, IgG i IgM PV B19 i PCR-PVB19.

Citar al nadó al Dispensari d'infeccions neonatals pel resultat i valoració pel pediatra al mes de vida. És aconsellable fer un seguiment neurològic dels nadons que han presentat hidrops i/o transfusió.

#### **7.7. Estudi de PVB19 en el fetus mort:**

A més de la determinació de la serologia materna (IgG i IgM), en l'estudi del fetus mort > 22 s s'obté un fragment placentari (1 cm<sup>3</sup>) per a l'estudi de PVB19 (DNA-PCR) de la zona placentària propera al cordó umbilical i que inclogui membranes fetals. S'ha de remetre la mostra a Microbiologia en un pot d'urinocultiu amb sèrum fisiològic.

Responsables de l'actualització de la Guia clínica: Anna Goncé i Marta López

Data de creació:

Data d'actualització: Gener 2011

## **Annex 1: ESTUDI SEROLÒGIC MATERN EN CAS DE MARCADORS ECOGRÀFICS SUGGESTIUS D'INFECCIÓ FETAL**

Es sol·licitarà l'estudi serològic matern en presència de marcadors ecogràfics associats a infecció fetal:

(ex: Hídrops, ascites, hiperecogenicitat intestinal, calcificacions intrahepàtiques o intracranials, microcefàlia, hidrocefàlia, lesions destructives SNC, Doppler VS-ACM suggestiu d'anèmia fetal, polihidramnis de causa desconeguda (ILA > 25), o placenta engruixida)

Serologies a sol·licitar:

- Toxoplasmosi (només IgG, la IgM la cursa el laboratori)
- CMV (IgG i IgM) (també si oligoamnis (ILA < 5) de causa desconeguda)
- Rubèola (IgG i IgM) (només en absència de serologia materna prèvia o si era no immune)
- Sífilis (VDRL i Elisa treponèmic)
- PV B19 (IgG i IgM) (en els casos de sospita d'anèmia, ascites, hídrops o hiperecogenicitat intestinal)

NO DEMANAR:

*Herpes virus 1-2*

*Epstein-Barr*

*Enterovirus* (només Coxsackie en casos seleccionats de miocardiopatia fetal)

En cas d'obtenir una confirmació o sospita d'infecció aguda (IgG i IgM positives) o en cas de coexistir més d'un marcador ecogràfic i una IgG positiva (especialment pel CMV encara que IgM negativa) → remetre a la pacient a la unitat d'infeccions per avaluar el cas i valorar la necessitat de realitzar un procediment invasiu.

## **Annex. 2 ESTUDI D'INFECCIONS EN DIFERENTS PATOLOGIES:**

### **A. Estudi d'infeccions en l'hidrops fetal:**

#### **1. Serologia materna:**

- Toxoplasmosi (IgG, la Ig M la cursa el laboratori)
- Lues (VDRL i Elisa treponèmic)
- Rubèola (IgG i IgM)
- CMV (IgG i IgM)
- PV B19 (IgG i IgM)

#### **2. Estudi DNA viral/paràsit a LA (PCR):**

**(excepte si s'ha pogut obtenir la serologia materna prèviament i alguna d'aquestes infeccions és negativa tant la IgG com la IgM)**

- Toxoplasmosi
- CMV
- HSV-1 i 2
- PV B19

### **B. Estudi d'infeccions en la mort fetal avantpart:**

#### **1. Serologia materna (en fetus morts > 12 s):**

- Toxoplasmosi (IgG, la IgM la cursa el laboratori)
- Lues (VDRL i Elisa treponèmic)
- CMV (IgG i IgM)
- PV B19 (IgG i IgM)

#### **2. Estudi DNA viral/paràsit en teixits fetals i placenta (PCR):**

**En tots els fetus morts avantpart > 22 setmanes, remetre fragment de placenta (1 cm<sup>3</sup>) a Microbiologia per a estudi de CMV i PVB19 (DNA-PCR).** Zona placentària propera al cordó incloent còrion frondós i membranes fetals. Remetre-ho amb tub d'urinocultiu amb sèrum fisiològic

En casos seleccionats amb l'antecedent de marcadors ecogràfics específics d'alguna de les infeccions o de clínica materna compatible, **fer constar a la petició de la necròpsia** la sospita de la infecció. El patòleg remetrà els teixits més adients a Microbiologia per estudi.

- CMV
- HSV1-2
- VVZ
- Toxoplasmosi
- PV B19

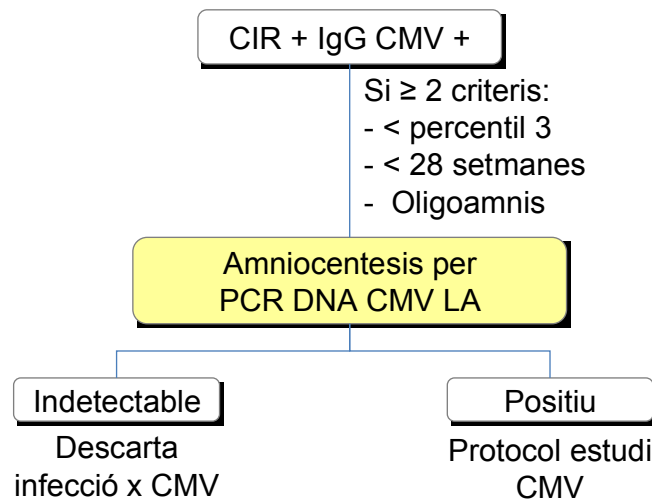
**C. Estudi d'infeccions en el fetus CIR (no inclou PEG):**

**1. Serologia materna:**

- CMV (IgG i IgM)
- Rubèola (IgG) en absència de serologia o si IgG negativa al 1r trimestre

**2. Estudi de DNA viral a LA (PCR):**

En el fetus CIR amb absència d'altres marcadors ecogràfics específics d'infecció o de clínica materna compatible (HSV, VVZ...), es recomanarà amniocentesi només per estudi de CMV, i només quan coincideixin 2 o més dels següents criteris: creixement < p3, < 28 setmanes o oligoamnies. L'estudi de CMV a LA només es realitzarà quan la IgG materna sigui positiva.



**D. Estudi d'infeccions en el polihidramnis:**

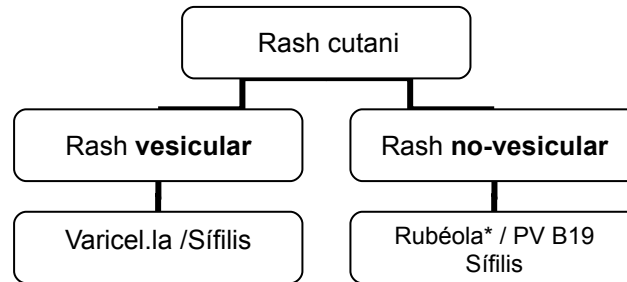
**1. Serologia materna:**

- CMV (IgG i M)
- Toxoplasmosi (IgG, *la IgM la cursa el laboratori*)
- PV B19 (IgG i M)
- Lues (VDRL i Elisa treponèmic)

**2. Estudi de DNA viral a LA (PCR):**

En absència d'altres marcadors ecogràfics, l'escassa associació de polihidramnis aïllat a les infeccions fetals no justifica aquest estudi.

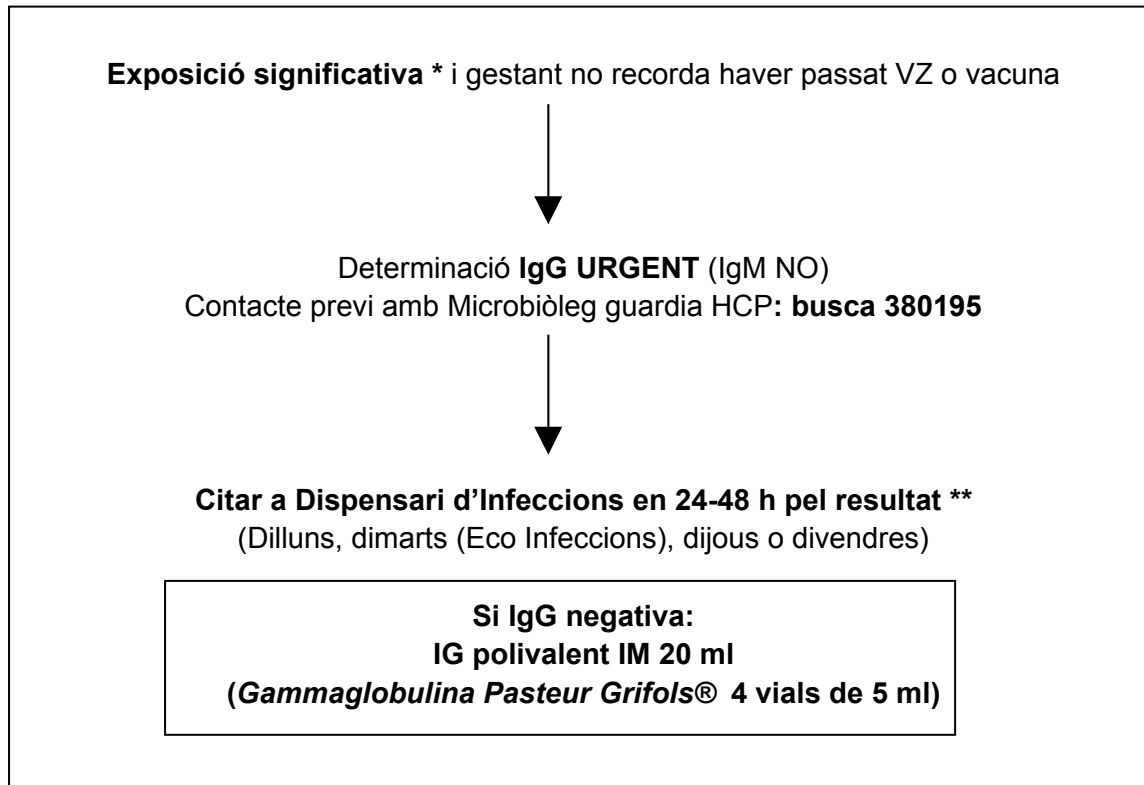
### E. Estudi serològic matern en presència de rash cutani:



\*Sol·licitar serologia també si immunitat prèvia coneguda

Demandar IgG i IgM i en sífilis reagíniques i treponèmiques

**Annex 3.- CIRCUIT GESTANTS AMB ANTECEDENT DE CONTACTE AMB VARICEL·LA**



\*Es considera exposició significativa: contacte domèstic, contacte "cara a cara" amb cas índex o mateixa habitació > 15 min.

\*\*Si coincideix amb dies festius o Unitat tancada, citar a la pacient a Urgències pel resultat, i en cas de seronegativitat fer recepta Cat Salut d' IG polivalent IM 20 ml a disposició a la farmàcia del C/Sabino de Arana i administrar a Urgències.  
Derivar posteriorment a la pacient al Dispensari d'Infeccions per seguiment.

L'administració d' IG s'ha d'administrar preferentment en les primeres **72-96h**, però té utilitat fins a **10 dies post-exposició** .

L'efecte de la IG té una durada de **3 setmanes**. En cas d'un nou contacte de risc a partir d'aquest període de temps, és convenient administrar una nova dosi.