



## Hướng dẫn thực hành ISUOG: vai trò của siêu âm trong nhiễm trùng bào thai.

### ỦY BAN TIÊU CHUẨN LÂM SÀNG

Hiệp hội siêu âm Sản Phụ khoa quốc tế là một tổ chức khoa học có nhiệm vụ hỗ trợ thực hành lâm sàng, đào tạo và nghiên cứu chuyên sâu trong lĩnh vực chẩn đoán hình ảnh trong chăm sóc sức khỏe phụ nữ. Ủy ban tiêu chuẩn lâm sàng của ISUOG (CSC) có nhiệm vụ phát triển các hướng dẫn thực hành và thông cáo chung, như các khuyến cáo khoa học từ các chuyên gia trong lĩnh vực, giúp cho nhân viên y tế có sự thống nhất về cách tiếp cận vấn đề trong chẩn đoán hình ảnh. Tài liệu này phản ánh những gì ISUOG cho là sự lựa chọn tốt nhất trong thời điểm hiện tại. Mặc dù ISUOG đã có những nỗ lực rất lớn để đảm bảo rằng các Hướng dẫn này là chính xác khi được công bố, nhưng Hiệp hội hay các nhân viên/thành viên của Hiệp hội sẽ không chịu trách nhiệm với bất cứ thông tin, ý kiến hoặc tuyên bố không chính xác hoặc nhầm lẫn do CSC đưa ra. Các tài liệu của ISUOG CSC không nhằm thiết lập một hệ thống chăm sóc tiêu chuẩn mang tính luật pháp, bởi vì sự diễn giải các bằng chứng củng cố cho Hướng dẫn này có thể bị ảnh hưởng bởi những trường hợp cá biệt, phức tạp của từng khu vực và các nguồn lực sẵn có. Có thể sử dụng Hướng dẫn này mà không cần xin phép ISUOG. (info@isuog.org).

### GIỚI THIỆU

Siêu âm là chìa khoá trong chẩn đoán và xử trí các trường hợp nhiễm trùng bào thai. Trong một số trường hợp, những dấu hiệu bất thường trên siêu âm ban đầu có thể gợi ý để chỉ định làm các xét nghiệm huyết thanh mẹ để chẩn đoán nhiễm trùng bào thai; một số khác, sàng lọc nhiễm trùng trong thai kỳ hoặc các triệu chứng lâm sàng của thai phụ có thể là chỉ định siêu âm nhằm tìm ra các bất thường của thai nhi. Một khi đã xác định chẩn đoán nhiễm trùng bào thai, siêu âm được dùng để tiên lượng thai nhi, hướng dẫn cho các thủ thuật chẩn đoán/can thiệp hoặc các bước xử trí tiếp theo. Trong Hướng dẫn này, chúng tôi sẽ đánh giá vai trò của siêu âm trong chẩn đoán và xử trí nhiễm trùng bào thai, thảo luận về các dấu hiệu trên siêu âm và giá trị tiên lượng của siêu âm. Chúng tôi sẽ đi sâu vào 6 loại nhiễm trùng và các tác nhân gây bệnh, bao gồm: cytomegalovirus (CMV), toxoplasma, parvovirus B19, rubella virus, varicella-zoster virus (VZV, gây bệnh thủy đậu)

và Zika virus (ZIKV). Trong mỗi loại, chúng tôi sẽ thảo luận về đặc điểm siêu âm, tuổi thai khởi phát nhiễm trùng và chẩn đoán nhiễm trùng bào thai/thai phụ, và tóm tắt cách xử trí phù hợp. Hướng dẫn này sẽ không tập trung vào việc dự phòng hoặc sàng lọc thường quy đối với nhiễm trùng bào thai, vì điều này khác nhau giữa các quốc gia. Những nhà lâm sàng cần tuân thủ các Hướng dẫn địa phương về các khía cạnh: có sàng lọc hay không, thời điểm sàng lọc, phương thức sàng lọc, diễn giải kết quả xét nghiệm và theo dõi những trường hợp sàng lọc dương tính hoặc âm tính.

Mặc dù có những báo cáo trường hợp về nhiễm herpes simplex virus (HSV) trong bào thai, tuy nhiên chúng tôi sẽ không thảo luận về virus này trong Hướng dẫn này, vì đa số các trường hợp nhiễm HSV sau sinh đều là hậu quả của việc thai nhi tiếp xúc với đường sinh dục người mẹ hoặc nhiễm trùng ngược dòng sau khi vỡ ối non. Sự lây truyền HSV từ mẹ sang con trong bào thai là rất hiếm, ước tính khoảng 5% trong tổng số các trường hợp, thứ phát sau sự lây nhiễm máu thông qua bánh nhau<sup>1</sup>.

### Xác định và đánh giá chứng cứ

Chúng tôi đã tìm kiếm trên The Cochrane Library và Cochrane Register of Controlled Trials những thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ngẫu nhiên, tổng quan hệ thống và phân tích gộp có liên quan đến vấn đề này. Chúng tôi đã thực hiện tìm kiếm MEDLINE trong khoảng thời gian từ 1966 đến 2019. Thời điểm tìm kiếm cuối cùng là ngày 15/05/2019. Chúng tôi cũng tìm kiếm những báo cáo hội nghị hoặc các bài abstract. Những số liệu được tìm kiếm dựa vào những thuật ngữ MeSH tương ứng bao gồm tất cả các chủ đề. Cùng với đó là các từ khoá như 'congenital', 'infection', 'pregnancy', 'ultrasound', 'cytomegalovirus', 'zika', 'toxoplasma', 'rubella', 'varicella-zoster virus', 'parvovirus' and 'abnormalities'. Một số nguồn dữ liệu khác như Thư viện Y học quốc gia và các Hướng dẫn quốc gia cũng được tìm kiếm để tìm ra các hướng dẫn có liên quan.

Những tài liệu xám (chưa được công bố) được tìm kiếm ở trang điện tử về đánh giá kỹ thuật y học, tập hợp các hướng dẫn thực hành lâm sàng và những thử nghiệm lâm sàng đã đăng ký. Chúng tôi chỉ tìm các tài liệu bằng tiếng Anh. Các khuyến nghị đều dựa trên các bằng chứng có liên kết rõ ràng.

Chi tiết về thang điểm khuyến cáo được sử dụng trong Hướng dẫn này được thể hiện rõ ở Phụ lục 1. Chúng tôi không đánh giá mức độ giá trị của bằng chứng trong tài liệu này. Các khuyến nghị thiếu bằng chứng sẽ được chú thích là “điểm thực hành tốt”.

## DẤU HIỆU NGHI NGỜ NHIỄM TRÙNG BÀO THAI

Bảng 1 tóm tắt những dấu hiệu siêu âm nghi ngờ nhiễm trùng bào thai. Các dấu hiệu này không phải là tiêu chuẩn chẩn đoán, mà chỉ là những gợi ý nhiễm trùng bào thai như CMV, toxoplasma, rubella, VZV hoặc ZIKV, và từ đó có thể làm các xét nghiệm tương ứng cho từng loại nhiễm trùng. Những trường hợp phù thai hoặc thiếu máu thai, cần làm thêm xét nghiệm Parvovirus.

Những thai phụ có tử ban và/hoặc các dấu hiệu hoặc triệu chứng nhiễm virus hệ thống cần phải chỉ định làm xét nghiệm Rubella và Parvovirus B19. Những thai phụ có phát ban ở mặt (nghi ngờ hội chứng “má đỏ như bị tát”) cần phải làm xét nghiệm Parvovirus B19. Những trường hợp có tiền sử phơi nhiễm với toxoplasma và đang có cảm giác nhức mỏi nghi ngờ nhiễm trùng hệ thống cần được đề nghị làm xét nghiệm. Những phụ nữ hoặc bạn tình có lịch sử di chuyển đến các quốc gia có nguy cơ cao lây nhiễm ZIKA cần được làm xét nghiệm cho virus này.

### Chẩn đoán thai phụ nhiễm trùng

Xét nghiệm phổ biến nhất sử dụng để chẩn đoán nhiễm trùng mẹ là xét nghiệm ELISA. Xét nghiệm huyết thanh kháng thể globulin miễn dịch đặc hiệu cho virus M (IgM) và G (IgG), lý tưởng nhất là kết hợp với kết quả xét nghiệm trước khi nhiễm trùng tiên phát, rất có giá trị để chẩn đoán cũng như xác định thời điểm nhiễm trùng theo tuổi thai.

Xét nghiệm ái lực với kháng thể cũng có thể có giá trị trong chẩn đoán; càng xa thời điểm khởi phát nhiễm trùng, ái lực với kháng thể càng lớn.

### Chẩn đoán thai nhi nhiễm trùng

Nếu có nhiễm trùng bào thai, thời điểm khởi phát nhiễm trùng càng sớm, khả năng thai bị ảnh hưởng càng cao. Khi đã chẩn đoán xác định nhiễm trùng mẹ bằng xét nghiệm huyết thanh (do thai phụ xuất hiện triệu chứng, hay tiếp xúc với người nhiễm bệnh, hay có dấu hiệu bất thường trên siêu âm), cần nghĩ đến khả năng nhiễm trùng bào thai. Chẩn đoán chính xác nhiễm trùng bào thai chỉ có thể bằng xét nghiệm xâm lấn, thường là lấy mẫu nước ối bằng thủ thuật chọc ối hoặc trong vài trường hợp là từ mẫu máu cuống rốn. Thông thường, phân tích PCR nước ối trong vòng 6 – 8 tuần từ khởi phát nhiễm trùng mẹ sẽ không cho kết quả dương tính. Thêm vào đó, khả năng bài tiết nước tiểu của thai nhi chưa thực sự hoàn thiện cho đến 18 – 20 tuần, vì vậy thực hiện chọc ối trước thời điểm này nhiều khả năng sẽ âm tính do nồng độ virus trong nước ối không cao. Điều này gợi ý nên trì hoãn chọc ối đến sau thời điểm 18 – 20 tuần, lý tưởng nhất là sau khởi phát nhiễm trùng mẹ 8 tuần. Các bằng chứng hồi cứu cho thấy yếu tố nguy cơ lớn nhất gây ra kết quả âm tính giả là thời gian từ khi nhiễm trùng mẹ cho đến chọc ối dưới 8 tuần và thời điểm chọc ối <18 tuần<sup>2</sup>.

Cần đặc biệt lưu ý rằng khi đã chẩn đoán xác định có nhiễm trùng bào thai thì không có nghĩa rằng thai nhi sẽ bị ảnh hưởng. Những thai nhi có nhiễm trùng có thể không biểu hiện bất cứ bất thường cấu trúc nào trên siêu âm hoặc kể cả MRI sau sinh (MRI). Tuy nhiên, cũng hết sức cảnh giác rằng những thai nhi không có bất thường về mặt hình ảnh vẫn có thể có những di chứng về sau, thường rất khó để dự đoán. Vì vậy, cần tính đến việc phải theo dõi lâu dài những trường hợp này.

**Bảng 1** Các dấu hiệu gợi ý nhiễm trùng bào thai trên siêu âm

Bất thường não	Bất thường ngoài não	Bất thường bánh nhau/nước ối
Giãn não thất	Thai nhỏ so với tuổi thai	Bánh nhau dày
Vôi hóa	Ruột tăng âm	Vôi hóa bánh nhau
Màng dính trong não thất	Gan to	Thiếu ối/vô ối
Bất thường tiểu não	Lách to	Đa ối
Thiếu sản thùy nhộng	Vôi hóa gan	
Xuất huyết tiểu não	Tràn dịch ổ bụng	
Vôi hóa	Tràn dịch màng ngoài tim	
Nang	Phù da	
Khối giả nang quanh não thất	Thiếu máu hoặc phù thai	
Bất thường sự phát triển vỏ não	(MCA-PSV > 1.5 MoM) khi không	
Nhấn não	có các kháng thể không đặc hiệu	
Không rãnh não	của thai phụ	
Đa hồi não		
Chè não		
Tật đầu nhỏ		

Những dấu hiệu trên được sắp xếp theo thứ tự tần suất xuất hiện. Khoog phải tất cả các dấu hiệu siêu âm đều xuất hiện ở tất cả các trường hợp nhiễm trùng; có một vài dấu hiệu thường gặp trong một số nhiễm trùng nhất định, phụ thuộc vào mầm bệnh. MCA, động mạch não giữa; MoM, bội số của trung vị; PSV, vận tốc đỉnh tâm thu.

## CYTOMEGALOVIRUS (CMV)

CMV, là một thành viên trong họ herpesvirus gây bệnh ở người, là tác nhân virus thường gặp nhất trong các nguyên nhân gây nhiễm trùng bào thai, với tỉ lệ 0.2–2.2% thai kỳ<sup>3–5</sup>. Đây là nguyên nhân hàng đầu gây mất thính giác thần kinh cảm giác (SNHL) không do yếu tố di truyền và là nguyên nhân chính của thiếu năng thính giác. Có khoảng 10 – 15% trường hợp trẻ sơ sinh nhiễm CMV bẩm sinh có triệu chứng lâm sàng lúc sinh, và khoảng 25% trẻ mắc bệnh có những di chứng về sau.<sup>6,7</sup>

CMV có thể lây nhiễm lần đầu trong thai kỳ (nhiễm trùng tiên phát) hoặc có thể là tái kích hoạt một nhiễm trùng từ trước hoặc tái nhiễm với một chủng virus mới (nhiễm trùng thứ phát). Trong thai kỳ, virus sẽ lây truyền từ mẹ đến thai nhi thông qua bánh nhau. Khả năng lây truyền của nhiễm trùng mẹ tiên phát thường cao hơn so với nhiễm trùng thứ phát<sup>8</sup>. Trẻ sinh ra từ những thai phụ nhiễm CMV tiên phát có nguy cơ nhiễm trùng bào thai trung bình khoảng 30 – 40%<sup>9</sup>, đối với nhiễm trùng thứ phát là 1 – 2%<sup>5</sup>. Nguy cơ nhiễm trùng bào thai thay đổi phụ thuộc vào tuổi thai khởi điểm nhiễm trùng tiên phát, tăng dần từ 30% trong quý 1 đến 47% ở quý III thai kỳ<sup>10,11</sup>. Trong khi nguy cơ lây truyền thường thấp hơn trong thời kỳ đầu của thai kỳ, tỷ lệ những trường hợp nhiễm trùng nặng được chẩn đoán trước sinh lại cao hơn ở quý I so với quý III của thai kỳ<sup>12,13</sup>. Tương tự, với những bằng chứng hiện tại cho thấy di chứng lâu dài chỉ thường gặp ở những trường hợp nhiễm bệnh vào quý I thai kỳ<sup>13,14</sup>.

Hầu hết các thai phụ nhiễm CMV lần đầu tiên trong thai kỳ (nhiễm trùng tiên phát) sẽ không có triệu chứng<sup>15</sup>. Tuy nhiên, thai phụ có thể có một số triệu chứng nhẹ, giống như nhiễm khuẩn tầng bạch cầu đơn nhân, như sốt, khó chịu, đau cơ, viêm hạch cổ, và ít gặp hơn là viêm gan và viêm phổi; mặc dù vậy, ít người bị di chứng về lâu dài. Cũng giống như các loại virus herpes khác, CMV có thể tồn tại suốt đời tại các vị trí cụ thể, chủ yếu ở tuyến nước bọt, và có thể tái hoạt động bất cứ lúc nào, kể cả khi mang thai.

### Chẩn đoán thai phụ nhiễm CMV

#### Khuyến nghị

- Có thể chẩn đoán nhiễm CMV tiên phát trong thai kỳ dựa vào một trong các yếu tố sau: (i) xuất hiện CMV-IgG đặc hiệu khi trước đó huyết thanh âm tính; hoặc (ii) phát hiện kháng thể CMV-IgM và ái lực IgG thấp. **(MỨC KHUYẾN NGHỊ: B)**.
- Không thể loại trừ các trường hợp nhiễm trùng thứ phát bằng các xét nghiệm huyết thanh học. **(MỨC KHUYẾN NGHỊ: C)**.

Sàng lọc trước sinh CMV thường quy không đáp ứng được nhiều tiêu chí của một xét nghiệm sàng lọc có hiệu quả; đồng thời, cho đến nay vẫn chưa có phương thức điều trị hiệu quả trong thai kỳ, vì vậy mà nhiều quốc gia không thực hiện sàng lọc thường quy<sup>16,17</sup>. Vì vậy, xét nghiệm huyết thanh CMV chỉ được chỉ định cho những thai phụ có những triệu chứng giống cúm hoặc sốt hạch (có xét nghiệm âm tính với Epstein-Barr virus) hoặc triệu chứng của viêm gan (xét nghiệm viêm gan A, B, C âm tính), hoặc những trường hợp phát hiện các dấu hiệu gợi ý nhiễm CMV trên siêu âm, như giãn não thất, tật đầu nhỏ, vôi hóa, mảng dính trong não thất, xuất huyết nội sọ, các nang quanh não thất, thiếu sản tiểu não, bất thường vỏ não, ruột tăng sáng, thai chậm tăng trưởng (FGR), tràn dịch màng ngoài tim, tràn dịch màng bụng hoặc phù thai<sup>18,19</sup>. Tần suất các bất thường thai trên siêu âm ở những trường hợp nhiễm CMV bẩm sinh được thể hiện ở bảng S1<sup>18</sup>.

Đối với các virus khác, như Rubella, sự hiện diện của IgM là một dấu hiệu để chẩn đoán đang nhiễm trùng, nhưng lại không đúng đối với CMV<sup>20</sup>. Có rất nhiều lý do như sau: IgM có thể tồn tại nhiều tháng sau nhiễm trùng CMV tiên phát; IgM có thể phát hiện trong các trường hợp nhiễm trùng thứ phát; có thể xuất hiện phản ứng chéo IgM do nhiễm virus khác, ví dụ Epstein-Barr virus; IgM có thể hiện diện do sự kích thích đa dòng không đặc hiệu của hệ miễn dịch. Vì vậy, cần phải làm CMV-IgG đặc hiệu song song với IgM và ái lực IgG khi kết quả huyết thanh dương tính, để chỉ ra thời điểm nhiễm trùng (ví dụ, trước hoặc trong thai kỳ). Thông thường, chỉ số ái lực thấp (<30%) là một gợi ý có giá trị cho nhiễm trùng tiên phát tiến triển, trong khi chỉ số ái lực cao (>60%) là một gợi ý có giá trị cho nhiễm trùng thứ phát hoặc nhiễm trùng trước đây (trên 3 tháng)<sup>21</sup>. Chẩn đoán nhiễm trùng thứ phát có thể sẽ rất khó khăn. Không thể chẩn đoán nhiễm trùng thứ phát chỉ dựa vào sự gia tăng của nồng độ IgG, vì có thể là sự kích thích đa dòng không đặc hiệu của hệ miễn dịch. Vì vậy trong thực hành, chỉ có thể chẩn đoán nhiễm CMV thứ phát và sự lây truyền cho thai bằng phân tích CMV-PCR dịch ối

### Chẩn đoán thai nhi nhiễm CMV

#### Khuyến nghị

- Chẩn đoán nhiễm trùng bào thai dựa vào sự hiện diện của CMV-DNA trong phân tích PCR dịch ối. Chọc ối có thể trì hoãn đến 8 tuần sau thời điểm được cho là khởi phát nhiễm trùng của thai phụ và sau 20 tuần thai kỳ. **(MỨC KHUYẾN NGHỊ: B)**.
- Yếu tố nguy cơ nhất dẫn đến kết quả dương giả là khi thực hiện chọc ối trong khoảng thời gian dưới 8 tuần kể từ khi nhiễm trùng mẹ và tuổi thai < 18 tuần. **(MỨC KHUYẾN NGHỊ: C)**.

Chẩn đoán nhiễm trùng bào thai dựa vào sự hiện diện của virus hoặc DNA virus trong nước ối bằng thủ thuật chọc ối và phân tích PCR. Thời điểm thực hiện chọc ối rất quan trọng; sự hiện diện của virus trong dịch ối thường phụ thuộc vào thời điểm mà virus có thể đi qua được nhau thai và sự bài tiết virus trong nước tiểu thai nhi. Vì vậy, thủ thuật này nên được thực hiện sớm nhất là 8 tuần sau khởi điểm nhiễm trùng mẹ và sau 20 tuần thai kỳ<sup>2,14,22,23</sup>, khi mà sự bài tiết nước tiểu của thai nhi đã hoàn chỉnh. Những số liệu hồi cứu cho thấy rằng độ nhạy của PCR dịch ối giữa thời điểm 17 tuần và 20 tuần là tương đương nhau, cho thấy rằng khoảng thời gian tối thiểu 8 tuần giữa khởi điểm nhiễm trùng mẹ và chọc ối. Có hai yếu tố nguy cơ quan trọng nhất dẫn đến kết quả âm tính giả là thời điểm chọc ối dưới 8 tuần và trước 18 tuần thai kỳ<sup>2</sup>.

### Những dấu hiệu tiên lượng trước sinh của nhiễm trùng CMV bẩm sinh

Dấu hiệu lâm sàng nhiễm CMV bẩm sinh lúc sinh bao gồm: thai nhỏ hơn tuổi thai, đầu nhỏ, vàng da, chấm xuất huyết, phát ban dạng “bánh muffin việt quất”, gợi ý hiện tượng tạo máu ngoại tủy và gan lách to. Sau khi chẩn đoán xác định nhiễm CMV bẩm sinh, mục tiêu quan trọng tiếp theo là dự báo nguy cơ xuất hiện triệu chứng nhiễm trùng sơ sinh. Trong y văn, việc tiên lượng kết cục thai kỳ từ giai đoạn trước sinh thường bị quá mức. Điều này là do việc định nghĩa “kết cục thai kỳ xấu” thường chỉ bao gồm những trường hợp bỏ thai, có khám nghiệm tử thi sau sinh cho thấy có những dấu hiệu của nhiễm CMV, và những trường hợp trẻ sơ sinh có triệu chứng. Tuy nhiên, những dấu hiệu của nhiễm CMV bẩm sinh được xác định trong khám nghiệm tử thi, như chất vùi CMV trong thận và nốt vôi hóa quanh não thất đơn thuần, thường không làm tăng nguy cơ xuất hiện triệu chứng sau sinh. Vì vậy, việc dự báo kết cục thai kỳ xấu như trong y văn chỉ nên được xem là một mức độ cảnh báo. Cần lưu ý rằng, những điểm cần tiên lượng bao gồm: có triệu chứng sau sinh hoặc có bất thường não trên MRI hay không. Một điểm quan trọng khác cần lưu ý là tình trạng mất thính giác thần kinh cảm giác khởi phát muộn hoặc rối loạn phát triển tâm thần chỉ xuất hiện về sau, vì vậy cần phải có sự theo dõi nhi khoa và thính lực của tất cả những trẻ nhiễm virus bẩm sinh.

Tiên lượng trước sinh một cách chính xác về kết cục thai kỳ xấu ở những trường hợp nhiễm trùng bào thai thực sự là một thách thức rất lớn. Việc dự báo thường dựa vào ba yếu tố sau:

- (i) Thời điểm nhiễm trùng;
- (ii) Sự hiện diện và loại bất thường thai nhi; và
- (iii) Các thông số xét nghiệm.

#### (i) Tuổi thai khởi phát nhiễm trùng mẹ

##### Khuyến nghị

- Cần tư vấn cho thai phụ về khả năng lây truyền từ mẹ sang con của nhiễm trùng tiên phát vào khoảng 30-40%. Tỷ lệ này tăng dần theo tuổi thai, từ 0-10%

vào thời điểm trước thụ thai, 25 – 45% tại thời điểm thụ thai và quý I, 45% tại thời điểm quý II và 47 – 78% tại thời điểm quý III. (MỨC KHUYẾN NGHỊ: C).

- Thai phụ nên được tư vấn rằng, dựa vào những dữ liệu giới hạn hiện có, khả năng dự báo biểu hiện các triệu chứng nặng sau sinh đối với trường hợp nhiễm trùng bào thai do nhiễm trùng mẹ tiên phát tại thời điểm thụ thai vào khoảng 70%, tại thời điểm quý I là 20%, thời điểm quý II là 5% và thời điểm trước thụ thai hoặc quý III thì rất hiếm. (MỨC KHUYẾN NGHỊ: C).

Cũng như các loại nhiễm trùng virus khác, nguy cơ lây truyền từ mẹ sang con đối với CMV tăng dần theo tuổi thai. Mối liên quan giữa thời điểm nhiễm trùng và mức độ nặng của kết cục thai nhi/sơ sinh chưa rõ ràng.

Mặc dù Stagno *et al.*<sup>12</sup> năm 1986 không tìm thấy sự khác biệt về tỉ lệ lây truyền từ mẹ sang con theo tuổi thai, rất nhiều nghiên cứu hiện tại cho thấy tỷ lệ lây truyền này tăng dần theo tuổi thai khởi phát nhiễm trùng mẹ. Ví dụ, Gindes *et al.*<sup>24</sup> cho thấy khoảng 75% trường hợp có lây truyền từ mẹ sang con nếu thai phụ có nhiễm trùng tiên phát sau 25 tuần. Bodéus *et al.*<sup>25</sup> theo dõi 123 thai phụ nhiễm CMV tiên phát trong thai kỳ. Tỷ lệ lây truyền trung bình là 57.5% và có sự khác biệt ý nghĩa về mặt thống kê giữa tỷ lệ lây truyền từ mẹ sang con giữa những thai phụ nhiễm virus ở quý I và quý III (36% và 77.6%;  $P < 0.001$ ); nguy cơ lây truyền khi có phản ứng huyết thanh diễn ra trong quý II là 44.9%. Một nghiên cứu khác<sup>26</sup> đánh giá nguy cơ lây truyền từ mẹ sang con sau một nhiễm trùng mẹ tiên phát tại thời điểm trước thụ thai (từ 8 đến 2 tuần trước khi bắt đầu của chu kỳ kinh cuối cùng), quanh thụ thai (giữa 1 tuần trước và 5 tuần sau kinh cuối cùng) và các thời điểm muộn hơn trong thai kỳ (từ 6 đến 20 tuần thai kỳ, và từ 20 đến 38 tuần thai kỳ). Kết quả cho thấy không có trường hợp nhiễm trùng bào thai nào trong nhóm trước thụ thai, trong khi nhiễm trùng bào thai xảy ra ở 45% trường hợp trong nhóm quanh thụ thai. Khi nhiễm trùng tiên phát xảy ra từ 6 tuần đến 20 tuần thai kỳ, tỷ lệ lây truyền là 30%, trong khi xảy ra từ 20 đến 38 tuần thai kỳ, con số này là 58%. Revello và Gerna<sup>22</sup> cho thấy có 9% trường hợp sơ sinh có mẹ nhiễm CMV trong giai đoạn trước thụ thai, nhưng không có trường hợp xuất hiện triệu chứng sau sinh, trong khi 31% trường hợp sơ sinh có những biến chứng của virus khi mẹ nhiễm CMV tại thời điểm quanh thụ thai. Trong một nghiên cứu khác, Revello *et al.*<sup>27</sup> cho rằng, nếu mẹ nhiễm CMV tại thời điểm trước thụ thai (2 – 18 tuần trước ngày sinh dự kiến), 8% trẻ sơ sinh nhiễm CMV bẩm sinh, nhưng không có trường hợp nào có dấu hiệu lâm sàng. Gần đây, Hadar *et al.*<sup>28</sup> khảo sát những trường hợp mẹ nhiễm CMV quanh thời điểm thụ thai cho thấy tỷ lệ lây truyền từ mẹ sang con là 25%.

Mối liên quan giữa tuổi thai khởi phát nhiễm CMV tiên phát của thai phụ và kết cục sơ sinh không thực sự rõ ràng; chủ yếu là do không có một chương trình sàng lọc huyết thanh trước sinh một cách hệ thống, và 90% trường hợp nhiễm trùng tiên phát nhưng không có triệu chứng, thời điểm khởi phát nhiễm trùng mẹ thường không được ghi nhận chính xác. Hơn nữa, càng nhiều bằng chứng hiện nay cho thấy, cũng như các nhiễm trùng virus khác trong thai kỳ, nhiễm trùng càng sớm trong thai kỳ thì nguy cơ càng cao xuất hiện biến chứng nặng cho thai/trẻ sơ sinh, trong khi nhiễm trùng mẹ trước thụ thai lại thường có rất ít nguy cơ. Pass *et al.*<sup>13</sup> đã xác định những trẻ sơ sinh nhiễm CMV bẩm sinh, sau đó xét nghiệm hồi cứu huyết thanh mẹ được lấy trong thai kỳ. Họ đã xét nghiệm nồng độ kháng thể IgG và IgM và sử dụng kết quả đó để phân loại nhiễm trùng tiên phát thành nhóm: quý I (<13 tuần) hoặc muộn hơn. Kết quả cho thấy rằng mất thính lực thần kinh giác quan xảy ra ở 24% trường hợp trong nhóm quý I, so với chỉ 2.5% trong nhóm muộn hơn (relative risk (RR), 9.6). Kết quả còn cho thấy các rối loạn hệ thần kinh (mất thính lực thần kinh giác quan, rối loạn tâm thần, co giật, bại não hay viêm màng mạch võng mạc) ở 32% trường hợp trong nhóm quý I so với 15% trong nhóm muộn hơn (RR, 2.2). Không có trường hợp nào trong nhóm nhiễm trùng muộn có nhiều hơn hai triệu chứng tổn thương thần kinh, trong khi 12% trường hợp ở nhóm quý I lại xuất hiện nhiều hơn 2 triệu chứng tổn thương thần kinh ( $P = 0.04$ ). Liesnard *et al.*<sup>14</sup> cũng có những kết quả tương tự. Họ xác định nhiễm trùng bào thai dựa vào phân tích nước ối hoặc xét nghiệm máu thai nhi trong 55 trường hợp nhiễm CMV bẩm sinh từ 237 thai phụ được đánh giá trước sinh, và cho kết quả là có 26% trường hợp thai nhiễm bệnh trước 20 tuần có những bệnh lý nặng so với chỉ 6% thai nhi nhiễm sau 20 tuần. Nghiên cứu trên 350 thai phụ nhiễm CMV có phản ứng huyết thanh cho thấy nhiễm trùng từ quý I có liên quan đến các biến chứng nặng<sup>29,30</sup>.

## (ii) Bất thường thai

### Khuyến nghị

- Cần tư vấn cho thai phụ rằng nếu hình ảnh não thai nhi bình thường trên siêu âm và MRI thì nguy cơ xuất hiện các tổn thương cho trẻ là rất thấp. Tuy nhiên, điều này không phải là yếu tố để tiên lượng tình trạng mất thính lực. (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: C**).
- Cần tư vấn cho thai phụ nên được biết rằng bất thường trên siêu âm có thể xuất hiện sau 12 tuần kể từ thời điểm khởi phát nhiễm trùng mẹ; vì vậy, cần thiết phải làm siêu âm chuyên sâu (mỗi 2 - 4 tuần) trong phần còn lại của thai kỳ (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: C**).

Trong điều kiện không có chương trình sàng lọc trước sinh CMV thường quy, hoàn cảnh thường gặp nhất trong chẩn đoán CMV trước sinh là phát hiện những bất thường thai trên siêu âm gợi ý đến nhiễm CMV bẩm sinh. Từ đó, bắt đầu xét nghiệm huyết thanh của mẹ và/hoặc chọc ối làm PCR. Kết quả của việc tiếp cận thiếu tính hệ thống này, làm

cho việc mô tả các bất thường nặng trên siêu âm nhiều hơn những dấu hiệu nhẹ. Hơn nữa, một nghiên cứu hồi cứu trên những thai phụ nhiễm trùng tiên phát cho thấy, khi đã chẩn đoán xác định nhiễm trùng bào thai bằng PCR cho thấy có CMV trong nước ối, siêu âm có độ nhạy cao hơn trong việc phát hiện các dấu hiệu nghi ngờ nhiễm trùng bào thai<sup>18</sup>.

Những dấu hiệu trên siêu âm có thể được phân loại thành bất thường não<sup>31</sup> (Hình 1), bất thường ngoài não (Hình 2) và bất thường nước ối/bánh nhau (Hình 3).

Cần đặc biệt lưu ý về khoảng thời gian từ khi nhiễm trùng mẹ cho đến nhiễm trùng bào thai, và từ khi nhiễm trùng bào thai cho đến khi xuất hiện các bất thường có thể thấy trên siêu âm.

Bánh nhau đóng vai trò như một bể chứa và cũng là rào cản ngăn chặn nhiễm trùng, điều này giải thích tại sao không phải tất cả những trường hợp nhiễm trùng mẹ tiên phát đều dẫn đến nhiễm trùng bào thai. Một vài nghiên cứu đã cho thấy hình ảnh bánh nhau dày, mật độ không đồng nhất và vôi hoá là những dấu hiệu nghĩ đến viêm bánh nhau, trước khi xuất hiện nhiễm trùng bào thai.<sup>32</sup> Khoảng thời gian từ nhiễm trùng mẹ tiên phát đến sự xuất hiện các bất thường thai trên siêu âm có biên độ dao động rất lớn trong những trường hợp đã được báo cáo trong y văn. Trong số 189 trường hợp nhiễm trùng tiên phát đã biết rõ kết cục thai kỳ, khoảng thời gian này rơi vào khoảng 12 tuần (sau nhiễm trùng mẹ tại thời điểm 14 tuần thai)<sup>23</sup>. Tuy nhiên, có nhiều báo cáo cho thấy khoảng thời gian này dài hơn như vậy; Nigro *et al.*<sup>33</sup> mô tả một trường hợp có nhiễm trùng mẹ tiên phát khởi điểm vào lúc 6 tuần, nhưng bất thường trên siêu âm (xuất huyết trong não thất) chỉ xuất hiện tại thời điểm 20 tuần. Một trường hợp nhiễm trùng khác xảy ra lúc 6 tuần thai ở một thai phụ nhiễm HIV, nhưng phải đến 36 tuần thai mới phát hiện được bất thường trên siêu âm. Vì vậy, trong thực hành lâm sàng cần chú ý rằng, cho dù nhiễm trùng bào thai khởi phát từ sớm, cần chỉ định theo dõi thai kỳ bằng siêu âm chi tiết liên tục cho đến khi kết thúc thai kỳ<sup>34</sup>.

Dấu hiệu siêu âm chính để tiên lượng nhiễm CMV bào thai có triệu chứng là các bất thường não thai nhi. Trong một nghiên cứu hồi cứu, Farkas *et al.*<sup>35</sup> cho thấy nếu hình ảnh não thai nhi bình thường trên siêu âm thì khả năng sự phát triển tâm thần kinh trong giai đoạn sớm của trẻ bình thường là rất cao<sup>35</sup>. Với những kết quả như vậy, cần thiết chỉ định MRI để có những khảo sát chi tiết hơn về não thai nhi. MRI sử dụng cả hai chuỗi T1 và T2 có thể rất hữu ích trong việc xác định thời điểm và kết cục nhiễm trùng bào thai.

Siêu âm và MRI được xem là phương thức đánh giá hình ảnh kết hợp trong khảo sát não thai nhi<sup>36</sup>; khi thực hiện cả hai đối với một trường hợp thai nhi nhiễm CMV tại thời điểm quý III, độ nhạy của phương thức kết hợp này là 95% trong việc xác định các tổn thương não có liên quan. Khi cả siêu âm và MRI não thai nhi đều bình thường, kết cục sơ sinh thường rất tốt, điều này có lẽ cũng tương tự đối với những trường hợp có siêu âm bình thường và chỉ có những dấu hiệu khó nhận thấy trên MRI mà siêu âm không phát hiện ra<sup>37</sup>. Cannie *et al.*<sup>38</sup> gần đây cho thấy những dấu hiệu này trên MRI trước sinh thường liên quan đến kết cục thai kỳ khá tốt;

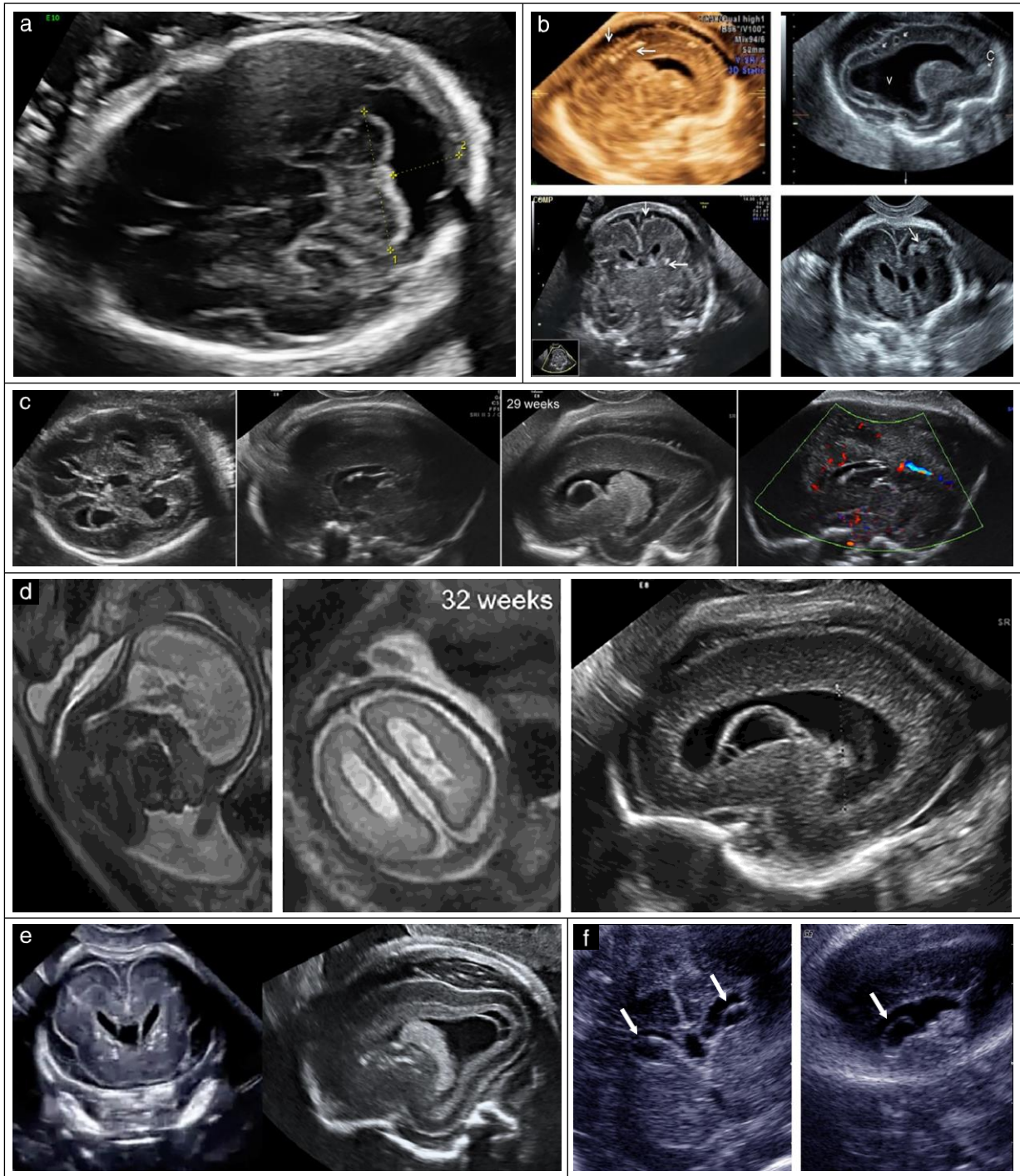
MRI có giá trị tiên đoán âm rất cao đối với mất thính lực thần kinh giác quan và tổn thương thần kinh, giá trị này tương đương nhau giữa thời điểm 27 tuần và 33 tuần.

Giá trị tiên đoán kết hợp giữa siêu âm và MRI sau 30 tuần thai kỳ cho những trường hợp sơ sinh không có triệu chứng (đối với thai nhi đã được xác định nhiễm CMV bằng chọc ối) là 95%<sup>37</sup>. Kết quả xét nghiệm thai nhi có thể khoả lấp 5% còn lại. Cần lưu ý rằng, đây không phải là một dấu chỉ điểm cho tiên lượng mất thính lực

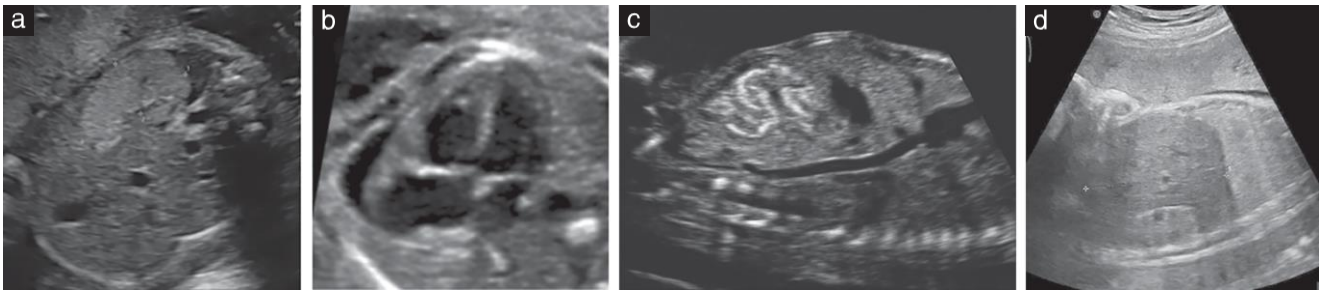
ví dụ, kết quả siêu âm và MRI thai bình thường không thể loại trừ nguy cơ mất thính lực thần kinh giác quan ở những thai nhi này

*Các thông số xét nghiệm  
Khuyến nghị*

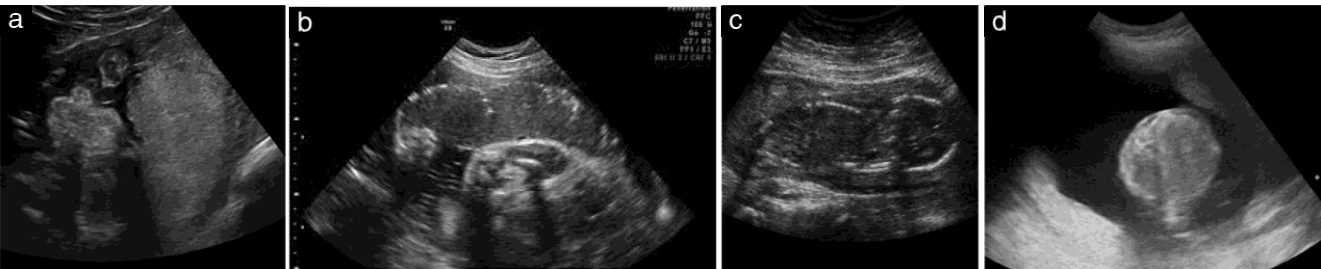
- Mặc dù tải lượng virus trung bình ở nhóm thai nhi có triệu chứng cao hơn nhóm không có triệu chứng,



**Figure 1** Các dấu hiệu não bộ đặc trưng của nhiễm CMV trên siêu âm và MRI bao gồm: giãn hố sau (a), vôi hóa nội sọ (b), giãn não thất, nang tế bào mầm, bất sản thể chai và các mảng dính trong não thất (c,d), các biến đổi dạng nang quanh não thất (c,f), nhãn não (d), các nốt vôi hóa trong não và nang quanh não thất (e) và nang dưới màng cứng (f).



**Figure 2** Những dấu hiệu ngoài não đặc trưng trên siêu âm của nhiễm CMV bẩm sinh bao gồm: lách to (a), tim phì đại và tràn dịch màng ngoài tim (b), ruột tăng âm (c) và gan to (d).



**Figure 3** Những dấu hiệu bánh nhau/nước ối đặc trưng trên siêu âm của nhiễm CMV bẩm sinh bao gồm: bánh nhau dày (a), vôi hóa bánh nhau (b), thiếu ối (c) và đa ối (d).

sự chồng lấp giữa hai nhóm, sự phụ thuộc vào các yếu tố về kỹ thuật và thời gian, làm giảm giá trị tiên đoán (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: B**).

Mặc dù các dấu chỉ điểm trong máu thai như số lượng tiểu cầu, beta-2 microglobulin và CMV IgM có liên quan đến tiên lượng, nhưng sự đóng góp của những giá trị này trong việc xây dựng hệ thống tiên lượng tổng hợp cho những thai phụ này vẫn chưa rõ. (**ĐIỂM THỰC HÀNH TỐT**).

Nhiều nghiên cứu<sup>39-41</sup> đã khảo sát mối liên quan giữa tải lượng virus trong dịch ối và khả năng thai nhi xuất hiện triệu chứng. Tất cả các nghiên cứu này đều cho thấy tải lượng virus trung bình trong dịch ối ở nhóm thai nhi có triệu chứng cao hơn nhóm không có triệu chứng; tuy nhiên, chỉ có một nghiên cứu cho thấy sự khác biệt có nghĩa thống kê<sup>39</sup>. Hơn nữa, nhiều thai nhi có tải lượng virus trong dịch ối cao nhưng lại không có triệu chứng sau sinh, trong khi có những trường hợp có tải lượng virus thấp nhưng lại có những bất thường nặng trên siêu âm<sup>40</sup>. Một số khác biệt giữa các nghiên cứu trên có thể là do sự khác nhau về phương pháp nghiên cứu hoặc khoảng thời gian từ lúc có phản ứng huyết thanh đến thời điểm chọc ối, vì một số bằng chứng cho thấy rằng tải lượng virus trong dịch ối thay đổi theo thời gian sau khi có phản ứng huyết thanh<sup>39,41</sup>.

Nghiên cứu về kiểu gen của CMV cho thấy không có mối liên quan chặt chẽ với kết cục thai kỳ<sup>40,42,43</sup>. Mẫu máu thai nhi cũng đã được nghiên cứu, hướng đến cả những dấu chỉ điểm đặc hiệu của virus cũng như các thông số không đặc hiệu trong xét nghiệm máu để làm các dấu hiệu tiên lượng. Kết quả cho thấy tải lượng virus trung bình trong máu ở nhóm sơ sinh có triệu chứng cao

hơn nhóm không có triệu chứng ( $P 0.02$ ), và sự khác biệt này còn rõ ràng hơn khi chỉ tập trung vào nhóm sơ sinh có triệu chứng nhiễm CMV nặng<sup>44</sup>. Tuy nhiên, có sự chồng lấp rất lớn về tải lượng virus giữa nhóm sơ sinh không triệu chứng và nhóm sơ sinh có triệu chứng, vì vậy việc thiết lập một ngưỡng giá trị để phân biệt là không khả thi<sup>45</sup>. Revello *et al.*<sup>46</sup> cho thấy lượng kháng nguyên, virus và tải lượng DNA trong máu ở nhóm sơ sinh có bất thường siêu âm tiền sản cao hơn nhóm sơ sinh không có bất thường siêu âm, nhưng chỉ có yếu tố kháng nguyên trong máu là có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Nhiều tác giả đã giới thiệu những thông số huyết động không đặc hiệu, như giảm tiểu cầu (số lượng tiểu cầu  $< 100\ 000/\text{mm}^3$ ), nồng độ alanine aminotransferase ( $> 80\ \text{IU}/\text{mL}$ ) và nồng độ bilirubin trực tiếp ( $> 4\ \text{mg}/\text{dL}$ ), là những yếu tố tiên lượng tiềm năng. Rivera *et al.*<sup>47</sup> cho thấy tất cả những thông số trên đều có liên quan đến việc xuất hiện triệu chứng sau sinh, với OR lần lượt là 2.4, 7.1 và 2.8. Một nghiên cứu khác tập trung vào tầm quan trọng của giảm tiểu cầu, cho thấy rằng trong số trẻ sơ sinh nhiễm CMV có triệu chứng với CT scan não bình thường, có 56% trường hợp có giảm tiểu cầu, so với 86% trường hợp có bất thường não trên CT scan<sup>48</sup>. Vì vậy, việc đếm số lượng tiểu cầu trong mẫu máu thai nhi được xem là một yếu tố tiên lượng độc lập đối với kết cục sơ sinh và trong một số trường hợp nhất định có thể được dùng để đánh giá nguy cơ chết thai (khoảng 1 – 2%<sup>49</sup>) liên quan đến máu thai. Tuy nhiên, nhận định này vẫn đang được bàn luận giữa các nhà lâm sàng, nhiều người cho rằng tỉ lệ mất thai từ 1 – 2% không thể chỉ để lấy máu thai nhi để đếm số lượng tiểu cầu, trong khi thông tin này chưa đủ giá trị để có thể làm nền tảng cho các quyết định lâm sàng.

Nhìn chung, lấy máu thai nhi được cho là có giá trị nhất đối với nhóm tiên lượng “trung bình”, ví dụ những thai nhi không có bất thường não trên siêu âm, hoặc những thai phụ yêu cầu biết thêm nhiều thông tin hơn về tiên lượng để họ có thể đưa ra được lựa chọn tốt nhất. Tại thời điểm chẩn đoán nhiễm CMV bào thai, giá trị tiên đoán âm của những dấu hiệu trên siêu âm đối với nhiễm trùng có triệu chứng xuất hiện sau sinh hoặc kết thúc thai kỳ vào khoảng 93%<sup>50</sup>. Giá trị tiên đoán âm tính kết hợp giữa siêu âm + tải lượng virus trong dịch ối và siêu âm + thông số máu thai nhi lần lượt là 95% và 100%. Trường hợp thai không có dấu hiệu nặng trên siêu âm, tỉ lệ tiên đoán dương tính của siêu âm đơn thuần, kết hợp với tải lượng virus trong dịch ối hoặc thông số máu thai nhi lần lượt là 60%, 78% và 79%<sup>50</sup>. Điều này đặt ra câu hỏi giá trị của các dấu hiệu trong máu thai nhi thông qua lấy máu cuống rốn so với các thông số trong dịch ối thu được bằng chọc ối tại thời điểm chẩn đoán<sup>50</sup>.

### Tổng quan về phân loại tiên lượng và thách thức

Tổng thể, có thể phân loại thai nhi nhiễm CMV thành ba nhóm<sup>51</sup>: (i) thai không có triệu chứng;

(ii) Thai có triệu chứng nhẹ và vừa; và (iii) thai có triệu chứng nặng.

- (i) Thai không có triệu chứng được định nghĩa là những trường hợp không có bất thường trên siêu âm, MRI não thai nhi bình thường và các thông số sinh học bình thường, đặc biệt là số lượng tiểu cầu. Tiên lượng thường tốt, tuy nhiên vẫn có sự gia tăng nguy cơ mất thính lực thần kinh giác quan.
- (ii) Thai có triệu chứng nhẹ hoặc trung bình được xác định là những trường hợp chỉ có những bất thường về các thông số sinh học (thông qua lấy máu thai nhi) đơn thuần, hình ảnh siêu âm có thể bình thường hoặc chỉ có những bất thường đơn thuần, ví dụ ruột tăng âm, giãn não thất nhẹ hoặc vô hóa đơn thuần. Trong nhóm này, tiên lượng dè dặt và cần phải theo dõi thêm (với siêu âm và MRI, nếu có thể) để có thể định hướng được tiên lượng. Các lựa chọn điều trị, ví dụ như liệu pháp kháng virus, đang được đánh giá, tuy nhiên việc sử dụng chỉ đang giới hạn trong nghiên cứu. Có thể trao đổi với thai phụ về lựa chọn chấm dứt thai kỳ.
- (iii) Thai có triệu chứng nặng là những trường hợp có hình ảnh siêu âm não bất thường nặng (ví dụ như đầu nhỏ, giãn não thất, bất thường chất trắng, xuất huyết nội sọ, chậm phát triển vỏ não) liên quan đến giảm tiểu cầu. Tiên lượng của nhóm này rất xấu, nên tư vấn chấm dứt thai kỳ.

Tiên lượng nhiễm CMV bào thai một cách chính xác thực sự là một thách thức lớn. Vì vậy, cần có thêm những xét nghiệm mới và có giá trị tiên lượng tốt hơn đối với nhiễm CMV bào thai. Một nghiên cứu gần đây<sup>52</sup> đã thực hiện phân tích các chuỗi acid amin có trong dịch ối ở 13 trẻ sơ sinh nhiễm CMV bào thai có triệu chứng và 13 trẻ sơ sinh nhiễm CMV bào thai không triệu chứng

cho thấy có một nhóm gồm 34 peptides có độ nhạy là 89%, độ đặc hiệu là 75% và diện tích dưới đường cong ROC là 0.9 để có thể phân biệt 9 trường hợp triệu chứng nặng với 12 trường hợp không có triệu chứng. Phân tích này có thể sẽ là một yếu tố tiên lượng hữu dụng trong tương lai<sup>52</sup>.

### Xử trí nhiễm CMV bào thai

#### Kiến nghị

- Vì chưa đủ bằng chứng từ các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng, valaciclovir nồng độ cao cho những trường hợp nhiễm CMV bào thai chỉ nên được sử dụng trong nghiên cứu (**ĐIỂM THỰC HÀNH TỐT**).
- Dựa vào kết quả của một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng, sử dụng hyperimmune globulin CMV đặc hiệu (HIG) đối với nhiễm trùng CMV bào thai không được khuyến cáo trong thực hành lâm sàng, chỉ nên sử dụng trong nghiên cứu (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: B**).

Chiến lược xử trí nhiễm CMV bào thai được thể hiện ở Figure 4<sup>59</sup>. Chẩn đoán nhiễm CMV trước sinh thực sự là một thách thức lớn, trong khi đó các lựa chọn về dự phòng và điều trị còn nhiều hạn chế. Nhìn chung, các lựa chọn này bao gồm theo dõi sát hoặc chấm dứt thai kỳ. Gần đây, các liệu pháp y học nhằm mục đích giảm nguy cơ lây truyền từ mẹ sang con và giảm mức độ nặng của nhiễm trùng sơ sinh, đang được nghiên cứu, bao gồm các thuốc kháng virus và CMV HIG<sup>52-55</sup>.

Hai nghiên cứu gần đây cho kết quả đầy hứa hẹn về việc sử dụng valaciclovir trên những thai phụ có nhiễm CMV bào thai, tuy nhiên cần có thêm bằng chứng từ các thực nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng về việc các thuốc kháng virus có nên được sử dụng một cách thường quy để giảm nguy cơ nhiễm CMV bào thai có triệu chứng hay không<sup>53,54</sup>. Valaciclovir nồng độ cao đã được sử dụng trong trung bình 89 ngày đối với những thai phụ có nhiễm CMV bào thai có triệu chứng trung bình, bao gồm không có các dấu hiệu nặng trên siêu âm (các bất thường ngoài não và/hoặc các bất thường não trên siêu âm (Bảng S2)<sup>54</sup>). Sử dụng Valaciclovir làm tăng tỷ lệ trẻ sơ sinh không có triệu chứng một cách đáng kể (82%) so với nhóm đối chứng (43%). Nghiên cứu này đã củng cố thêm bằng chứng về sự an toàn khi sử dụng valaciclovir trong thai kỳ: lâm sàng và cận lâm sàng của thai phụ đáng ứng rất tốt với liều lượng nồng độ cao, và không thấy các ảnh hưởng nặng lên trẻ sơ sinh. Nigro et al.<sup>55</sup> đã công bố rằng liệu pháp CMV HIG có thể làm giảm nguy cơ nhiễm trùng CMV bào thai, đặc biệt là nhiễm trùng có triệu chứng. Gần đây, một nghiên cứu quan sát đã cho thấy rằng, trong trường hợp nhiễm CMV tiên phát trong giai đoạn quý I của thai kỳ, nếu dùng HIG với liều lượng 200 IU/kg mỗi 2 tuần có thể ngăn ngừa lây truyền từ mẹ sang con cho đến 20 tuần<sup>56</sup>. Tuy nhiên, tác dụng của HIG đã không có hiệu lực trong một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng – mù đôi pha II,



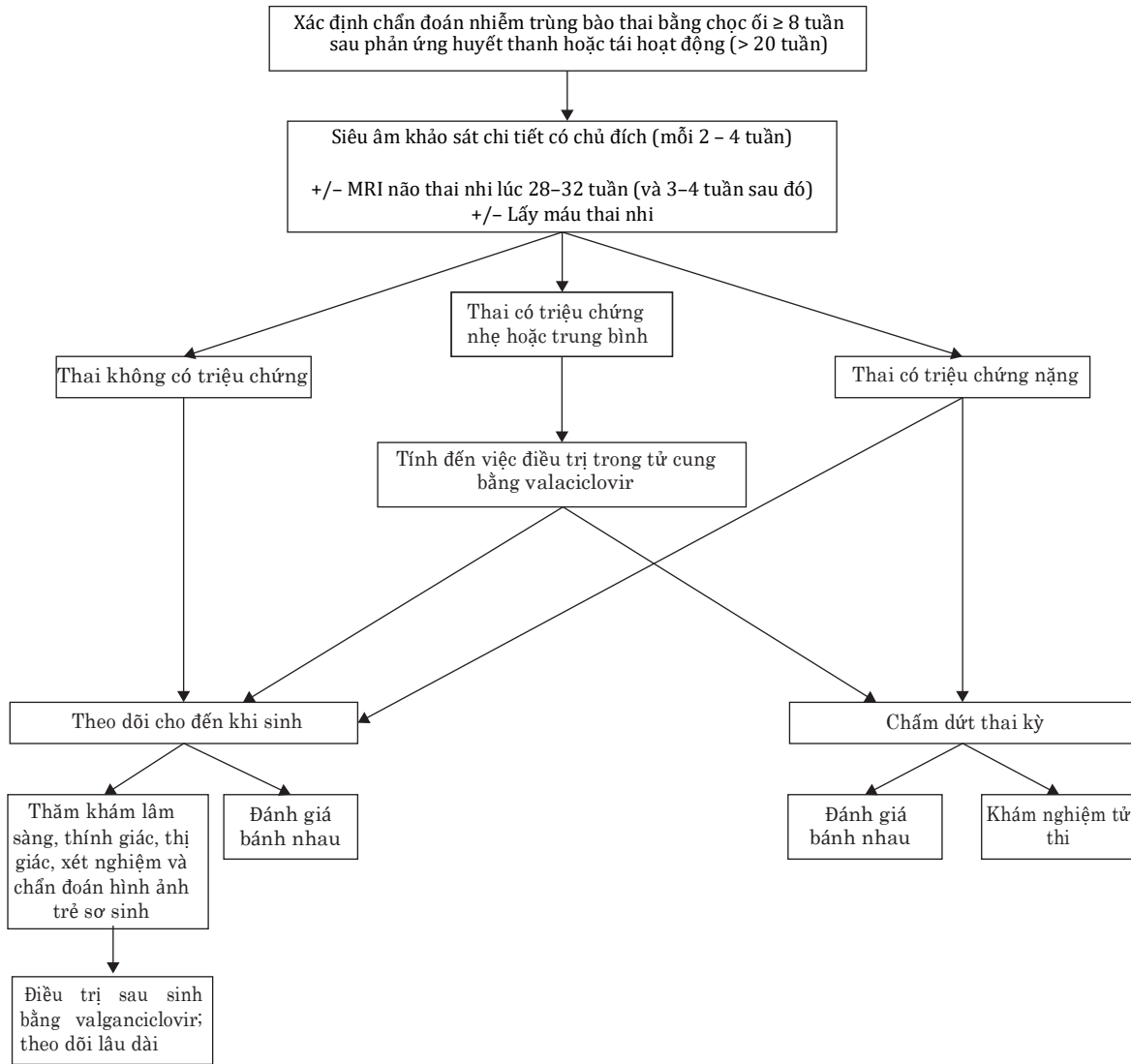


Figure 4 Phác đồ xử trí nhiễm CMV bẩm sinh (dựa vào Benoist *et al.*<sup>59</sup>). +/-, có hoặc không.

<sup>57</sup>, cho thấy không có cải thiện đáng kể nguy cơ lây truyền, nồng độ của kháng thể kháng virus đặc biệt, đáp ứng miễn dịch trung gian tế bào T, DNA virus trong máu và kết cục thai kỳ lúc sinh. Với những kết quả trái ngược như vậy, việc sử dụng HIG để điều trị thường quy những trường hợp nhiễm CMV bào thai tiên phát vẫn chưa được khuyến cáo. Một thử nghiệm đánh giá HIG trong thai kỳ được dự đoán sẽ hoàn thành vào năm 2018<sup>58</sup>, nhưng cuối cùng phải dừng lại trước khi hoàn thành vì cho thấy không có hiệu quả.

Hiện nay, vaccine cho CMV vẫn chưa được cấp phép. Một chiến lược khác nhằm làm giảm nguy cơ nhiễm trùng đó là thay đổi hành vi, với mục đích làm giảm tối đa sự tiếp xúc trực tiếp với nước bọt hoặc nước tiểu (những dịch cơ thể có thể chứa CMV) của những trẻ em nhiễm CMV. Phương thức vệ sinh đơn giản này có thể làm giảm nguy cơ nhiễm CMV, bao gồm tránh dùng chung vật dụng trong nhà, ăn uống chung với trẻ nhỏ, không hôn lên môi trẻ nhỏ và rửa tay sau khi tiếp xúc với nước bọt/nước tiểu.

Nhiễm CMV bào thai nên được chẩn đoán lại sau

sinh, cho dù đã chẩn đoán nhiễm CMV trước đó trong thai kỳ bằng thủ thuật xâm lấn. Nên lấy mẫu nước tiểu và phết nước bọt để làm CMV-PCR sớm nhất ngay sau sinh và cần chú ý lấy mẫu trong vòng 3 tuần sau sinh để xác định chẩn đoán.

**TOXOPLASMA**

Ước tính hiện nay tại Hoa Kỳ có khoảng 170 trẻ sơ sinh mỗi năm nhiễm toxoplasma bẩm sinh; con số này đã giảm rất đáng kể so với thống kê trước năm 1999<sup>60</sup>. Tương tự, tỉ lệ ở châu Âu cũng giảm đi trong những năm gần đây, vì mức độ vệ sinh được cải thiện, dân trí tăng và việc tránh tiếp xúc với phân mèo và ăn thịt sống, đặc biệt là trong thai kỳ. Trong vòng 5 năm từ 2008 đến 2012, chỉ có 33 trường hợp nhiễm toxoplasma bẩm sinh được xác định tại Anh và xứ Wales<sup>61</sup>.

*Toxoplasma gondii* là một ký sinh trùng mắc phải khi ăn phải nang mô toxoplasma<sup>62</sup>. Những nang này có thể tìm thấy trong thịt, vì vậy thai phụ cần phải đảm bảo rằng phải đảm bảo thức ăn được nấu chín và tránh sử dụng thịt đã chế biến sẵn. Những nang trứng được bài xuất từ mèo và có thể bị lẫn với đất, vì vậy thai phụ cần đảm bảo rằng rau củ phải được rửa sạch, rửa tay sạch, đặc biệt trước khi ăn, khi tiếp xúc trực tiếp với mèo<sup>63</sup>.

Ở Vương quốc Anh, chỉ có 10% phụ nữ trong độ tuổi mang thai có miễn dịch với toxoplasma và tỉ lệ nhiễm trùng mẹ vào khoảng 2 – 5 mỗi 1000<sup>64,65</sup>. 2/3 phụ nữ nhiễm trùng tiên phát không có triệu chứng; nhóm còn lại có các triệu chứng như sổ mũi nhẹ, kèm với nhức mỏi, sốt nhẹ, đau đầu và nổi hạch.

Nguy cơ nhiễm toxoplasma bào thai sau một nhiễm trùng mẹ nhìn chung dao động từ 20 – 50% mà không cần điều trị<sup>66,67</sup>. Cũng giống hầu hết với các nhiễm trùng trong thai kỳ, nguy cơ nhiễm trùng bào thai tăng lên theo tuổi thai khi mẹ khởi phát nhiễm virus (<1% trước 4 tuần, 4 – 15% lúc 13 tuần và >60% tại thời điểm 36 tuần)<sup>66,68</sup>. Tuy nhiên, nhiễm trùng càng sớm thì thai có nguy cơ tiến triển nặng cao hơn (Bảng S3)<sup>66</sup>.

Hậu quả chính của nhiễm toxoplasma bẩm sinh bao gồm các bất thường của hệ thần kinh và mắt, đặc trưng gồm có đầu nhỏ, não úng thủy, giãn não thất và viêm màng mạch – võng mạc mắt<sup>69,70</sup>. Những bất thường này có thể dẫn đến chậm phát triển tâm thần, động kinh, mất thị giác. Có thể xuất hiện gan lách to, thiếu máu, xuất huyết, vàng da, viêm phổi<sup>69,70</sup>. Mặc dù hầu hết những trẻ sơ sinh nhiễm virus từ trong bào thai không có các dấu hiệu lâm sàng lúc sinh, có đến 90% trường hợp sẽ xuất hiện triệu chứng về sau<sup>71-73</sup>.

### Chẩn đoán nhiễm toxoplasma thai phụ

#### Khuyến nghị

- Chẩn đoán nhiễm toxoplasma thai phụ dựa vào xét nghiệm huyết thanh mẹ, bao gồm IgM và IgG toxoplasma. Trong trường hợp IgM dương tính/nghi ngờ và IgG âm tính, nên làm lại một mẫu xét nghiệm kháng thể IgM và IgG trong vòng hai tuần. Nếu vẫn cho kết quả tương tự, kết quả IgM khả năng là dương tính giả (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: C**)
- Trong trường hợp IgM hoặc IgG cho kết quả nghi ngờ, và kháng thể còn lại dương tính, nên làm lại một mẫu xét nghiệm khác trong vòng 2 tuần. Nếu kết quả không đổi, cả hai mẫu trên nên được chuyển đến phòng xét nghiệm toxoplasma tham chiếu (**ĐIỂM THỰC HÀNH TỐT**).
- Cần tư vấn cho thai phụ rằng nếu kết quả ái lực IgG cao trong vòng 12 – 16 tuần của thai kỳ (tùy thuộc vào kit sử dụng) có thể loại trừ hoàn toàn nhiễm trùng mẹ trong thai kỳ (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: C**).

- Bác sĩ cần biết rằng điều trị bằng spiramycin có thể làm chậm quá trình hoàn thiện của kháng thể IgG và vì vậy có thể dẫn đến ái lực IgG thấp hơn những trường hợp không điều trị (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: B**).

- Đối với những trường hợp không diễn giải được kết quả xét nghiệm huyết thanh học, cần tham vấn phòng thí nghiệm tham chiếu chất lượng cao (**ĐIỂM THỰC HÀNH TỐT**).

Việc phân tích kết quả xét nghiệm toxoplasma có thể rất khó khăn, và đôi khi cần có sự tư vấn của bác sĩ virus học. Cũng giống như các nhiễm trùng khác, chẩn đoán dựa vào xét nghiệm kháng thể IgG và IgM huyết thanh mẹ, và xét nghiệm ái lực IgG có thể giúp xác định thời điểm nhiễm trùng (Health Protection Agency, 2006<sup>74</sup>). IgM là kháng thể đầu tiên tăng lên, đạt đến đỉnh khoảng 1 tháng sau khi nhiễm trùng và có thể duy trì ở nồng độ đó trong khoảng 1 tháng, rồi sau đó giảm dần; trong khi nồng độ IgG đạt đỉnh sau khi nhiễm trùng 3 tháng và, trong trường hợp không điều trị, chỉ giảm nhẹ sau đó<sup>75</sup>. Xét nghiệm IgM không thực sự hữu dụng trong việc xác định thời điểm nhiễm trùng; kháng thể này thường xuất hiện trong vòng 2 tuần sau khi tiếp xúc nhưng có thể tồn tại trong vòng vài năm<sup>72,76</sup>. Bình thường có thể phát hiện IgG 2 tuần sau khi tiếp xúc; sự thay đổi nồng độ sau hai lần xét nghiệm liên tiếp (thường là sau 2 tuần) có thể giúp xác định thời điểm nhiễm trùng.

Cần lưu ý rằng xét nghiệm huyết thanh cho toxoplasma không có một sự chuẩn hóa tốt và tỷ lệ dương tính giả và âm tính giả cao<sup>76,77</sup>. Vì vậy, xét nghiệm này nên được thực hiện ở những phòng xét nghiệm tham chiếu chất lượng cao, để có những xét nghiệm xác định chẩn đoán đặc hiệu, ví dụ xét nghiệm Sabin–Feldman hoặc xét nghiệm kháng thể huỳnh quang gián tiếp<sup>72,76-78</sup>. Đặc biệt là những thai phụ có IgM dương tính hoặc nghi ngờ<sup>78,79</sup>. Khi IgM và IgG đều âm tính, có nghĩa là không có nhiễm trùng hoặc có nhiễm trùng cấp tính nhưng chưa đủ thời gian để có những phản ứng huyết thanh. Khi IgM âm tính và IgG dương tính gợi ý rằng đó là nhiễm trùng cũ và không có nguy cơ lây truyền sang thai ở những thai phụ chưa có miễn dịch<sup>76-78</sup>. Phân tích những kết quả này ở quý III thường khó hơn. Những trường hợp IgM dương tính hoặc nghi ngờ kết hợp với IgG âm tính, nên xét nghiệm lại một mẫu xét nghiệm cho cả IgM và IgG trong vòng 2 tuần để xác định chẩn đoán ở phòng xét nghiệm tham chiếu chất lượng cao. Nếu kết quả không thay đổi, kết quả IgM có khả năng là âm tính giả. Nếu cả IgM và IgG đều dương tính có nghĩa rằng thai phụ đang có tình trạng nhiễm trùng tiến triển hoặc đây là một kết quả IgM dương tính giả. Nếu có nghi ngờ nhiễm trùng cấp tính nên làm lại xét nghiệm trong vòng 2 – 3 tuần để xác định có sự tăng lên của nồng độ IgG tương ứng với nhiễm trùng cấp tính hay không<sup>76-78</sup>. Những khuyến nghị về việc diễn giải kết quả xét nghiệm huyết thanh cho toxoplasma thực hiện ở những phòng xét nghiệm lâm sàng (không phải tham chiếu) được thể hiện ở bảng S4<sup>79</sup>.

Tương tự như các virus khác, ái lực IgG có thể có giá trị, ái lực IgG cao liên quan đến nhiễm trùng 4 – 5 tháng

trước đó (tùy thuộc vào phương pháp xét nghiệm đã sử dụng) <sup>77,81-83</sup>. Tuy nhiên, trong trường hợp nhiễm toxoplasma, việc sử dụng spiramycin trong điều trị có thể làm chậm quá trình hoàn thiện của IgG<sup>84</sup>, và vì vậy là ái lực thường thấp hơn so với những trường hợp không điều trị <sup>85,86</sup>.

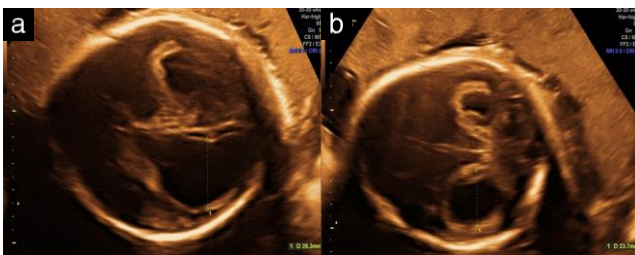
### Chẩn đoán thai nhi nhiễm toxoplasma

#### Khuyến nghị

- Chẩn đoán nhiễm trùng bào thai khi phát hiện có DNA của toxoplasma trong dịch ối. Nên trì hoãn chọc ối tối thiểu 4 tuần sau nhiễm trùng mẹ và sau 18 tuần thai kỳ (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: B**).
- Cần tư vấn cho thai phụ rằng độ nhạy của các phương pháp phân tử hiện hành trong phát hiện DNA toxoplasma là dưới 90%; Có thể xuất hiện âm tính giả nếu nồng độ DNA thấp (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: B**).

Chẩn đoán xác định nhiễm trùng bào thai bằng việc phát hiện DNA toxoplasma bằng phân tích PCR trong dịch ối (thu được từ việc chọc ối) <sup>87</sup>. Thủ thuật này nên thực hiện ít nhất 4 tuần sau khi nhiễm trùng mẹ và sau 18 tuần thai kỳ, khi sự bài tiết nước tiểu của thai đã hoàn chỉnh <sup>79,88,89</sup>. Độ nhạy của xét nghiệm PCR sau chọc ối là 90%<sup>90</sup>. Nếu nồng độ DNA toxoplasma trong dịch ối thấp có thể dẫn đến dương tính giả<sup>90,91</sup>. Tuy nhiên, những trường hợp này thường có tiên lượng tốt, vì nồng độ DNA thấp thường liên quan đến giảm nguy cơ xuất hiện bất thường nặng ở trẻ sơ sinh <sup>90,91</sup>.

Những dấu hiệu trên siêu âm gợi ý cho nhiễm trùng bào thai thường không đặc hiệu, ví dụ như giãn não thất, xuất huyết nội sọ, vôi hóa nội sọ, đầu nhỏ, tràn dịch màng bụng, gan lách to, thai chậm tăng trưởng và phù thai; Hình 5 thể hiện hình ảnh siêu âm của thai nhiễm trùng. Một vài bằng chứng cho thấy rằng nếu có những tổn thương tăng âm ở não kết hợp với giãn não thất thường liên quan đến tiên lượng nặng (viêm màng mạch-võng mạc mắt kèm hoặc không kèm theo chậm phát triển tâm thần) <sup>92</sup>, trong khi tiên lượng những trường hợp có tổn thương tăng âm + não thất bình thường thường tốt hơn (sự phát triển thần kinh bình thường 4 trong 5 trường hợp) <sup>93</sup>.



**Figure 5** Hình ảnh thai nhi nhiễm toxoplasma đặc trưng trên siêu âm: (a) giãn não thất nặng hai bên; (b) Dày thành não thất + tăng sáng.

### Xử trí nhiễm trùng mẹ và nhiễm trùng bào thai

#### Khuyến nghị

- Spiramycin (uống 1g x 3 viên mỗi ngày cho đến kết thúc thai kỳ nếu không có dấu hiệu lây truyền từ mẹ sang con) nên được sử dụng để dự phòng lây truyền từ mẹ sang con sau khi nhiễm trùng mẹ trong thai kỳ (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: C**).
- Nên sử dụng Spiramycin ngay từ đầu và không nên trì hoãn (trong vòng 3 tuần) sau khi có những phản ứng huyết thanh (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: B**).
- Nếu có hiện tượng lây truyền từ mẹ sang con, có thể điều trị nhiễm trùng bào thai bằng spiramycin trong vòng 1 tuần (uống 1g x 3 viên/ngày), sau đó sử dụng pyrimethamine (50mg x 1 lần/ngày) cùng với sulfadiazine (1g x 3 lần/ngày) và folic acid (50 mg mỗi tuần) trong suốt thai kỳ và tiếp tục cho đến khi trẻ 1 tuổi (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: C**).
- Việc kết hợp pyrimethamine, sulfadiazine và folic acid có thể có hiệu quả hơn so với spiramycin trong việc dự phòng lây truyền từ mẹ sang con, nhưng phải cần thêm nhiều bằng chứng để có thể bắt đầu sử dụng trong lâm sàng (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: C**).
- Theo dõi siêu âm mỗi 4 tuần cho đến hết thai kỳ, tập trung vào não, mắt và sự tăng trưởng của thai (**ĐIỂM THỰC HÀNH TỐT**).
- Cần tư vấn rõ cho thai phụ rằng, cho dù hình ảnh siêu âm bình thường, nguy cơ trẻ xuất hiện những biến chứng về sau là 30%, đặc biệt là viêm màng mạch-võng mạc mắt có thể dẫn đến mất thị lực (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: B**).

Nếu nhiễm trùng toxoplasma ở thai phụ trước 18 tuần thai kỳ, nên bắt đầu điều trị bằng spiramycin ngay lập tức thay vì chờ kết quả chọc ối sau 18 tuần. Liều lượng sử dụng spiramycin là 1g x 3 lần/ngày. Bắt đầu điều trị spiramycin càng sớm, nguy cơ nhiễm trùng bào thai càng giảm. Tuy nhiên, cho đến nay chưa đủ bằng chứng cho thấy điều trị trước sinh có thể làm giảm nguy cơ hình thành các triệu chứng lâm sàng (OR hiệu chỉnh, 1.11; 95% CI, 0.61–2.02)<sup>94</sup>. Cũng cần lưu ý rằng lời điểm tuổi thai có phản ứng huyết thanh càng muộn, nguy cơ xuất hiện các tổn thương não càng giảm, nhưng không ảnh hưởng đến tỉ lệ các tổn thương thị giác<sup>94</sup>. Gần đây, việc kết hợp giữa pyrimethamine (50 mg/ngày, đường uống) và sulfadiazine (1g x 3 lần/ngày, đường uống) và folic acid (50 mg hàng tuần) so với spiramycin (1g x 3 lần/ngày, đường uống) trong một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng nhằm phòng ngừa nguy cơ lây truyền từ mẹ sang con đã được thực hiện. Kết quả cho thấy tỉ lệ lây truyền trong nhóm kết hợp pyrimethamine sulfadiazine folic acid là 18.5% so với 30% trong nhóm spiramycin. Tỉ lệ bất thường não là 0/73 trong nhóm kết hợp so với 6/70 (8.5%) trong nhóm spiramycin. Hơn nữa, có một giai đoạn cửa sổ 3 tuần để bắt đầu một liệu trình điều trị

sau khi có những phản ứng huyết thanh ở thai phụ. Hai thai phụ trong nhóm pyrimethamine + sulfadiazine có hiện tượng phát ban nặng cần phải nhập viện điều trị<sup>95</sup>. Sulfadiazine có thể gây ra rối loạn huyết động ở những người có thiếu men glucose 6-phosphate dehydrogenase (G6PDH), vì vậy cần tính đến việc xét nghiệm G6PDH trước khi bắt đầu điều trị. Sau thời điểm 18 tuần thai kỳ, nên làm thủ thuật chọc ối ở những trường hợp đã biết rõ mẹ có nhiễm trùng, để xác định hoặc loại trừ nhiễm trùng bào thai. Bởi vì, khi nhiễm trùng bào thai đã được xác nhận, phác đồ điều trị sẽ thay đổi và chỉ sử dụng spiramycin trong một tuần (1g x 3 lần/ngày), sau đó là pyrimethamine (50 mg x 1 lần/ngày) và sulfadiazine (1g x 3 lần/ngày) và folic acid (50 mg mỗi tuần) trong suốt thai kỳ và cho đến khi trẻ được 1 tuổi<sup>88,89</sup>. Nếu loại trừ nhiễm trùng bào thai, điều trị bằng spiramycin (1g x 3 lần/ngày) sẽ được sử dụng cho đến hết thai kỳ. Điều trị sau sinh cho những trẻ sơ sinh có xuất hiện triệu chứng bao gồm pyrimethamine, sulfadiazine và folic acid trong vòng 1 năm<sup>60</sup>.

Cần lưu ý nguy cơ âm tính giả của chọc ối, vì vậy cần phải siêu âm theo dõi thai kỳ liên tục cho dù kết quả như thế nào. Siêu âm có thể xác định một số đặc điểm gợi ý nhiễm toxoplasma bào thai như: đầu nhỏ, não úng thủy, giãn não thất, vôi hóa nội sọ, xuất huyết nội sọ, gan lách to, thai chậm tăng trưởng, phù thai, đục thủy tinh thể và tràn dịch màng bụng. Khi kết quả siêu âm não thai nhi bình thường, có thể tính đến MRI thai vì xét nghiệm này có độ nhạy cao hơn trong việc phát hiện những bất thường khó nhận thấy của não. Khi siêu âm thai bình thường, và đặc biệt khi MRI thai cũng bình thường, cần tư vấn cho cặp vợ chồng hiểu rõ rằng, trong tình huống này, nguy cơ xuất hiện biến chứng vẫn cao (khoảng 30%), đặc biệt là thị giác<sup>71-73</sup>.

## HUMAN PARVOVIRUS B19

Parvovirus B19 là một virus có một chuỗi đơn DNA không có vỏ bọc thuộc họ *Parvoviridae*, và cũng là thành viên duy nhất của họ này gây bệnh cho người. Đây còn được biết đến với bệnh lý thứ năm, là nhiễm trùng virus thường gặp ở tuổi nhỏ và có khoảng 60 – 75% thai phụ có miễn dịch<sup>96,97</sup>. Trẻ em nhiễm bệnh thường biểu hiện với phát ban ở mặt đặc trưng và sốt, còn gọi là “hội chứng tát má” (má đỏ như bị tát). Nó thường xuất hiện theo các đợt dịch ở trường học, đặc biệt là vào mùa đông và xuân. Virus này lây lan qua các giọt bắn đường thở từ người bệnh, từ máu hoặc các chế phẩm máy khi truyền máu hoặc đi qua bánh nhau<sup>98</sup>. Tỷ lệ nhiễm parvovirus B19 cấp tính ở thai kỳ là 1 – 2%<sup>97</sup>. Đa số trường hợp là không có triệu chứng, mặc dù các triệu chứng báo trước có thể xuất hiện sau thời kỳ ủ bệnh. Trong một vài trường hợp, các triệu chứng phát ban rõ ràng hơn (ban đỏ nhiễm trùng) và đau khớp xuất hiện 7 ngày sau các dấu hiệu báo trước. Thời kỳ ủ bệnh thường diễn ra 4 – 14 ngày sau khi tiếp xúc; thai phụ vẫn còn nhiễm bệnh trong vòng 3 – 10 ngày sau tiếp xúc hoặc cho đến khi xuất hiện phát ban.

Lý do thông thường nhất để làm xét nghiệm parvovirus B19 cho thai phụ là khi có dấu hiệu tiếp xúc gần đây; có thể là từ những dấu hiệu tình cờ, đa số là phù thai (Figure 6), trên siêu âm. Bảng S5 liệt kê những bất thường thai nhi trên siêu âm khi thai nhiễm parvovirus B19<sup>99-102</sup>.

Khi thai phụ nhiễm bệnh, nguy cơ lây truyền từ mẹ sang con dao động từ 25% - 32%<sup>103,104</sup>. Receptor chính cho parvovirus B19 là globoside, là một kháng nguyên nhóm máu P, được tìm thấy chủ yếu ở các nguyên hồng cầu<sup>105</sup>, nhưng cũng có thể ở các mô khác, như cơ tim hoặc bánh nhau trong quý I<sup>106</sup>. Parvovirus B19 gây thiếu máu thai nhi bằng cách ức chế tạo hồng cầu, dẫn đến rối loạn bất sản hồng cầu. Ở những trường hợp trưởng thành khỏe mạnh, rối loạn này sẽ được dung nạp tốt, chỉ gây thiếu máu nhẹ. Tuy nhiên, so với người lớn, thai nhi có nhu cầu hồng cầu cao hơn và khối hồng cầu lớn hơn, vì vận tốc di chuyển tế bào máu rất nhanh. Điều này làm cho thai nhi dễ bị ảnh hưởng khi có rối loạn quá trình sinh hồng cầu, và thiếu máu nặng do nhiễm parvovirus B19. Đối với thai nhi, virus này tác động chủ yếu lên tủy xương, nhưng cũng có thể ảnh hưởng lên những vùng tạo máu ngoại vi, như gan hay lách. Thiếu máu thai nhi, viêm gan, giảm albumin máu và viêm cơ tim, có thể dẫn đến suy chức năng tim và từ đó gây ra phù thai<sup>107</sup>. Truyền hồng cầu khối trong bào thai có thể là một phương thức để điều trị phù thai do parvovirus B19.

### Khuyến nghị

- Để đánh giá biến chứng về phát triển tâm thần kinh về lâu dài do nhiễm parvovirus có thể gây ra, nên làm các xét nghiệm hình ảnh về não thai nhi trong những trường hợp phù thai hoặc thiếu máu nặng (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: C**).

Khi thai nhi nhiễm virus, không có bằng chứng nào cho thấy rằng parvovirus có thể gây bất thường thai, nhưng như đã thảo luận ở trên, virus này có thể dẫn đến thiếu máu. Nguy cơ phù thai thường thấp (4 – 13%), nhưng khi đã xuất hiện thì nguy cơ thai chết trong tử cung là 50%<sup>99,104,108</sup>. Phù thai thường xuất hiện trung bình khoảng 3 tuần sau khi nhiễm trùng mẹ tiên phát, và 95% trường hợp tiến triển cho đến tuần thứ 8 sau khi nhiễm trùng mẹ<sup>108</sup>. Có nhiều báo cáo cho thấy hiện tượng thoái triển tự nhiên diễn ra trong khoảng 1 – 7 tuần sau khi chẩn đoán<sup>109</sup>. Cần lưu ý rằng giảm tiểu cầu xuất hiện ở hơn 95% những trường hợp phù thai đã truyền máu, tỷ lệ giảm tiểu cầu nặng cao nhất (<50 10<sup>9</sup> tiểu cầu/L)<sup>99,110,111</sup>. Điều này cần phải hết sức lưu ý khi thực hiện lấy máu cuống rốn hoặc truyền máu cho thai. Đã có những báo cáo trường hợp về suy chức năng gan<sup>112-114</sup>, viêm cơ tim<sup>115-117</sup>, thiếu máu phụ thuộc truyền máu<sup>118,119</sup> và bất thường hệ thần kinh<sup>112,114,115</sup>. Có thể kết luận chung rằng bản thân parvovirus B19, nếu không có phù thai hoặc thiếu máu thai nhi nặng, không gây ra những rối loạn thần kinh về lâu dài, nhưng thiếu máu nặng và phù thai có thể là một yếu tố nguy cơ độc lập cho những hậu quả về thần kinh lâu dài<sup>101,110,120</sup>. Vì vậy, các bác sĩ chuyên khoa y học bào thai cần tính đến các xét nghiệm hình ảnh não thai nhi và trẻ sơ sinh khi có

phù thai hoặc thiếu máu nặng. Hơn nữa, viêm cơ tim do parvovirus B19 có thể dẫn đến bệnh cơ tim giãn lớn<sup>112,115,116</sup> và có thể gần phải ghép tim<sup>121</sup>.

### Chẩn đoán thai phụ nhiễm parvovirus B19

#### Khuyến nghị

- Những thai phụ đã tiếp xúc với những người có phát ban hoặc mang thai có phù thai cần làm kháng thể IgM và IgG parvovirus B19 đặc hiệu (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: B**).

Vì IgM có thể âm tính, đặc biệt là ở những bệnh nhân không có triệu chứng, nên khi một thai phụ có kết quả IgM âm tính nhưng lại có dấu hiệu rất rõ nghi ngờ nhiễm parvovirus B19 thì nên bổ sung các phương pháp chẩn đoán bằng phân tử (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: C**).

Những thai phụ có phát ban gợi ý nhiễm parvovirus B19 infection hoặc tiếp xúc với những người nhiễm bệnh nên làm xét nghiệm kháng thể IgM và IgG đặc hiệu cho parvovirus B19<sup>122,123</sup> (Figure S1). Nếu xét nghiệm huyết thanh dương tính (cả IgM và IgG), có thể đối chiếu với kết quả xét nghiệm huyết thanh đã lấy từ trước khi nhiễm trùng (ví dụ như mẫu máu lưu trữ từ thời điểm thăm khám đầu tiên); Nếu xét nghiệm này âm tính, có thể đưa ra chẩn đoán xác định và tính thời điểm nhiễm trùng. Những thai phụ có IgM dương tính, cho dù IgG như thế nào, cũng cần được theo dõi như là một nhiễm trùng tiến triển. IgM âm tính và IgG dương tính cho biết đã có tiếp xúc từ trước và đã hình thành miễn dịch, những thai phụ này không có nguy cơ lây truyền sang thai. Những trường hợp IgM và IgG đều âm tính thì nên làm lại xét nghiệm huyết thanh sau 4 tuần. Nếu xét nghiệm lại cho kết quả IgM hoặc IgG dương tính, thai phụ này cần được theo dõi như một trường hợp nhiễm trùng tiến triển. Tỷ lệ IgM âm tính giả rất cao (20 – 40%), đặc biệt là trong giai đoạn sớm không có triệu chứng, khi tải lượng virus cao và các phần tử virus đang hình thành phức hợp với kháng thể đặc hiệu<sup>124</sup>. Trên lâm sàng, việc chỉ dựa vào IgM ở những trường hợp phù thai có IgM âm tính giả có thể dẫn đến việc trì hoãn truyền máu hoặc không thể truyền máu

. Vì vậy, những trường hợp có dấu hiệu nghi ngờ rõ parvovirus B19 mà IgM âm tính, nên thực hiện các phương pháp phát hiện DNA như PCR, bằng xác định ái lực IgG<sup>124</sup> hoặc bằng chọc ối để phát hiện DNA virus<sup>110</sup>.

### Chẩn đoán thai nhi nhiễm parvovirus B19

#### Khuyến nghị

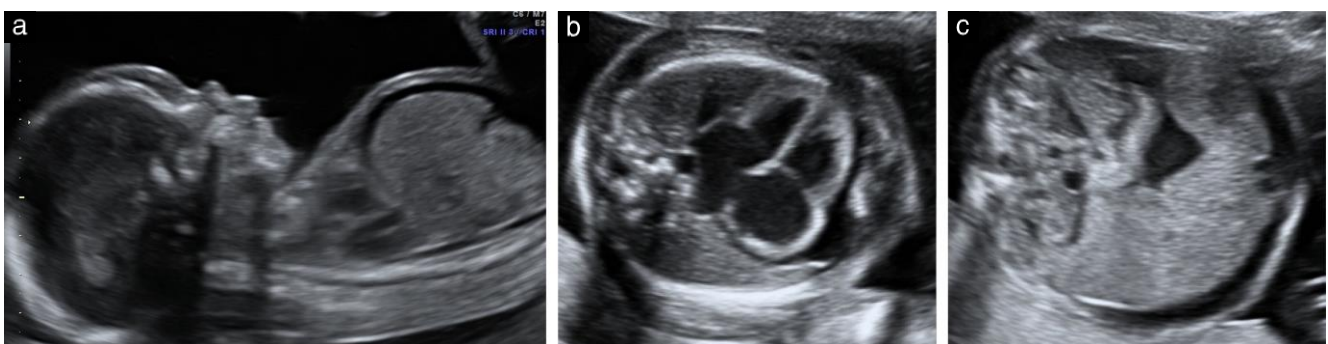
- Mặc dù DNA virus có thể được phát hiện trong dịch ối và máu của những trường hợp thai nhiễm bệnh, không chỉ định các xét nghiệm xâm lấn nếu không thực hiện lấy mẫu cuống rốn ở những thai thiếu máu nặng (**ĐIỂM THỰC HÀNH TỐT**).

Nhiễm trùng bào thai có thể được chẩn đoán bằng các xét nghiệm xâm lấn, thông thường là chọc ối và thỉnh thoảng là lấy máu cuống rốn. Dịch ối hoặc mẫu máu thai có thể dùng để tìm sự hiện diện của parvovirus DNA bằng PCR. Báo cáo cho thấy phân tích PCR có độ nhạy rất cao 100%<sup>122</sup>. Tuy nhiên, như một quy chuẩn chung, không chỉ định các xét nghiệm xâm lấn nếu không có dấu hiệu thiếu máu thai nặng trên siêu âm<sup>125-127</sup>, và lưu ý về khả năng cao có tình trạng giảm tiểu cầu kèm theo<sup>99,110,111</sup>.

### Xử trí nhiễm parvovirus B19 ở thai phụ và thai nhi

#### Khuyến nghị

- Theo dõi siêu âm liên tục từ 4 tuần sau khởi điểm nhiễm trùng hoặc phản ứng huyết thanh, thực hiện 1 – 2 tuần/lần cho đến tuần thứ 12 sau nhiễm trùng (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: B**).
- Khi siêu âm theo dõi, cần tìm các dấu hiệu như tràn dịch ổ bụng, tim phì đại, phù thai, tăng MCA-PSV, thực hiện 1 – 2 tuần/lần trong vòng từ 8 – 12 tuần sau khi tiếp xúc (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: C**).
- Không ghi nhận MCA Doppler trong khi hoặc ngay sau khi thai cử động, nên thực hiện khi thai nằm yên (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: C**).
- Chỉ định lấy máu thai nhi, cùng với sự chuẩn bị truyền máu trong tử cung, khi MCA-PSV > 1.5 MoM



**Figure 6** Hình ảnh siêu âm đặc trưng của thai nhi nhiễm parvovirus B19 bẩm sinh: phù da và tràn dịch ổ bụng (a); tim phì đại, tràn dịch màng ngoài tim và phù da (b) và tràn dịch ổ bụng (c).

hoặc khi thai có dấu hiệu tràn dịch ổ bụng hoặc phù thai ((**MỨC KHUYẾN NGHỊ: B**).

- Về tiên lượng, cần tư vấn cho thai phụ về nguy cơ tử vong thai vào khoảng 30% đối với thai nhiễm virus có phù thai so với 6% đối với thai không có phù thai. Kết cục lâu dài ở những thai sống thường tốt, với khoảng 10% nguy cơ bất thường phát triển tâm thần vận động ở những thai có phù thai (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: C**).

Sự xuất hiện phù thai là một dấu chỉ điểm rõ ràng của tình trạng thiếu máu thai nhi trong bối cảnh nhiễm parvovirus B19. 1/3 những trường hợp có dấu hiệu phù thai sẽ thoái triển một cách tự nhiên<sup>109</sup>. Một trong những phương pháp thường dùng để chẩn đoán mức độ thiếu máu nặng hoặc vừa là do vận tốc đỉnh tâm thu của động mạch não giữa (MCA-PSV); nếu MCA-PSV > 1.5 bội số của trung vụ (MoM) có thể dự báo thiếu máu thai nhi nặng trong những trường hợp đã xác định nhiễm parvovirus B19 với độ nhạy 94% và độ đặc hiệu 93%<sup>128</sup>. Siêu âm theo dõi liên tục, để tìm các dấu hiệu như tràn dịch ổ bụng, tim phì đại, phù thai hoặc tăng MCA-PSV, nên được bắt đầu từ 4 tuần sau tiếp xúc/nhiễm trùng của thai phụ với tần suất 1 – 2 tuần/lần trong vòng 8 – 12 tuần sau tiếp xúc/nhiễm trùng. Nếu phát hiện có thiếu máu thai nhi nặng, nên lấy máu cuống rốn để xác định nhiễm trùng bào thai bằng phân tích PCR mẫu máu thai nhi, như đã mô tả ở trên.

Nếu không có bất cứ dấu hiệu bất thường nào trên siêu âm cho đến 8 – 12 tuần sau tiếp xúc, rất hiếm khi xuất hiện các biến chứng nặng do nhiễm parvovirus B19 gây ra<sup>99,123</sup>. Trong khi siêu âm theo dõi chủ yếu tập trung vào tình trạng thiếu máu và phù thai thì tình trạng thai chết trong tử cung có thể xảy ra kể cả khi không có dấu hiệu phù thai<sup>126,129</sup>.

Một thử nghiệm rất lớn về khả năng dự báo thiếu máu thai nhi mức độ nặng hoặc vừa của MCA-PSV đã cho thấy có độ nhạy và độ đặc hiệu cực kỳ cao, cả trong hai tình huống: bất đồng nhóm máu mẹ con (100% và 88%)<sup>130</sup> và nhiễm parvovirus (94% và 93%)<sup>128</sup>. Nhiều nghiên cứu đã công bố sau đó cũng đã cho kết quả tương tự<sup>131,132</sup>, và một phân tích tổng hợp năm 2019 cho thấy rằng khả năng dự báo thiếu máu thai nhi mức độ vừa/nặng của MCA-PSV với ngưỡng 1.5 MoM có độ nhạy 79% và độ đặc hiệu 73% cho tất cả các nguyên nhân<sup>133</sup>.

Có thể đo MCA-PSV một cách dễ dàng khi góc hợp bởi tia siêu âm và dòng chảy mạch máu tiệm cận đến 0°, đó cũng là cách để đảm bảo việc đo tốc độ dòng chảy một cách chính xác. Tuy nhiên, MCA-PSV không thể phát hiện tất cả các trường hợp thiếu máu thai nhi mức độ nhẹ; có thể không tăng lên trong những trường hợp thiếu máu nặng nhưng nồng độ hemoglobin giảm dưới 3 g/dL; và tỉ lệ dương tính giả tăng lên sau 35 tuần<sup>134</sup>.

Figure S2 thể hiện những bước quan trọng để đảm bảo việc khảo sát MCA Doppler cho sai số thấp nhất<sup>134</sup>. Người thực hiện siêu âm cần phải hiểu rõ những hình ảnh giả, như những biến thể bình thường của MCA, ví dụ như MCA tách đôi và MCA song song. Ghi nhận hình ảnh Doppler cần được thực

thực hiện khi không có cử động thở của thai và trong khi thai đang cử động/hoặc vừa mới cử động tức thì. Ở giai đoạn cuối thai kỳ, MCA Doppler có thể bị ảnh hưởng bởi các nhịp tăng hoặc nhịp giảm của thai, hoặc sau các cơn co tử cung<sup>134,135</sup>.

Lấy máu thai nhi được chỉ định khi MCA-PSV > 1.5 MoM, hoặc khi thai nhi có xuất hiện tràn dịch ổ bụng hoặc phù thai. Khi đã chẩn đoán thiếu máu thai nhi bằng xét nghiệm máu, có thể chỉ định truyền máu thai trong tử cung<sup>120,136–138</sup>. Điều này có thể làm giảm nguy cơ thai chết trong tử cung (OR, 0.14; 95% CI, 0.02– 0.96)<sup>139</sup>. Truyền máu cho thai có thể đưa nồng độ hemoglobin của thai trở về bình thường, từ đó có thể giúp cải thiện tình trạng suy tim thai và phù thai. Hơn nữa, truyền máu thai nhi thường sử dụng hồng cầu trưởng thành, rất ít bị tác động bởi parvovirus, và có thể duy trì trong khoảng thời gian ít nhất là 120 ngày (thời gian bán hủy của hồng cầu). Một phân tích gộp các nghiên cứu theo dõi đã cho thấy rằng truyền máu thai nhi trong tử cung có thể làm giúp phục hồi tình trạng phù thai ở 55% trường hợp, trong khi phục hồi tình trạng thiếu máu trên siêu âm là 100% đối với nhóm không có phù thai<sup>140</sup>. Thai có thể nhận được miễn dịch thụ động nếu sử dụng máu truyền từ người cho có kháng thể parvovirus IgG dương tính.

Vị trí thường dùng để truyền máu là nơi dây rốn cắm vào bánh nhau; những lựa chọn khác bao gồm: tĩnh mạch rốn trong gan hoặc hai tâm thất. Những thai không có phù thai thường chỉ cần truyền máu 1 lần, trong khi 36% những thai có phù thai sẽ cần truyền máu từ 2 lần trở lên<sup>140</sup>. Nguy cơ thai chết phụ thuộc vào có tình trạng phù thai hay không (29% đối với có phù thai so với 5.5% đối với không có phù thai) và tyooir thai tại thời điểm truyền máu (nguy cơ cao nhất sau 20 tuần)<sup>140</sup>. Ở giai đoạn cuối thai kỳ, lựa chọn thích hợp hơn là cho sinh sớm và truyền máu cho trẻ sơ sinh. Tình trạng phù thai có thể tự thoái triển trong vòng 6 tuần sau truyền máu<sup>136,137</sup>. Tình trạng tràn dịch ổ bụng có thể duy trì trong vài tuần, và không được xem là dấu hiệu của điều trị thất bại. Những nhiễm trùng bào thai khác có thể gây thiếu máu như CMV, giang mai và toxoplasma. Tuy nhiên, những nguyên nhân trên không gây thiếu máu đủ nặng để dẫn đến phù thai.

Nhìn chung, nguy cơ thai chết trong tử cung là khoảng 30% đối với những thai có phù thai và 6% đối với thai không có phù thai. Những bằng chứng về biến chứng lâu dài vẫn còn hạn chế, nhưng có vẻ như nguy cơ về bất thường tâm thần vận động ở trường hợp có phù thai khá thấp (khoảng 10%) và rất hiếm đối với trường hợp không có phù thai<sup>120,140</sup>.

## RUBELLA

Việc triển khai rộng rãi chương trình tiêm chủng rubella đã loại trừ hoàn toàn bệnh Rubella và hội chứng Rubella bẩm sinh ở khu vực châu Mỹ của Tổ chức Y tế thế giới năm 2015, và 33 trên 53 (62%) quốc gia ở châu Âu hiện tại cũng đã loại trừ hoàn toàn bệnh lý này. Việc tiêm chủng vẫn tiếp tục gia tăng trên bình diện quốc tế và cho đến

tháng 12 năm 2016, 152 trong số 194 (78%) quốc gia trên thế giới đã và đang sử dụng vaccine này<sup>141</sup>. Tại vương quốc Anh, việc xét nghiệm miễn dịch Rubella thường quy tại thời điểm khám thai đầu tiên đã chấm dứt vì tỉ lệ nhiễm rubella trong thai kỳ hiện tại rất thấp; chương trình tiêm chủng quốc gia đã tạo ra miễn dịch cộng đồng rất lớn (98 – 99% phụ nữ trong độ tuổi sinh sản có miễn dịch)<sup>123</sup>.

Thời kỳ ủ bệnh của rubella diễn ra từ 14 – 21 ngày, và có thể lây nhiễm cho người khác từ 7 ngày trước cho đến 10 ngày sau thời điểm bắt đầu phát ban. Người trưởng thành nhiễm rubella thường nhẹ nhàng, có thể không có triệu chứng hoặc chỉ có cảm giác khó chịu, đau đầu, triệu chứng giống cảm lạnh và nổi hạch. Sau đó sẽ xuất hiện phát ban rubella, với đặc điểm là ban sần, mịn và dễ khuyết tán.

Khác với các virus gây nhiễm trùng trong thai kỳ khác, nguy cơ nhiễm trùng bào thai giảm dần theo tuổi thai tại thời điểm mẹ nhiễm trùng; vào khoảng 90% trước 12 tuần, 55% từ 12 đến 16 tuần và 45% sau 16 tuần. Tuy nhiên, cũng như các virus khác, nguy cơ thai biểu hiện các bất thường lớn nhất khi nhiễm trùng xảy ra trong giai đoạn sớm của thai kỳ: 97% khi nhiễm trùng trước 12 tuần, 20% khi nhiễm trùng từ 12 – 16 tuần, trong khi nhiễm trùng từ 16 – 20 tuần chỉ có một tỷ lệ rất nhỏ mất thính lực<sup>123,142–144</sup>. Nguy cơ thai bị nhiễm trùng theo sau nhiễm trùng mẹ tiên phát sau 20 tuần là rất thấp. Tình trạng tái nhiễm trùng cũng đã được báo cáo, nhưng nguy cơ của thai nhi trong tình huống này cũng rất thấp (< 5%)<sup>145</sup>.

### Chẩn đoán thai phụ nhiễm rubella

#### Khuyến nghị

- Bác sĩ lâm sàng cần lưu ý rằng tỉ lệ dương tính giả của Rubella IgM là rất cao (15 – 50%) và vì vậy cần diễn giải kết quả cùng với các yếu tố khác trong bối cảnh lâm sàng cụ thể (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: C**).

Chẩn đoán thai phụ nhiễm rubella bằng cách xét nghiệm nồng độ IgM và IgG trong huyết thanh. Rubella IgG đặc hiệu thường hiện diện trong vòng 1 tuần sau khi khởi phát phát ban. Nồng độ IgM tăng từ giai đoạn sớm nhưng xét nghiệm IgM có tỉ lệ dương tính giả cao từ 15 – 50%<sup>146</sup>, có thể có liên quan đến phản ứng chéo với các virus khác, sự tồn tại kéo dài sau tiêm chủng hoặc sự hiện diện của các tự kháng thể<sup>147,148</sup>. Vì vậy, việc chẩn đoán rubella cấp không nên dựa vào một mình xét nghiệm IgM dương tính, nhưng có thể kết hợp với tiền sử tiếp xúc, sự hình thành phát ban, lịch sử tiêm chủng và kết quả xét nghiệm rubella trước đây<sup>146</sup>. Tương tự như xét nghiệm các virus khác, ái lực rubella IgG có thể giúp xác định thời điểm nhiễm trùng; ái lực cao thường là dấu hiệu của nhiễm trùng đã diễn ra hơn 3 tháng trước<sup>149 – 151</sup>, trong khi ái lực kháng thể thấp thường cho biết là nhiễm trùng trong 3 tháng gần đây.

### Chẩn đoán thai nhi nhiễm rubella

#### Khuyến nghị

- Nhiễm trùng tiên phát xảy ra trước 12 tuần thai kỳ dẫn đến nguy cơ nhiễm trùng bào thai cũng như nguy cơ thai xuất hiện các bất thường nặng là rất cao, vì vậy có thể đề nghị chấm dứt thai kỳ mà không cần phải làm xét nghiệm xâm lấn (**ĐIỂM THỰC HÀNH TỐT**).
- Chọc ối trong vòng 6 tuần từ thời điểm nhiễm trùng tiên phát của mẹ có nguy cơ âm tính giả; vì vậy, nên làm lại xét nghiệm xâm lấn một lần nữa nếu kết quả âm tính trong tình huống này (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: D**).

Nhiễm rubella bẩm sinh có thể gây ra những biến chứng nặng cho thai. Hội chứng rubella bẩm sinh bao gồm mất thính lực, giảm khả năng học tập, bất thường tim thai và bất thường mắt. Như đã thảo luận ở trên, nguy cơ bất thường thai nhi cao nhất khi nhiễm trùng xảy ra trước 16 tuần thai kỳ. Thai nhi có thể có chậm tăng trưởng trong tử cung, gan to, lách to, vàng da, xuất huyết giảm tiểu cầu, thiếu máu và phát ban. Một số biến chứng có thể xuất hiện sau sinh; ví dụ như mất thính lực khởi phát muộn, bất thường mắt, chậm phát triển tâm thần vận động, và các bệnh lý nội tiết.

Có thể chẩn đoán xác định nhiễm trùng bào thai bằng chọc ối. Thủ thuật này thường được trì hoãn cho đến sau thời điểm 18 – 20 tuần thai kỳ, khi khả năng bài tiết nước tiểu của thai nhi đã hoàn chỉnh. Khi nhiễm trùng tiên phát xảy ra trước 12 tuần, dẫn đến nguy cơ nhiễm trùng bào thai và xuất hiện các bất thường nặng là rất lớn, vì vậy có thể tính đến chấm dứt thai kỳ nếu phù hợp, mà không cần thiết phải làm xét nghiệm xâm lấn. Thủ thuật xâm lấn thường thực hiện đối với những trường hợp nhiễm trùng thứ phát từ 12 – 16 tuần thai kỳ khi nguy cơ nhiễm trùng bào thai sau giai đoạn này là rất thấp.

Có thể phát hiện nucleic acid của virus trong nước ối bằng PCR; xét nghiệm này có độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Chọc ối trong vòng 6 tuần từ thời điểm nhiễm trùng tiên phát của mẹ có nguy cơ âm tính giả<sup>152</sup>, vì vậy, nên làm lại xét nghiệm xâm lấn một lần nữa nếu kết quả âm tính trong tình huống này

### VARICELLA-ZOSTER VIRUS (VZV)

Thủy đậu do một virus DNA thuộc họ herpesvirus gây ra, với đặc tính lây lan mạnh. Virus này lây truyền qua các giọt bắn hô hấp hoặc tiếp xúc trực tiếp với dịch mụn nước hoặc gián tiếp qua đồ vật. Hơn 90% thai phụ đã có miễn dịch với VZV, do đã có nhiễm trùng từ trước, thường là khi còn nhỏ. Điều này có nghĩa là nhiễm trùng tiên phát trong thời kỳ mang thai chỉ vào khoảng 3/1000 thai kỳ<sup>123</sup>. Thủy đậu có phát ban điển hình với ban đầu dễ khuyết tán, sau đó hình thành mụn nước, các mụn nước sau đó vỡ ra và tự lành hoàn toàn. Phát ban thường đi kèm với sốt và đau nhức toàn thân. Thời gian ủ bệnh thường là 7 – 21 ngày, nhưng bệnh nhân có thể gây lây nhiễm từ 48h trước khi phát ban xuất hiện

cho đến khi các mụn nước vỡ ra<sup>153</sup>. Nhiễm VZV mẹ trong thai kỳ có thể rất nặng nề, với tỉ lệ bệnh tật gia tăng đáng kể, bao gồm viêm phổi do varicella và có khả năng tử vong mẹ. Virus này còn làm tăng nguy cơ bệnh tật và tử vong chu sinh.

### Chẩn đoán thai phụ nhiễm VZV

#### Khuyến nghị

- Thai phụ chưa có miễn dịch nên được xem là nguy cơ cao nhiễm VZV nếu có tiếp xúc gần (tiếp xúc mặt đối mặt trong vòng 5 phút hoặc trong cùng một phòng kín trong vòng hơn 15 phút) với người bệnh (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: D**).
- Dành cho việc tư vấn, tỉ lệ nguy cơ thai mắc hội chứng nhiễm varicella bẩm sinh là 0.5% nếu nhiễm trùng mẹ xảy ra trong 13 tuần đầu tiên của thai kỳ, và 2% nếu từ tuần thứ 13 đến 20. Nguy cơ hội chứng nhiễm varicella bẩm sinh không đáng kể sau thời điểm này; tuy nhiên, nếu nhiễm virus sau thời điểm 36 tuần thai kỳ thì nguy cơ xuất hiện triệu chứng lâm sàng trong giai đoạn sơ sinh là 25% (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: D**).
- Nếu thai phụ xuất hiện herpes zoster (hay còn gọi là bệnh Zona, cùng loại virus gây bệnh) trong thai kỳ thì có thể an tâm rằng sẽ không có những ảnh hưởng bất lợi lên thai nhi cũng như chu sinh (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: D**).

Chẩn đoán thủy đậu thường dựa vào các triệu chứng lâm sàng với hình ảnh phát ban mụn nước và ngứa điển hình, vì vậy xét nghiệm cận lâm sàng thường không thực sự cần thiết. Xét nghiệm VZV huyết thanh mẹ trong thai kỳ thường được thực hiện sau khi có tiếp xúc với người bị thủy đậu. Nguy cơ nhiễm trùng tăng lên khi có tiếp xúc gần (mặt đối mặt trong vòng 5 phút hoặc ở trong cùng một kín trong vòng hơn 15 phút), nếu thai phụ đã mắc thủy đậu trước đó thì được xem như là đã có miễn dịch (vì phát ban rất đặc trưng), và xét nghiệm huyết thanh không thực sự cần thiết. Ngược lại, nếu thai phụ chưa có tiền sử mắc thủy đậu trước đây, xét nghiệm VZV IgG có thể cho biết đã có miễn dịch hay chưa; có một tỷ lệ rất lớn phụ nữ không có tiền sử mắc thủy đậu trường đây lại có miễn dịch khi xét nghiệm. Có thể xét nghiệm lại mẫu máu ở thời điểm thăm khám lần đầu (thường được lưu lại tại phòng xét nghiệm cho đến kết thúc thai kỳ).

Nguy cơ khi nhiễm VZV bào thai là sự hình thành hội chứng thủy đậu bẩm sinh. Quá trình này không diễn ra ngay khi bắt đầu nhiễm trùng bào thai mà là sự tái hoạt động của virus trong tử cung trong giai đoạn muộn hơn. Mặc dù số ượng rất nhỏ, nguy cơ hội chứng thủy đậu bẩm sinh vào khoảng 0.5% nếu nhiễm trùng mẹ xảy ra trước 13 tuần và 2% trong khoảng 13 – 20 tuần thai kỳ<sup>154,155</sup>. Nguy cơ sẩy thai có vẻ như không tăng lên nếu thủy đậu xảy ra trong quý I. Nếu nhiễm trùng mẹ xảy ra từ 20 – 36 tuần thai kỳ thì gần như không có nguy cơ hội chứng thủy đậu bẩm sinh. Nhiễm trùng mẹ sau 36 tuần thì nguy cơ nhiễm trùng bào thai là 50% và tỉ lệ xuất hiện thủy đậu trong giai đoạn sơ sinh là 25%.

Nếu thai phụ xuất hiện herpes zoster (hay còn gọi là bệnh Zona, cùng loại virus gây bệnh) trong thai kỳ thì không có nguy cơ ảnh hưởng đến thai<sup>154</sup>.

### Chẩn đoán thai nhi nhiễm VZV

Hội chứng thủy đậu bẩm sinh có thể có những dấu hiệu sau: đa ối (do giảm cử động thai hoặc hẹp đường tiêu hóa), bất thường chân tay và sẹo trên da (do Zona thai), vôi hóa mô mềm, tổn thương mắt và hệ thần kinh<sup>156 - 160</sup>. Bất thường thần kinh bao gồm teo vỏ não, tật đầu nhỏ, liệt chi, teo tủy sống, co giật và hội chứng Horner. Trong hơn ½ thai nhi/trẻ nhỏ có các bất thường về mắt như ổ mắt nhỏ, viêm màng mạch-võng mạc, đục thủy tinh thể hoặc teo thấu kính (Figure S3) và các bất thường chi xuất hiện ở khoảng ½ trường hợp. Có thể thấy hình ảnh thai chậm tăng trưởng trên siêu âm và chậm phát triển tâm thần<sup>156-159</sup>.

Nhiễm trùng bào thai có thể được chẩn đoán bằng chọc ối, sử dụng PCR để phát hiện DNA VZV trong dịch ối. Tuy nhiên, nếu đã chẩn đoán nhiễm trùng bào thai (bằng phân tích PCR mẫu ối sau chọc ối) thì cũng không thể chắc chắn thai nhi mắc hội chứng thủy đậu bẩm sinh. Một nghiên cứu<sup>161</sup> trên 9 thai phụ nhiễm VZV tiên phát trước 24 tuần, và có chọc ối cho kết quả dương tính với virus, cho kết quả có 4 thai nhi có xuất hiện triệu chứng, trong khi 5 thai nhi còn lại không có triệu chứng. Cũng cần phải lưu ý rằng kết quả chọc ối âm tính vẫn không thể loại trừ hoàn toàn khả năng hình thành hội chứng thủy đậu bẩm sinh.

### Xử trí nhiễm VZV ở thai phụ và thai nhi

#### Khuyến nghị

- Nếu có nhiễm trùng mẹ xảy ra trước 20 tuần thai kỳ, nên thực hiện siêu âm theo dõi liên tục từ 5 tuần sau khởi điểm nhiễm trùng hoặc từ 16 tuần thai kỳ, lựa chọn thời điểm nào đến sớm hơn (**ĐIỂM THỰC HÀNH TỐT**).
- Sau khi tiếp xúc với VZV, những thai phụ chưa có miễn dịch nên tiêm globulin miễn dịch VZV trong vòng 10 ngày sau khi tiếp xúc. Cũng có thể tính đến việc sử dụng Acyclovir đường uống để dự phòng từ 7 ngày sau khi tiếp xúc (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: D**).
- Nên đề nghị acyclovir đường uống trong vòng 24 giờ kể từ khi xuất hiện phát ban cho những thai phụ mắc thủy đậu (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: C**).

Có thể tính đến việc chấm dứt thai kỳ khi chẩn đoán hội chứng thủy đậu bẩm sinh sau một nhiễm trùng mẹ tiên phát trong 20 tuần đầu thai kỳ (**ĐIỂM THỰC HÀNH TỐT**).

Những đặc điểm đặc trưng của hội chứng thủy đậu bẩm sinh trên siêu âm bao gồm đầu nhỏ, não úng thủy, bất thường chi, thai chậm tăng trưởng và vôi hóa mô mềm<sup>161</sup>. Trong hầu hết những trường hợp thai nhi có hội chứng thủy đậu bẩm sinh



những bất thường này đều có thể được chẩn đoán 5 tuần sau khởi điểm nhiễm trùng mẹ<sup>162</sup>. Vì vậy, nên bắt đầu làm siêu âm liên tục từ 5 tuần sau khởi điểm nhiễm trùng mẹ hoặc 16 tuần thai kì, tùy theo thời điểm nào đến sớm hơn.

Globulin miễn dịch VZV (VZIG) và/hoặc acyclovir đang được sử dụng cho những thai phụ nhiễm bệnh nhằm làm giảm nguy cơ độ nặng của hội chứng thủy đậu bẩm sinh, mặc dù cho đến nay vẫn chưa có một bằng chứng nhất quán về lợi ích của phương pháp điều trị này<sup>163,164</sup>. VZIG nên được bắt đầu trong vòng 10 ngày đầu sau khi tiếp xúc và acyclovir đường uống từ 7 ngày sau tiếp xúc. Sử dụng acyclovir đường uống có vẻ như an toàn<sup>165</sup>. Có thể chỉ định nếu các tổn thương của thai phụ tiến triển<sup>166</sup> và đã được chứng minh là giảm về cả thời gian hình thành tổn thương mới và số lượng tổn thương mới, cũng như cải thiện các triệu chứng lâm sàng, nếu bắt đầu sử dụng trong vòng 24 giờ sau khi xuất hiện phát ban<sup>167-169</sup>.

Khi đã chẩn đoán nhiễm thai phụ VZV trước 20 tuần thai kỳ, và có thể thấy các dấu hiệu của hội chứng thủy đậu bẩm sinh trên siêu âm, thì thai nhi có nguy cơ mắc bệnh rất cao; trong những tình huống này, có thể đề nghị chấm dứt thai kỳ (nếu phù hợp với quy định sở tại). Nếu một bác sĩ chuyên khoa về y học bào thai đã xác định rằng không có các bất thường thai nhi trên siêu âm, nguy cơ biến chứng sơ sinh là rất thấp.

## ZIKA VIRUS (ZIKV)

ZIKV là một loại flavivirus thường lây truyền qua muỗi *Aedes*, nhưng cũng có thể lây truyền từ người sang người qua đường tình dục<sup>170-172</sup>. Trong vòng nhiều năm trở lại đây, có vẻ như vẫn chưa có một vaccine cho ZIKV thực sự an toàn và hiệu quả. Trong suốt đại dịch diễn ra từ 2015 – 2016, WHO đã khuyến cáo thai phụ nên tránh di chuyển đến các vùng nguy cơ cao về ZIKV, và cả nam giới và nữ giới trở về từ những khu vực này nên có biện pháp quan hệ tình dục an toàn hoặc kiêng quan hệ tình dục trong vòng 6 tháng từ khi họ quay về từ vùng dịch, bất kể có triệu chứng lâm sàng hay không<sup>173</sup>. Hiện tại, đây được xem là một bệnh dịch địa phương và việc di chuyển đến các quốc gia vẫn còn virus đã được cho phép trở lại với những hạn chế nhất định<sup>174</sup>.

### Chẩn đoán thai phụ nhiễm ZIKV

#### Khuyến nghị

- Cần hỏi lịch sử di chuyển của thai phụ một cách thường quy (**ĐIỂM THỰC HÀNH TỐT**).
- Cần làm thêm những xét nghiệm chẩn đoán ZIKV đối với những thai phụ có triệu chứng lâm sàng và lịch sử di chuyển gần đây đến những vùng có nguy cơ trung bình/cao về ZIKV, hoặc có quan hệ tình dục với người trở về từ vùng dịch. (**ĐIỂM THỰC HÀNH TỐT**).
- Xét nghiệm cơ bản để chẩn đoán nhiễm ZIKV là Phản ứng tổng hợp chuỗi polymerase sao chép (rRT-PCR) đối với huyết thanh và nước tiểu (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: C**).

Khoảng 80% trường hợp nhiễm ZIKV không có triệu chứng hoặc triệu chứng nhẹ<sup>175,176</sup>. Trong 20% trường hợp

hợp có triệu chứng, thường chỉ có những triệu chứng nhẹ tự giới hạn, ví dụ như sốt nhẹ, phát ban trên da, viêm kết mạc, đau nhức xương khớp, mệt mỏi và đau đầu. ZIKV còn liên quan đến sự hình thành hội chứng Guillain Barre<sup>177</sup>. ZIKV tác động lên thai phụ cũng giống như những người bình thường khác<sup>173,178</sup>. Thời kỳ ủ bệnh được cho là kéo dài từ 3 đến 12 ngày<sup>179</sup>. Cần làm thêm những xét nghiệm chẩn đoán ZIKV đối với những thai phụ có triệu chứng lâm sàng và lịch sử di chuyển gần đây đến những vùng có nguy cơ trung bình/cao về ZIKV, hoặc có quan hệ tình dục với người trở về từ vùng dịch. Cần hỏi lịch sử di chuyển của thai phụ một cách thường quy.

Xét nghiệm cơ bản để chẩn đoán nhiễm ZIKV là Phản ứng tổng hợp chuỗi polymerase sao chép ngược (rRT-PCR) đối với huyết thanh và nước tiểu. Xét nghiệm kháng thể có thể làm một lần sau 7 ngày kể từ khi khởi phát triệu chứng. Xét nghiệm huyết thanh ZIKV có khả năng dương tính giả cao, vì có những phản ứng chéo với các flavivirus khác như dengue (có cùng vật trung gian truyền bệnh và nhiều khu vực nguy cơ cao ZIKV cũng bị phơi nhiễm bởi virus này). Đối với những trường hợp âm tính, trước khi loại trừ chắc chắn nhiễm ZIKV, nên làm lại xét nghiệm một lần nữa vài tuần sau khi tiếp xúc<sup>180</sup>.

### Chẩn đoán thai nhi nhiễm ZIKV

#### Khuyến nghị

- Cần làm siêu âm thai sau khi thai phụ có khả năng tiếp xúc với ZIKV, có thể chuyển thai phụ đến các bác sĩ chuyên khoa y học bào thai nếu có những nghi ngờ trên siêu âm (**ĐIỂM THỰC HÀNH TỐT**).
- Nếu siêu âm cho kết quả bình thường, có thể làm lại siêu âm vào quý III thai kỳ (**ĐIỂM THỰC HÀNH TỐT**).
- Khi thai phụ có phát ban vào quý III thai kỳ, và thai nhi có chu vi vòng đầu (HC) bình thường trên siêu âm thì thai nhi vẫn có khả năng có bất thường não, vì vậy cần phải làm sàng lọc trong giai đoạn còn lại của thai kỳ và sau sinh (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: C**).
- Thai phụ nhiễm ZIKV cần được tư vấn rõ về nguy cơ bất thường bẩm sinh, đặc biệt là trong giai đoạn đầu của thai kỳ và không phụ thuộc vào triệu chứng lâm sàng của thai phụ (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: C**).

Nên thực hiện siêu âm thường quy cho những thai phụ có khả năng phơi nhiễm với ZIKV, và có thể chuyển đến các bác sĩ chuyên khoa y học bào thai nếu có bất cứ nghi ngờ nào trên siêu âm<sup>181-183</sup>. Đối với những thai phụ xét nghiệm âm tính với ZIKV nhưng có bất thường thai như đầu nhỏ và vôi hóa nội sọ trên siêu âm, có thể nghĩ đến các nhiễm trùng bào thai khác, thường có những dấu hiệu tương tự, như CMV, toxoplasma và rubella

Những thai phụ có khả năng đã phơi nhiễm nhưng không có triệu chứng nên làm siêu âm hình thái học và tăng trưởng của thai. Nếu có dấu hiệu bất thường, nên chuyển đến các bác sĩ chuyên khoa y học bào thai để đánh giá và xử trí. Nếu siêu âm bình thường, có thể làm lại siêu âm ở quý III. Không cần thiết phải làm lại xét nghiệm huyết

thanh học đối với những trường hợp này<sup>181</sup>.

Một phân tích tổng quan hệ thống dựa trên 72 nghiên cứu cho thấy hiện tại đã có đủ bằng chứng xác định ZIKV là một nguyên nhân gây bất thường não bẩm sinh<sup>177</sup>. Nhiễm ZIKV bào thai có thể dẫn đến đầu nhỏ, cũng như bất tương xứng đầu mặt, các bất thường não đặc trưng và triệu chứng thần kinh (Bảng S6)<sup>182,184-190</sup>. Gần đây, thuật ngữ "hội chứng Zika bẩm sinh" (CZS) đã được sử dụng để mô tả một tập hợp những bất thường liên quan đến nhiễm ZIKV trong thai kỳ<sup>182,184-191</sup>. Những trẻ sơ sinh mắc ZIKV bẩm sinh có HC bình thường vẫn có thể có những bất thường não<sup>192,193</sup>. Kiến thức này hết sức quan trọng trong sàng lọc sơ sinh và tư vấn.

Nguy cơ xuất hiện hội chứng Zika bẩm sinh (CZS) sau khi nhiễm ZIKV trong thai kỳ, có phụ thuộc vào tuổi thai hay không, vẫn còn chưa rõ. Một nghiên cứu hồi cứu ước tính nguy cơ tật đầu nhỏ liên quan đến ZIKV là 95 trên 10000 thai phụ nhiễm bệnh ở quý I (so với tỉ lệ cơ bản trong cộng đồng của tật đầu nhỏ là 1 – 2 trường hợp trên 10 000 trẻ sơ sinh); Tuy nhiên, nghiên cứu này chỉ dựa trên 8 trường hợp<sup>194</sup>. Một nghiên cứu đoán hệ tiến cứu, theo dõi trong một khoảng thời gian ngắn ở những thai phụ trong đại dịch ở Brazil, cho thấy trong số những trẻ sơ sinh có mẹ nhiễm ZIKV, 55% trường hợp nhiễm virus ở quý I có các biến chứng nặng, 52% nếu là quý II và 29% nếu ở quý III<sup>184</sup>. Phân tích sơ bộ số liệu từ hệ thống dữ liệu thai kỳ Zika ở Mỹ cho thấy, trong số 442 trường hợp có xét nghiệm nhiễm ZIKV dương tính, có 6% thai nhi hoặc trẻ sơ sinh có các bất thường liên quan đến ZIKV. Tỉ lệ này thay đổi từ 11% nếu nhiễm từ quý I hoặc quanh thời điểm thụ thai, cho đến 0% nếu phơi nhiễm ở quý II và quý III. Tỉ lệ bất thường bẩm sinh ở những thai phụ có triệu chứng (6%; 95% CI, 3 – 11%) và không có triệu chứng (6%; 95% CI, 4 – 9%) là như nhau<sup>195</sup>. Trong một nghiên cứu lớn hơn ở các khu vực của Hoa Kỳ cho thấy một kết quả tương tự, với 5% ở nhóm thai phụ có triệu chứng và 4% thai phụ nhóm không có triệu chứng 196. Trong một nghiên cứu đoàn hệ theo dõi 301 trường hợp thai phụ có xét nghiệm dương tính với ZIKV từ French Guyana, các bất thường thần kinh bẩm sinh cao hơn nhóm thai phụ nhiễm trùng so với nhóm đối chứng (9.0% vs 4.3%; RR, 2.11 (95% CI, 1.18– 4.13))<sup>197</sup>; Trong một bài báo theo dõi sau đó, các tác giả nhận thấy rằng khi đã xác định thai phụ nhiễm ZIKV, có khoảng ¼ thai nhi sẽ xuất hiện các bất thường bẩm sinh, với 1/3 trong số đó sẽ có các biến chứng nặng lúc sinh hoặc mất thai<sup>198</sup>.

### Chẩn đoán hội chứng Zika bẩm sinh

#### Khuyến nghị

- Chẩn đoán tật đầu nhỏ khi thông số HC  $\geq 2$  SD dưới trung bình, trong khi HC  $\geq 3$  SD dưới trung bình sẽ có nguy cơ cao bất thường não (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: D**).

- Không sử dụng HC để xác định tuổi thai ở những trường hợp có phơi nhiễm với ZIKV (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: C**).
- Sau khi thai phụ phơi nhiễm với ZIKV, cần phải làm siêu âm hình thái học thai nhi (bao gồm khả sách các bất thường nội sọ) và các thông số sinh trắc học thai nhi (**MỨC KHUYẾN NGHỊ: C**).
- Nếu có bất kỳ dấu hiệu nào của hội chứng Zika bẩm sinh, cần chuyển ngay đến các trung tâm y học bào thai có nhiều kinh nghiệm trong chẩn đoán nhiễm trùng bào thai (**ĐIỂM THỰC HÀNH TỐT**).
- Những bất thường được mô tả ở Bảng S6 thường có thể được chẩn đoán trên siêu âm; nếu có bất cứ nghi ngờ nào về các dấu hiệu trên siêu âm, có thể chỉ định MRI thai nhi, nếu có sẵn (**ĐIỂM THỰC HÀNH TỐT**).
- Không nên thực hiện chọc ối để phát hiện ZIKV trước thời điểm 20 tuần (**ĐIỂM THỰC HÀNH TỐT**).

Nhiễm ZIKV có thể gây ra các hình thái bất hường não đặc trưng, khác biệt so với những trường hợp nhiễm CMV nặng đã được theo dõi; tuy nhiên, vẫn còn nhiều điều chưa rõ. Phương pháp chủ yếu để chẩn đoán là siêu âm thai. Tật đầu nhỏ được xác định khi kích thước đầu nhỏ hơn mong đợi, nhưng thường sẽ không bao giờ thấy hình ảnh não bình thường. Việc chỉ dựa vào kính thước HC, với nhiều sự khác biệt trong việc diễn giải định nghĩa này, đã dẫn đến việc báo cáo quá mức số lượng trường hợp ở Brazil, đặc biệt là trong giai đoạn đầu của dịch bệnh. Nghi ngờ tật đầu nhỏ khi HC  $\geq 2$ SD dưới trung bình, mặc dù nguy cơ bất thường nào lớn hơn khi HC  $\geq 3$ SD dưới trung bình<sup>173,199</sup>. Không sử dụng HC để xác định tuổi thai ở những thai phụ có phơi nhiễm với ZIKV<sup>183</sup>. Tật đầu nhỏ đơn thuần không phải là một bệnh lý và có nhiều nguyên nhân khác nhau. Tuy nhiên, nếu tình trạng này hiện diện trong bối cảnh nhiễm ZIKV thì cần phải cảnh giác với các bất thường não. Cũng như đánh giá các chỉ số sinh trắc học, cần phải thực hiện khảo sát hình thái học thai nhi, bao gồm các bất thường nội sọ. Nếu có bất cứ dấu hiệu nào của hội chứng Zika bẩm sinh, cần chuyển tuyến đến các trung tâm y học bào thai có nhiều kinh nghiệm trong chẩn đoán nhiễm trùng thai nhi. Những bất thường được mô tả ở Bảng S6 thường có thể được chẩn đoán trên siêu âm; nếu có bất cứ nghi ngờ nào về các dấu hiệu trên siêu âm, có thể chỉ định MRI thai nhi, nếu có sẵn. Cần xem xét cẩn trọng nguy cơ và lợi ích của việc chọc ối xét nghiệm ZIKV bằng rRT-PCR. Mối liên quan giữa PCR dương tính và bất thường thai nhi vẫn chưa rõ và cần phải tham vấn ý kiến các chuyên gia về virus học. Không nên thực hiện chọc ối để phát hiện ZIKV trước thời điểm 20 tuần, vì sự bài tiết nước tiểu của thai nhi chưa thực sự hoàn chỉnh trước thời gian này và nước tiểu thai nhi nguồn chứa ZIKV trong dịch ối<sup>173,181,183,200</sup>.

### Xử trí thai kỳ có hội chứng Zika bẩm sinh

#### Khuyến nghị

- Những thai kỳ nhiễm ZIKV nên được xử trí ở những trung tâm y học bào thai với siêu âm theo dõi liên tục và các xét nghiệm cận lâm sàng chuyên sâu (**ĐIỂM THỰC HÀNH TỐT**).

- Có thể thảo luận về lựa chọn chấm dứt thai kỳ nếu phù hợp.
- Bác sĩ lâm sàng cần phải hiểu rõ giới hạn của lý thuyết hiện tại về tiên lượng hội chứng Zika bẩm sinh. Nếu khảo sát hình ảnh theo dõi về sau cho kết quả bình thường, nguy cơ hội chứng Zika bẩm sinh thường thấp (**ĐIỂM THỰC HÀNH TỐT**).
- Những trường hợp nghi ngờ hội chứng Zika bẩm sinh nhưng thai phụ muốn tiếp tục thai kỳ, cần được chăm sóc bởi một nhóm đa ngành, bao gồm bác sĩ y học bào thai, bác sĩ thần kinh và bác sĩ chẩn đoán hình ảnh, nếu phù hợp. Nên theo dõi tối thiểu 12 tháng sau sinh với những trường hợp này (**ĐIỂM THỰC HÀNH TỐT**).

Những thai kỳ nhiễm ZIKV nên được xử trí ở những trung tâm y học bào thai với siêu âm theo dõi liên tục và các xét nghiệm cận lâm sàng chuyên sâu. Cần loại trừ các nguyên nhân khác gây ra tật đầu nhỏ và bất thường não thai nhi. Thai phụ cần được tư vấn dựa trên bối cảnh cá nhân và có thể thảo luận về phương án chấm dứt thai kỳ nếu phù hợp. Bác sĩ lâm sàng cần phải hiểu rõ giới hạn của lý thuyết hiện tại về tiên lượng hội chứng Zika bẩm sinh. Nếu khảo sát hình ảnh theo dõi về sau cho kết quả bình thường, nguy cơ hội chứng Zika bẩm sinh thường thấp<sup>198</sup>. Đối với các loại nhiễm trùng bào thai khác, như CMV và toxoplasma, có thể gây ra các bất thường não tương tự, nếu có tật đầu nhỏ kèm theo gợi ý một tiên lượng rất xấu, trong khi hình ảnh siêu âm bình thường có thể nghĩ đến tiên lượng tốt<sup>35,92,173</sup>. Tuy nhiên, điều này không hoàn toàn đúng với ZIKV khi bất thường não có thể gặp ở cả những trường hợp trẻ sơ sinh có chu vi đầu bình thường<sup>192,193</sup>. Những trường hợp nghi ngờ hội chứng Zika bẩm sinh nhưng thai phụ muốn tiếp tục thai kỳ, cần được chăm sóc bởi một nhóm đa ngành, bao gồm bác sĩ y học bào thai, bác sĩ thần kinh và bác sĩ chẩn đoán hình ảnh, nếu phù hợp. Nên theo dõi tối thiểu 12 tháng sau sinh với những trường hợp này<sup>201</sup>.

## TÁC GIẢ

This Guideline was produced on behalf of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) by the following authors, and peer reviewed by the Clinical Standards Committee.

**A. Khalil**, Fetal Medicine Unit, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, University of London, London, UK; and Vascular Biology Research Centre, Molecular and Clinical Sciences Research Institute, St George's University of London, London, UK

**A. Sotiriadis**, Second Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

**R. Chaoui**, Center for Prenatal Diagnosis and Human Genetics, Berlin, Germany

**F. da Silva Costa**, Department of Gynecology and Obstetrics, Ribeirao Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirao Preto, São Paulo, Brazil; and Department

of Obstetrics and Gynaecology, Monash University, Melbourne, Australia

**F. D'Antonio**, Women's Health and Perinatology Research Group, Department of Clinical Medicine, Faculty of Health Sciences, UiT - The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway; and Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital of Northern Norway, Tromsø, Norway

**P.T. Heath**, Paediatric Infectious Diseases Research Group and Vaccine Institute, St George's University of London and St George's University Hospitals NHS Trust, London, UK

**C.E. Jones**, Faculty of Medicine and Institute for Life Sciences, University of Southampton and University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, UK

**G. Malinger**, Ultrasound Unit, Lis Maternity Hospital, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

**A. Odibo**, Department of Obstetrics and Gynecology, Morsani College of Medicine, University of South Florida, Tampa, FL, USA

**F. Prefumo**, Division of Obstetrics and Gynecology, Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia, Brescia, Italy

**L. J. Salomon**, Department of Obstetrics and Fetal Medicine, Hopital Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Paris Descartes University, Paris, France

**S. Wood**, CMV Action, London, UK

**Y. Ville**, Department of Obstetrics and Fetal Medicine, Hopital Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Paris Descartes University, Paris, France

## BIÊN DỊCH

**Nguyễn Hoàng Long**, Fellow in Fetal Medicine, Harris Birthright Research Centre, King's College Hospital, UK.

**Hà Tố Nguyên**, Khoa CĐHA, Bệnh viện Từ Dũ, Việt Nam

## TRÍCH DẪN

This Guideline should be cited as: 'Khalil A, Sotiriadis A, Chaoui R, da Silva Costa F, D'Antonio F, Heath PT, Jones CE, Malinger G, Odibo A, Prefumo F, Salomon LJ, Wood S, Ville Y. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in congenital infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; **56**: 128–151.'

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kimberlin DW. Herpes simplex virus infections of the newborn. *Semin Perinatol* 2007; **31**: 19–25.
2. Enders M, Daiminger A, Exler S, Ertan K, Enders G, Bald R. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 115 cases: a 5 years' single center experience. *Prenat Diagn* 2017; **37**: 389–398.
3. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal Age and Congenital Cytomegalovirus Infection: Screening of Two Diverse Newborn Populations, 1980–1990. *J Infect Dis* 1993; **168**: 552–556.
4. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2007; **17**: 355–363.
5. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2009; **17**: 253–276.
6. Townsend CL, Forsgren M, Ahlfors K, Ivarsson SA, Tookey PA, Peckham CS. Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom. *Clin Infect Dis* 2013; **56**: 1232–1239.
7. Korndewal MJ, Oudesluys-Murphy AM, Kroes ACM, van der Sande MAB, de Melker HE, Vossen ACTM. Long-term impairment attributable to congenital cytomegalovirus infection: a retrospective cohort study. *Dev Med Child Neurol* 2017; **59**: 1261–1268.

8. Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, Mach M, Britt WJ. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1366–1371.
9. Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 1992; **326**: 663–667.
10. Enders G, Daiminger A, Bäder U, Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol* 2011; **52**: 244–246.
11. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Guitton S, Senat M V, Fuchs F, Ayoubi JM, Grangeot Keros L, Benachi A. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: Description and outcome. *Prenat Diagn* 2013; **33**: 751–758.
12. Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD, Veren DA, Page F, Alford CA. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA* 1986; **256**: 1904–1908.
13. Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: Symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol* 2006; **35**: 216–220.
14. Liesnard C, Donner C, Brancart F, Gosselin F, Delforge ML, Rodesch F. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: Prospective study of 237 pregnancies at risk. *Obstet Gynecol* 2000; **95**: 881–888.
15. Lazzarotto T, Guerra B, Gabrielli L, Lanari M, Landini MP. Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy. *Clin Microbiol Infect* 2011; **17**: 1285–1293.
16. National Institute for Health Care Excellence. Antenatal care for uncomplicated pregnancies. Clinical Guideline CG62. 2008. Last Updated February 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg62>.
17. Walker SP, Palma-Dias R, Wood EM, Shekleton P, Giles ML. Cytomegalovirus in pregnancy: To screen or not to screen. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013. 10.1186/1471-2393-13-96.
18. Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, Lanari M, Farina A, Lazzarotto T, Rizzo N. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2008; **198**: 380.e1–7.
19. Malinger G, Lev D, Lerman-Sagie T. Imaging of fetal cytomegalovirus infection. *Fetal Diagn Ther* 2011; **29**: 117–126.
20. Guerra B, Simonazzi G, Banfi A, Lazzarotto T, Farina A, Lanari M, Rizzo N. Impact of diagnostic and confirmatory tests and prenatal counseling on the rate of pregnancy termination among women with positive cytomegalovirus immunoglobulin M antibody titers. *Am J Obstet Gynecol* 2007; **196**: 221.e1–6.
21. Grangeot-Keros L, Mayaux MJ, Lebon P, Freymuth F, Eugene G, Stricker R, Dussaix E. Value of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity index for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women. *J Infect Dis* 1997; **175**: 944–946.
22. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 2002; **15**: 680–715.
23. Enders G, Bäder U, Lindemann L, Schallasta G, Daiminger A. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *Prenat Diagn* 2001; **21**: 362–377.
24. Gindes L, Teperberg-Oikawa M, Sherman D, Pardo J, Rahav G. Congenital cytomegalovirus infection following primary maternal infection in the third trimester. *BJOG* 2008; **115**: 830–835.
25. Bodéus M, Hubinont C, Goubau P. Increased risk of cytomegalovirus transmission in utero during late gestation. *Obstet Gynecol* 1999; **93**: 658–660.
26. Daiminger A, Bäder U, Enders G. Pre- and periconceptional primary cytomegalovirus infection: Risk of vertical transmission and congenital disease. *BJOG* 2005; **112**: 166–172.
27. Revello MG, Zavattoni M, Furione M, Fabbri E, Gerna G. Preconceptional Primary Human Cytomegalovirus Infection and Risk of Congenital Infection. *J Infect Dis* 2006; **193**: 783–787.
28. Hadar E, Yogeve Y, Melamed N, Chen R, Amir J, Pardo J. Periconceptional cytomegalovirus infection: pregnancy outcome and rate of vertical transmission. *Prenat Diagn* 2010; **30**: 1213–1216.
29. Faure-Bardon V, Magny J-F, Parodi M, Couderc S, Garcia P, Maillotte A-M, Benard M, Pinquier D, Astruc D, Patural H, Pladys P, Parat S, Guillois B, Garenne A, Bussières L, et al. Sequelae of congenital cytomegalovirus following maternal primary infections are limited to those acquired in the first trimester of pregnancy. *Clin Infect Dis* 2019; **69**: 1526–1532.
30. Lipitz S, Yinon Y, Malinger G, Yagel S, Levit L, Hoffman C, Rantzer R, Weisz B. Risk of cytomegalovirus-associated sequelae in relation to time of infection and findings on prenatal imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **41**: 508–514.
31. Malinger G, Lev D, Zahalka N, Ben Aroia Z, Watemberg N, Kidron D, Ben Sira L, Lerman-Sagie T. Fetal cytomegalovirus infection of the brain: The spectrum of sonographic findings. *Am J Neuroradiol* 2003; **24**: 28–32.
32. La Torre R, Nigro G, Mazzocco M, Best AM, Adler SP. Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection is associated with fetal and neonatal disease. *Clin Infect Dis* 2006; **43**: 994–1000.
33. Nigro G, La Torre R, Sali E, Auteri M, Mazzocco M, Maranghi L, Cosmi E. Intraventricular haemorrhage in a fetus with cerebral cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn* 2002; **22**: 558–561.
34. Picone O, Costa J, Chaix M, Ville Y, Rouzioux C, Leruez-Ville M. Comments on “Cytomegalovirus (CMV)-Encoded UL144 (Truncated Tumor Necrosis Factor Receptor) and Outcome of Congenital CMV Infection”. *J Infect Dis* 2008; **196**: 1719–1720.
35. Farkas N, Hoffmann C, Ben-Sira L, Lev D, Schweiger A, Kidron D, Lerman-Sagie T, Malinger G. Does normal fetal brain ultrasound predict normal neurodevelopmental outcome in congenital cytomegalovirus infection? *Prenat Diagn* 2011; **31**: 360–366.
36. De Vries LS, Gunardi H, Barth PG, Bok LA, Verboon-Macielek MA, Groenendaal F. The spectrum of cranial ultrasound and magnetic resonance imaging abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. *Neuropediatrics* 2004; **35**: 113–119.
37. Lipitz S, Hoffmann C, Feldman B, Tepperberg-Dikawa M, Schiff E, Weisz B. Value of prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of congenital primary cytomegalovirus infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **36**: 709–717.
38. Cannie MM, Devlieger R, Leyder M, Claus F, Leus A, De Catte L, Cossey V, Foulon I, van der Valk E, Foulon W, Cos T, Bernaert A, Oyen R, Jani JC. Congenital cytomegalovirus infection: contribution and best timing of prenatal MR imaging. *Eur Radiol* 2016; **26**: 3760–3769.
39. Gouarin S, Gault E, Vabret A, Cointe D, Rozenberg F, Grangeot-Keros L, Barjot P, Garbag-Chenon A, Lebon P, Freymuth F. Real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples from mothers with primary infection. *J Clin Microbiol* 2002; **40**: 1767–1772.
40. Picone O, Costa JM, Leruez-Ville M, Ernauld P, Olivi M, Ville Y. Cytomegalovirus (CMV) glycoprotein B genotype and CMV DNA load in the amniotic fluid of infected fetuses. *Prenat Diagn* 2004; **24**: 1001–1006.
41. Goegebuer T, Van Meensel B, Beuselinc K, Cossey V, Van Ranst M, Hanssens M, Lagrou K. Clinical predictive value of real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples. *J Clin Microbiol* 2009; **47**: 660–665.
42. Bale JF, Murph JR, Demmler GJ, Dawson J, Miller JE, Petheram SJ. Intrauterine cytomegalovirus infection and glycoprotein B genotypes. *J Infect Dis* 2000; **182**: 933–936.
43. Arav-Boger R. Strain Variation and Disease Severity in Congenital Cytomegalovirus Infection: In Search of a Viral Marker. *Infect Dis Clin North Am* 2015; **29**: 401–414.
44. Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, Papa I, Gabrielli L, Guerra B, Landini MP, Faldella G. Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics* 2006; **117**: e76–83.
45. Fabbri E, Revello MG, Furione M, Zavattoni M, Lilleri D, Tassis B, Quarenghi A, Rustico M, Nicolini U, Ferrazzi E, Gerna G. Prognostic markers of symptomatic congenital human cytomegalovirus infection in fetal blood. *BJOG* 2011; **118**: 448–456.
46. Revello MG, Zavattoni M, Baldanti F, Sarasini A, Paolucci S, Gerna G. Diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus load and IgM antibody in blood of congenitally infected newborns. *J Clin Virol* 1999; **14**: 57–66.
47. Rivera LB, Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 2002; **110**: 762–767.
48. Boppana SB, Fowler KB, Vaid Y, Hedlund G, Stagno S, Britt WJ, Pass RF. Neuroimaging Findings in the Newborn Period and Long-term Outcome in Children With Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics* 1997; **99**: 409–414.
49. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, McGillivray G. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **48**: 256–268.
50. Leruez-Ville M, Stirnemann J, Sellier Y, Guillemot T, Dejean A, Magny JF, Couderc S, Jacquemard F, Ville Y. Feasibility of predicting the outcome of fetal infection with cytomegalovirus at the time of prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2016; **215**: 342.e1–9.
51. Khalil A, Heath P, Jones C, Soe A, Ville Y, Gynaecologists (on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynecologists). Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Treatment: Scientific Impact Paper No. 56. *BJOG* 2018; **125**: e1–11.
52. Desveaux C, Klein J, Leruez-Ville M, Ramirez-Torres A, Lacroix C, Breuil B, Froment C, Bascands JL, Schanstra JP, Ville Y. Identification of Symptomatic Fetuses Infected with Cytomegalovirus Using Amniotic Fluid Peptide Biomarkers. *PLoS Pathog* 2016; **12**: 1–21.
53. Jacquemard F, Yamamoto M, Costa JM, Romand S, Jaqz-Aigrain E, Dejean A, Daffos F, Ville Y. Maternal administration of valacyclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG* 2007; **114**: 1113–1121.
54. Leruez-Ville M, Ghout I, Bussières L, Stirnemann J, Magny JF, Couderc S, Salomon LJ, Guillemot T, Aegerter P, Benoist G, Winer N, Picone O, Jacquemard F, Ville Y. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol* 2016; **215**: 462.e1–10.
55. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM, Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005; **353**: 1350–1362.
56. Kagan KO, Enders M, Schampera MS, Baemel E, Hoopmann M, Geipel A, Berg C, Goelz R, De Catte L, Wallwiener D, Brucker S, Adler SP, Jahn G, Hamprecht K. Prevention of maternal–fetal transmission of cytomegalovirus after primary maternal infection in the first trimester by biweekly hyperimmunoglobulin administration. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; **53**: 383–389.
57. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, Guaschino S, Vergani P, Todros T, Frusca T, Arossa A, Furione M, Rognoni V, Rizzo N, Gabrielli L, et al., CHIP Study Group. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med* 2014; **370**: 1316–1326.
58. US National Library of Medicine. A Randomized Trial to Prevent Congenital Cytomegalovirus (CMV). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01376778>.
59. Benoist G, Leruez-Ville M, Magny JF, Jacquemard F, Salomon LJ, Ville Y. Management of pregnancies with confirmed cytomegalovirus fetal infection. *Fetal Diagn Ther* 2013; **33**: 203–214.
60. Maldonado YA, Read JS, Committee On Infectious Diseases. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics* 2017; **139**: 78–79.
61. Halsby K, Guy E, Said B, Francis J, O'Connor C, Kirkbride H, Morgan D. Enhanced surveillance for toxoplasmosis in England and Wales, 2008–2012. *Epidemiol Infect* 2014; **142**: 1653–1660.

62. Skariah S, McIntyre MK, Mordue DG. *Toxoplasma gondii*: determinants of tachyzoite to bradyzoite conversion. *Parasitol Res* 2010; **107**: 253–260.
63. Elmore SA, Jones JL, Conrad PA, Patton S, Lindsay DS, Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: epidemiology, feline clinical aspects, and prevention. *Trends Parasitol* 2010; **26**: 190–196.
64. Joynson DH. Epidemiology of toxoplasmosis in the U.K. *Scand J Infect Dis Suppl* 1992; **84**: 65–69.
65. Sagel U, Krämer A, Mikolajczyk RT. Incidence of maternal *Toxoplasma* infections in pregnancy in Upper Austria, 2000–2007. *BMC Infect Dis* 2011; **11**: 348.
66. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999; **353**: 1829–1833.
67. Foulon W, Pinon JM, Stray-Pedersen B, Pollak A, Lappalainen M, Decoster A, Villena I, Jenum PA, Hayde M, Naessens A. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: a multicenter evaluation of different diagnostic parameters. *Am J Obstet Gynecol* 1999; **181**: 843–847.
68. Desmonts G, Couvreur J. [Congenital toxoplasmosis. Prospective study of the outcome of pregnancy in 542 women with toxoplasmosis acquired during pregnancy]. *Ann Pediatr (Paris)* 1984; **31**: 805–809.
69. Desmonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med* 1974; **290**: 1110–1116.
70. Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M, Thulliez P, Aufrant C, Valenti D, Cox WL. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1988; **318**: 271–275.
71. Wilson CB, Remington JS, Stagno S, Reynolds DW. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital *Toxoplasma* infection. *Pediatrics* 1980; **66**: 767–774.
72. Stray-Pedersen B. Toxoplasmosis in pregnancy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993; **7**: 107–137.
73. Wallon M, Garweg JG, Abrahamowicz M, Cornu C, Vinault S, Quantin C, Bonithon-Kopp C, Picot S, Peyron F, Binquet C. Ophthalmic outcomes of congenital toxoplasmosis followed until adolescence. *Pediatrics* 2014; **133**: e601–608.
74. UK Standards for Microbiology Investigations. Investigation of *Toxoplasma* Infection in Pregnancy. <http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/457/Management%20of%20Toxoplasma%20in%20Pregnancy.pdf>
75. Robert-Gangneux F, Darde' M-L. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev* 2012; **25**: 264–296.
76. Liesenfeld O, Press C, Montoya JG, Gill R, Isaac-Renton JL, Hedman K, Remington JS. False-positive results in immunoglobulin M (IgM) toxoplasma antibody tests and importance of confirmatory testing: the Platelia Toxo IgM test. *J Clin Microbiol* 1997; **35**: 174–178.
77. Montoya JG. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis* 2002; **185** Suppl (s1): S73–82.
78. Centers for Disease Control and Prevention. Toxoplasmosis. DDPx. <https://www.cdc.gov/dpdx/toxoplasmosis/index.html>.
79. Montoya JG, Remington JS. Clinical Practice: Management of *Toxoplasma gondii* Infection during Pregnancy. *Clin Infect Dis* 2008; **47**: 554–566.
80. Lappalainen M, Koskela P, Koskineniemi M, Ammälä P, Hillesmaa V, Teramo K, Raivio KO, Remington JS, Hedman K. Toxoplasmosis acquired during pregnancy: Improved serodiagnosis based on avidity of IgG. *J Infect Dis* 1993; **167**: 691–697.
81. Pelloux H, Brun E, Vernet G, Marcellat S, Jolivet M, Guergour D, Fricker-Hidalgo H, Goullier-Fleuret A, Ambroise-Thomas P. Determination of anti-*Toxoplasma gondii* immunoglobulin G avidity: adaptation to the Vidas system (bioMérieux). *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; **32**: 69–73.
82. Hedman K, Lappalainen M, Seppälä I, Mäkelä O. Recent Primary *Toxoplasma* Infection Indicated by a Low Avidity of Specific Igg. *J Infect Dis* 1989; **159**: 736–740.
83. Lappalainen M, Koskineniemi M, Hillesmaa V, Ammälä P, Teramo K, Koskela P, Lebech M, Raivio KO, Hedman K. Outcome of children after maternal primary *Toxoplasma* infection during pregnancy with emphasis on avidity of specific IgG. The Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1995; **14**: 354–361.
84. Lefevre-Pettazzoni M, Bissery A, Wallon M, Cozon G, Peyron F, Rabilloud M. Impact of spiramycin treatment and gestational age on maturation of *Toxoplasma gondii* immunoglobulin G avidity in pregnant women. *Clin Vaccine Immunol* 2007; **14**: 239–243.
85. Petersen E, Borobio MV, Guy E, Liesenfeld O, Meroni V, Naessens A, Spranzi E, Thulliez P. European multicenter study of the LIAISON automated diagnostic system for determination of *Toxoplasma gondii*-specific immunoglobulin G (IgG) and IgM and the IgG avidity index. *J Clin Microbiol* 2005; **43**: 1570–1574.
86. Meroni V, Genco F, Tinelli C, Lanzarini P, Bollani L, Stronati M, Petersen E. Spiramycin treatment of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women impairs the production and the avidity maturation of *T. gondii*-specific immunoglobulin G antibodies. *Clin Vaccine Immunol* 2009; **16**: 1517–1520.
87. Romand S, Wallon M, Franck J, Thulliez P, Peyron F, Dumon H. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obstet Gynecol* 2001; **97**: 296–300.
88. Paquet C, Yudin MH. No. 285-Toxoplasmosis in Pregnancy: Prevention, Screening, and Treatment. *J Obstet Gynaecol Canada* 2018; **40**: e687–e693.
89. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 151: Cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015; **125**: 1510–1525.
90. Wallon M, Franck J, Thulliez P, Huisoud C, Peyron F, Garcia-Meric P, Kieffer F. Accuracy of real-time polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 2010; **115**: 727–733.
91. Romand S, Chosson M, Franck J, Wallon M, Kieffer F, Kaiser K, Dumon H, Peyron F, Thulliez P, Picot S. Usefulness of quantitative polymerase chain reaction in amniotic fluid as early prognostic marker of fetal infection with *Toxoplasma gondii*. *Am J Obstet Gynecol* 2004; **190**: 797–802.
92. Malinger G, Werner H, Rodriguez Leonel JC, Rebolledo M, Duque M, Mizyrycki S, Lerman-Sagie T, Herrera M. Prenatal brain imaging in congenital toxoplasmosis. *Prenat Diagn* 2011; **31**: 881–886.
93. Dhombres F, Friszer S, Maurice P, Gonzales M, Kieffer F, Garel C, Jouannic J-M. Prognosis of Fetal Parenchymal Cerebral Lesions without Ventriculomegaly in Congenital Toxoplasmosis Infection. *Fetal Diagn Ther* 2017; **41**: 8–14.
94. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007; **369**: 115–122.
95. Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, Laurichesse-Delmas H, Winer N, Mesnard L, Berrebi A, Le Bouar G, Bory JP, Cordier AG, Ville Y, Perrotin F, Jouannic J-MM, Biquard F, d'Ercole C, et al. Prenatal therapy with pyrimethamine-sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2018; **219**: 386.e1–9.
96. Vyse AJ, Andrews NJ, Hesketh LM, Pebody R. The burden of parvovirus B19 infection in women of childbearing age in England and Wales. *Epidemiol Infect* 2007; **135**: 1354–1362.
97. Mossong J, Hens N, Friederichs V, Davidkin I, Broman M, Litwinska B, Siennicka J, Trzcinska A, Van Damme P, Beutels P, Vyse A, Shkedy Z, Aerts M, Massari M, Gabutti G. Parvovirus B19 infection in five European countries: Seroepidemiology, force of infection and maternal risk of infection. *Epidemiol Infect* 2008; **136**: 1059–1068.
98. Sabella C, Goldfarb J. Parvovirus B19 infections. *Am Fam Physician* 1999; **60**: 1455–1460.
99. Simms RA, Liebling RE, Patel RR, Denbow ML, Abdel-Fattah SA, Soothill PW, Overton TG. Management and outcome of pregnancies with parvovirus B19 infection over seven years in a tertiary fetal medicine unit. *Fetal Diagn Ther* 2009; **25**: 373–378.
100. Chauvet A, Dewilde A, Thomas D, Joriot S, Vaast P, Houfflin-Debarge V, Subtil D. Ultrasound diagnosis, management and prognosis in a consecutive series of 27 cases of fetal hydrops following maternal parvovirus B19 infection. *Fetal Diagn Ther* 2011; **30**: 41–47.
101. Dijkmans AC, de Jong EP, Dijkmans BAC, Lopriore E, Vossen A, Walther FJ, Oepkes D. Parvovirus B19 in pregnancy: prenatal diagnosis and management of fetal complications. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012; **24**: 95–101.
102. Mace' G, Sauvau M, Castaigne V, Moutard ML, Cortey A, Maisonneuve E, Garel C, Dhombres F, Boujenah J, Mailloix A, Carbonne B. Clinical presentation and outcome of 20 fetuses with parvovirus B19 infection complicated by severe anemia and/or fetal hydrops. *Prenat Diagn* 2014; **34**: 1023–1030.
103. Gratacós E, Torres PJ, Vidal J, Antolin E, Costa J, Jiménez de Anta MT, Cararach V, Alonso PL, Fortuny A. The incidence of human parvovirus B19 infection during pregnancy and its impact on perinatal outcome. *J Infect Dis* 1995; **171**: 1360–1363.
104. Puccetti C, Contoli M, Bonvicini F, Cervi F, Simonazzi G, Gallinella G, Murano P, Farina A, Guerra B, Zerbini M, Rizzo N. Parvovirus B19 in pregnancy: possible consequences of vertical transmission. *Prenat Diagn* 2012; **32**: 897–902.
105. Brown KE, Young NS. Parvovirus B19 infection and hematopoiesis. *Blood Rev* 1995; **9**: 176–182.
106. Jordan JA, DeLoia JA. Globoside expression within the human placenta. *Placenta* 1999; **20**: 103–108.
107. Garcia AG, Pegado CS, Cubel R de C, Fonseca ME, Sloboda I, Nascimento JP. Feto-placental pathology in human parvovirus B19 infection. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1998; **40**: 145–150.
108. Enders M, Weidner A, Zoellner I, Searle K, Enders G. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: Prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn* 2004; **24**: 513–518.
109. Young N. Hematologic and hematopoietic consequences of B19 parvovirus infection. *Semin Hematol* 1988; **25**: 159–172.
110. de Jong EP, Walther FJ, Kroes ACM, Oepkes D. Parvovirus B19 infection in pregnancy: new insights and management. *Prenat Diagn* 2011; **31**: 419–425.
111. De Haan TR, Van Den Akker ESA, Porcelijn L, Oepkes D, Kroes ACM, Walther FJ. Thrombocytopenia in hydropic fetuses with parvovirus B19 infection: Incidence, treatment and correlation with fetal B19 viral load. *BJOG* 2008; **115**: 76–81.
112. Cohen B. Parvovirus B19: an expanding spectrum of disease. *BMJ* 1995; **311**: 1549–1552.
113. Metzman R, Anand A, DeGiulio PA, Knisely AS. Hepatic disease associated with intrauterine parvovirus B19 infection in a newborn premature infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; **9**: 112–114.
114. Yoto Y, Kudoh T, Asanuma H, Numazaki K, Tsutsumi Y, Nakata S, Chiba S. Transient disturbance of consciousness and hepatic dysfunction associated with human parvovirus B19 infection. *Lancet* 1994; **344**: 624–625.
115. Adler S, Koch W. Human Parvovirus B19. In *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 7th edn. Remington J, Klein J (eds). Philadelphia: Saunders; 2010, 845.
116. Porter HJ, Quantrill AM, Fleming KA. B19 parvovirus infection of myocardial cells. *Lancet* 1988; **1**: 535–536.
117. Saint-Martin J, Choulot JJ, Bonnaud E, Morinet F. Myocarditis caused by parvovirus. *J Pediatr* 1990; **116**: 1007–1008.
118. Levy R, Weissman A, Blomberg G, Hagay ZJ. Infection by parvovirus B19 during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1997; **52**: 254–259.
119. Markenson GR, Yancey MK. Parvovirus B19 infections in pregnancy. *Semin Perinatol* 1998; **22**: 309–317.
120. Nagel HTC, De Haan TR, Vandenbussche FPHA, Oepkes D, Walther FJ. Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol* 2007; **109**: 42–47.
121. von Kaisenberg CS, Bender G, Scheewe J, Hirt SW, Lange M, Stieh J, Kramer HH, Jonat W. A case of fetal parvovirus B19 myocarditis, terminal cardiac heart failure, and perinatal heart transplantation. *Fetal Diagn Ther* 2001; **16**: 427–432.

122. Lamont RF, Sobel JD, Vaisbuch E, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Kim SK, Uldbjerg N, Romero R. Parvovirus B19 infection in human pregnancy. *BJOG* 2011; **118**: 175–186.
123. Morgan-Capner P, Crowcroft NS, PHLS Joint Working Party of the Advisory Committees of Virology and Vaccines and Immunisation. Guidelines on the management of, and exposure to, rash illness in pregnancy (including consideration of relevant antibody screening programmes in pregnancy). *Commun Dis Public Health* 2002; **5**: 59–71.
124. Bredl S, Plentz A, Wenzel JJ, Pfister H, Möst J, Modrow S. False-negative serology in patients with acute parvovirus B19 infection. *J Clin Virol* 2011; **51**: 115–120.
125. Dieck D, Schild RL, Hansmann M, Eis-Hübinger AM. Prenatal diagnosis of congenital parvovirus B19 infection: Value of serological and PCR techniques in maternal and fetal serum. *Prenat Diagn* 1999; **19**: 1119–1123.
126. Skjoldbrand-Sparre L, Nyman M, Broliden K, Wahren B, Incerpi MH, Goodwin TM. All cases of intrauterine fetal death should be evaluated for parvovirus B19 viral deoxyribonucleic acid. *Am J Obstet Gynecol* 1999; **180**: 1595–1596.
127. Petersson K, Norbeck O, Westgren M, Broliden K. Detection of parvovirus B19, cytomegalovirus and enterovirus infections in cases of intrauterine fetal death. *J Perinat Med* 2004; **32**: 516–521.
128. Cosmi E, Mari G, Chiaie LD, Detti L, Akiyama M, Murphy J, Stefos T, Ferguson JE, Hunter D, Hsu CD, Abuhamad A, Bahado-Singh R. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia resulting from parvovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2002; **187**: 1290–1293.
129. Brennand JE, Cameron AD. Human parvovirus B19 in pregnancy. *Hosp Med* 2000; **61**: 93–96.
130. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ, Dorman KF, Ludomirsky A, Gonzalez R, Gomez R, Oz U, Detti L, Copel JA, Bahado-Singh R, Berry S, Martinez-Poyer J, Blackwell SC. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000; **342**: 9–14.
131. Delle Chiaie L, Buck G, Grab D, Terinde R. Prediction of fetal anemia with Doppler measurement of the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by maternal blood group alloimmunization or parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **18**: 232–236.
132. Oepkes D, Seaward PG, Van den Bussche FP, Windrim R, Kingdom J, Beyene J, Kanhai HHH, Ohlsson A, Ryan G, DIAMOND Study Group. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med* 2006; **355**: 156–164.
133. Martinez-Portilla RJ, Lopez-Felix J, Hawkins-Villareal A, Villafan-Bernal JR, Paz Y Miño F, Figueras F, Borrell A. Performance of middle cerebral artery peak systolic velocity for the prediction of fetal anemia in untransfused and transfused fetuses: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; **54**: 722–731.
134. Mari G, Abuhamad AZ, Cosmi E, Segata M, Altaye M, Akiyama M. Middle cerebral artery peak systolic velocity: technique and variability. *J Ultrasound Med* 2005; **24**: 425–430.
135. Hanif F, Drennan K, Mari G. Variables that affect the middle cerebral artery peak systolic velocity in fetuses with anemia and intrauterine growth restriction. *Am J Perinatol* 2007; **24**: 501–505.
136. Odibo AO, Campbell WA, Feldman D, Ling PY, Leo M V, Borgida AF, Rodis JF. Resolution of human parvovirus B19-induced nonimmune hydrops after intrauterine transfusion. *J Ultrasound Med* 1998; **17**: 547–550.
137. Management of parvovirus infection in pregnancy and outcomes of hydrops: a survey of members of the Society of Perinatal Obstetricians. *Am J Obstet Gynecol* 1998; **179**: 985–988.
138. Bizjak G, Blondin D, Hammer R, Kozlowski P, Siegmann HJ, Stessig R. Acute infection with parvovirus B19 in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34**: 234–235.
139. Fairley CK, Smoleniec JS, Caul OE, Miller E. Observational study of effect of intrauterine transfusions on outcome of fetal hydrops after parvovirus B19 infection. *Lancet* 1995; **346**: 1335–1337.
140. Bascietto F, Liberati M, Murgano D, Buca D, Iacovelli A, Flacco ME, Manzoli L, Fanciliari A, Scambia G, D'Antonio F. Outcome of fetuses with congenital parvovirus B19 infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **52**: 569–576.
141. Grant GB, Reef SE, Patel M, Knapp JK, Dabbagh A. Progress in Rubella and Congenital Rubella Syndrome Control and Elimination - Worldwide, 2000-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; **66**: 1256–1260.
142. Grillner L, Forsgren M, Barr B, Bottiger M, Danielsson L, de Verdier C. Outcome of rubella during pregnancy with special reference to the 17th-24th weeks of gestation. *Scand J Infect Dis* 1983; **15**: 321–325.
143. Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 1982; **2**: 781–784.
144. Enders G, Nickerl-Pacher U, Miller E, Cradock-Watson JE. Outcome of confirmed periconceptional maternal rubella. *Lancet* 1988; **1**: 1445–1447.
145. Morgan-Capner P, Miller E, Vurdien JE, Ramsay ME. Outcome of pregnancy after maternal reinfection with rubella. *CDR (Lond Engl Rev)* 1991; **1**: R57–59.
146. Isaac BM, Zucker JR, Giannotti FR, Abernathy E, Icenogle J, Rakeman JL, Rosen JB. Rubella Surveillance and Diagnostic Testing among a Low-Prevalence Population, New York City, 2012–2013. *Clin Vaccine Immunol* 2017; **24**: 2012–2013.
147. Khorrami SMS, Mokhtari-Azad T, Yavarian J, Nasab GSF, Naseri M, Jandaghi NZS. The etiology of Rubella IgM positivity in patients with rubella-like illness in Iran from 2011 to 2013. *J Med Virol* 2015; **87**: 1846–1852.
148. De Carolis S, Tabacco S, Rizzo F, Perrone G, Garufi C, Botta A, Salvi S, Benedetti P, Lanzone A. Association between false-positive TORCH and antiphospholipid antibodies in healthy pregnant women. *Lupus* 2018; **27**: 841–846.
149. Böttiger B, Jensen IP. Maturation of rubella IgG avidity over time after acute rubella infection. *Clin Diagn Virol* 1997; **8**: 105–111.
150. Enders G, Knotek F. Rubella IgG total antibody avidity and IgG subclass-specific antibody avidity assay and their role in the differentiation between primary rubella and rubella reinfection. *Infection* 1989; **17**: 218–226.
151. Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L. Humoral immune response after primary rubella virus infection and after vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 2007; **14**: 644–647.
152. Tang JW, Aarons E, Hesketh LM, Strobel S, Schalasta G, Jauniaux E, Brink NS, Enders G. Prenatal diagnosis of congenital rubella infection in the second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2003; **23**: 509–512.
153. Public Health England. Guidance on the investigation, diagnosis and management of viral illness, or exposure to viral rash illness, in pregnancy. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/821550/viral\\_rash\\_in\\_pregnancy\\_guidance.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/821550/viral_rash_in_pregnancy_guidance.pdf)
154. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994; **343**: 1548–1551.
155. Pastuszak AL, Levy M, Schick B, Zuber C, Feldkamp M, Gladstone J, Bar-Levy F, Jackson E, Donnemfeld A, Meschino W. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med* 1994; **330**: 901–905.
156. Meyberg-Solomayer GC, Fehm T, Müller-Hansen I, Enders G, Poets C, Wallwiener D, Solomayer E-F. Prenatal ultrasound diagnosis, follow-up, and outcome of congenital varicella syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2006; **21**: 296–301.
157. Pretorius DH, Hayward I, Jones KL, Stamm E. Sonographic evaluation of pregnancies with maternal varicella infection. *J Ultrasound Med* 1992; **11**: 459–463.
158. Lécure F, Taurelle R, Bernard JP, Parrat S, Lafay-pillet MC, Rozenberg F, Lebon P, Dommegues M. Varicella zoster virus infection during pregnancy: the limits of prenatal diagnosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; **56**: 67–68.
159. Mattson SN, Jones KL, Gramling LJ, Schonfeld AM, Riley EP, Harris JA, Chambers CD. Neurodevelopmental follow-up of children of women infected with varicella during pregnancy: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J* 2003; **22**: 819–823.
160. Sauerbrei A, Wutzler P. The congenital varicella syndrome. *J Perinatol* 2000; **20**: 548–554.
161. Moully F, Mirlesse V, Méritet JF, Rozenberg F, Poissonier MH, Lebon P, Daffos F. Prenatal diagnosis of fetal varicella-zoster virus infection with polymerase chain reaction of amniotic fluid in 107 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1997; **177**: 894–898.
162. Hofmeyr GJ, Moolla S, Lawrie T. Prenatal sonographic diagnosis of congenital varicella infection - A case report. *Prenat Diagn* 1996; **16**: 1148–1151.
163. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: The use of oral acyclovir in otherwise healthy children with varicella. *Pediatrics* 1993; **91**: 674–676.
164. Miller E, Cradock-Watson JE, Ridehalgh MK. Outcome in newborn babies given anti-varicella-zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella-zoster virus. *Lancet* 1989; **2**: 371–373.
165. Pasternak B, Hviid A. Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. *JAMA* 2010; **304**: 859–866.
166. Kesson AM, Grimwood K, Burgess MA, Ferson MJ, Gilbert GL, Hogg G, Isaacs D, Kakakios A, McIntyre P. Acyclovir for the prevention and treatment of varicella zoster in children, adolescents and pregnancy. *J Paediatr Child Health* 1996; **32**: 211–217.
167. Dunkle LM, Arvin AM, Whitley RJ, Rotbart HA, Feder HM, Feldman S, Gershon AA, Levy ML, Hayden GF, McGuirt PV. A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. *N Engl J Med* 1991; **325**: 1539–1544.
168. Balfour HH, Rotbart HA, Feldman S, Dunkle LM, Feder HM, Prober CG, Hayden GF, Steinberg S, Whitley RJ, Goldberg L. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy adolescents. The Collaborative Acyclovir Varicella Study Group. *J Pediatr* 1992; **120**: 627–633.
169. Wallace MR, Bowler WA, Murray NB, Brodine SK, Oldfield EC. Treatment of adult varicella with oral acyclovir. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1992; **117**: 358–363.
170. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD, Lanciotti RS, Tesh RB. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis* 2011; **17**: 880–882.
171. Deardar DT, Chung WM, Brooks JT, Smith JC, Woldai S, Hennessey M, Kwit N, Mead P. Male-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus—Texas, January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; **65**: 372–374.
172. D'Ortenzio E, Matheron S, Yazdanpanah Y, de Lamballerie X, Hubert B, Piorkowski G, Maquart M, Descamps D, Diamond F, Leparac-Goffart I. Evidence of Sexual Transmission of Zika Virus. *N Engl J Med* 2016; **374**: 2195–2198.
173. WHO. World Health Organisation: Vector control operations framework for Zika virus. Operations framework. <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/vector-control/en/> (2016) [Accessed 16 August 2021].
174. Centers for Disease Control and Prevention. Zika travel information. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/zika-travel-information>.
175. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, Pretrick M, Marfel M, Holzbauer S, Dubray C, Guillaumont L, Griggs A, Bel M, Lambart AJ, Laven J, et al. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 2009; **360**: 2536–2543.
176. de Laval F, Mathews S, Maquart M, Yvvard E, Barthes N, Combes C, Rousset D, Leparac-Goffart I, Briolant S. Prospective Zika virus disease cohort: systematic screening. *Lancet* 2016; **388**: 868.
177. Krauer F, Riesen M, Reveiz L, Oladapo OT, Martínez-Vega R, Porgo T V, Haefliger A, Broutet NJ, Low N, WHO Zika Causality Working Group. Zika Virus Infection as a Cause of Congenital Brain Abnormalities and Guillain-Barre' Syndrome: Systematic Review. *PLoS Med* 2017; **14**: e1002203.
178. Wilder-Smith A, Gubler DJ, Weaver SC, Monath TP, Heymann DL, Scott TW. Epidemic arboviral diseases: priorities for research and public health. *Lancet Infect Dis* 2017; **17**: e101–e106.
179. Krow-Lucal ER, Biggerstaff BJ, Staples JE. Estimated Incubation Period for Zika Virus Disease. *Emerg Infect Dis* 2017; **23**: 841–845.

180. Landry ML, St George K. Laboratory Diagnosis of Zika Virus Infection. *Arch Pathol Lab Med* 2017; **141**: 60 – 67.
181. RCOG, RCM, PHE, HPS. Zika Virus Infection and Pregnancy Information for Healthcare Professionals updated 2019. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/zika-virus-rcog-feb-2019.pdf>
182. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 6 – 7.
183. Papageorgiou AT, Thilaganathan B, Bilardo CM, Ngu A, Malinger G, Herrera M, Salomon LJ, Riley LE, Copel JA. ISUOG Interim Guidance on ultrasound for Zika virus infection in pregnancy: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 530 – 532.
184. Brasil P, Pereira JP, Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, Rabello RS, Valderramos SG, Halai U-A, Salles TS, Zin AA, Horowitz D, Daltro P, Boechat M, Raja Gabaglia C, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med* 2016; **375**: 2321 – 2334.
185. Chibueze EC, Tirado V, Lopes K da S, Balogun OO, Takemoto Y, Swa T, Dagvadorj A, Nagata C, Morisaki N, Menendez C, Ota E, Mori R, Oladapo OT. Zika virus infection in pregnancy: a systematic review of disease course and complications. *Reprod Health* 2017; **14**: 28.
186. Hazin AN, Poretti A, Di Cavalcanti Souza Cruz D, Tenorio M, van der Linden A, Pena LJ, Brito C, Gil LHV, de Barros Miranda-Filho D, Marques ET de A, Turchi Martelli CM, Alves JGB, Huisman TA. Computed Tomographic Findings in Microcephaly Associated with Zika Virus. *N Engl J Med* 2016; **374**: 2193 – 2195.
187. Soares de Oliveira-Szejnfeld P, Levine D, Melo AS de O, Amorim MMR, Batista AGM, Chimelli L, Tanuri A, Aguiar RS, Malinger G, Ximenes R, Robertson R, Szejnfeld J, Tovar-Moll F. Congenital Brain Abnormalities and Zika Virus: What the Radiologist Can Expect to See Prenatally and Postnatally. *Radiology* 2016; **281**: 203 – 218.
188. de Fatima Vasco Aragao M, van der Linden V, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, Sobral da Silva P, Durce Costa Gomes de Carvalho M, van der Linden A, Cesario de Holanda A, Valenca MM. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ* 2016; **353**: i1901.
189. DePaula Freitas B, De Oliveira Dias JR, Prazeres J, Sacramento GA, Ko AI, Maia M, Belfort R. Ocular findings in infants with microcephaly associated with presumed Zika virus congenital infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol* 2016; **134**: 529 – 535.
190. Ventura C V, Maia M, Ventura B V, Linden V Van Der, Araújo EB, Ramos RC, Rocha MAW, Carvalho MDCG, Belfort R, Ventura LO. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arq Bras Oftalmol* 2016; **79**: 1– 3.
191. Pardo P, Rollins N, Saxena S. Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. *Bull World Health Organ* 2016; **94**: 406 – 406A.
192. França GVA, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CMP, Carmo EH, Pedi VD, Nunes ML, Castro MC, Serruya S, Silveira MF, Barros FC, Victora CG. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *Lancet* 2016; **388**: 891 – 897.
193. van der Linden V, Pessoa A, Dobyns W, Barkovich AJ, Júnior H van der L, Filho ELR, Ribeiro EM, Leal M de C, Coimbra PP de A, Aragão M de FVV, Verçosa I, Ventura C, Ramos RC, Cruz DDCS, Cordeiro MT, Mota VMR, Dott M, Hillard C, Moore CA. Description of 13 Infants Born During October 2015–January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth - Brazil. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; **65**: 1343 – 1348.
194. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, Salje H, Van Kerkhove MD, Abadie V, Garel C, Fontanet A, Mallet H-P. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. *Lancet (London, England)* 2016; **387**: 2125 – 2132.
195. Honein MA, Dawson AL, Petersen EE, Jones AM, Lee EH, Yazdy MM, Ahmad N, Macdonald J, Evert N, Bingham A, Ellington SR, Shapiro-Mendoza CK, Oduyibo T, Fine AD, Brown CM, et al. Birth defects among fetuses and infants of US women with evidence of possible Zika virus infection during pregnancy. *JAMA* 2017; **317**: 59 – 68.
196. Shapiro-Mendoza CK, Rice ME, Galang RR, Fulton AC, VanMaldeghem K, Prado MV, Ellis E, Anesi MS, Simeone RM, Petersen EE, Ellington SR, Jones AM, Williams T, Reagan-Steiner S, Perez-Padilla J, et al., Zika Pregnancy and Infant Registries Working Group. Pregnancy Outcomes After Maternal Zika Virus Infection During Pregnancy - U.S. Territories, January 1, 2016–April 25, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; **66**: 615 – 621.
197. Pomar L, Malinger G, Benoist G, Carles G, Ville Y, Rousset D, Hcini N, Pomar C, Jolivet A, Lambert V. Association between Zika virus and fetopathy: a prospective cohort study in French Guiana. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; **49**: 729 – 736.
198. Pomar L, Vouga M, Lambert V, Pomar C, Hcini N, Jolivet A, Benoist G, Rousset D, Matheus S, Malinger G, Panchoad A, Carles G, Baud D. Maternal-fetal transmission and adverse perinatal outcomes in pregnant women infected with Zika virus: prospective cohort study in French Guiana. *BMJ* 2018; **363**: k4431.
199. Kurtz AB, Wapner RJ, Rubin CS, Cole-Beuglet C, Ross RD, Goldberg BB. Ultrasound criteria for in utero diagnosis of microcephaly. *J Clin Ultrasound* 1980; **8**: 11 – 16.
200. Calvet G, Aguiar RS, Melo ASO, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, Araujo ESM, de Sequeira PC, de Mendonça MCL, de Oliveira L, Tschoeke DA, Schrago CG, Thompson FL, Brasil P, Dos Santos FB, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis* 2016; **16**: 653 – 660.
201. Public Health England. Zika Virus Congenital Infection: Guidance for Neonatologists and Paediatricians. 2019. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/780732/Zika\\_neonatal\\_guidance.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/780732/Zika_neonatal_guidance.pdf)
202. Benoist G, Ville Y. Fetal infections. In *Fetal Medicine: Basic Science and Clinical Practice*. Rodeck CH, Whittle MJ (eds). Churchill Livingstone: London, 2009.
203. Public Health England. Zika virus congenital infection: interim guidance for neonatologists and paediatricians. 2016. [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/543979/Zika\\_neonatal\\_guidance.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/543979/Zika_neonatal_guidance.pdf) [Accessed 16 August 2017].

## APPENDIX 1 Levels of evidence and grades of recommendation used in ISUOG Guidelines

### Classification of evidence levels


1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials or randomized controlled trials with very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials or randomized controlled trials with low risk of bias
1–	Meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials or randomized controlled trials with high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case–control or cohort studies or high-quality case–control or cohort studies with very low risk of confounding, bias or chance and high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case–control or cohort studies with low risk of confounding, bias or chance and moderate probability that the relationship is causal
2–	Case–control or cohort studies with high risk of confounding, bias or chance and significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies, e.g. case reports, case series
4	Expert opinion

### Grades of recommendation

A	At least one meta-analysis, systematic review or randomized controlled trial rated as 1++ and directly applicable to the target population; or systematic review of randomized controlled trials or body of evidence consisting principally of studies rated as 1+ applicable directly to the target population and demonstrating overall consistency of results
B	Body of evidence including studies rated as 2++ applicable directly to the target population and demonstrating overall consistency of results; or evidence extrapolated from studies rated as 1++ or 1+
C	Body of evidence including studies rated as 2+ applicable directly to the target population and demonstrating overall consistency of results; or evidence extrapolated from studies rated as 2++
D	Evidence of level 3 or 4; or evidence extrapolated from studies rated as 2+
Good practice point	Recommended best practice based on clinical experience of the Guideline Development Group

**SUPPORTING INFORMATION ON THE INTERNET**

The following supporting information may be found in the online version of this article:

 **Figure S1** Investigation for parvovirus B19 in pregnant women presenting with rash or following exposure to viral rash (adapted from Public Health England<sup>153</sup>).

**Figure S2** Technique for measuring middle cerebral artery Doppler (adapted from Mari *et al.*<sup>134</sup>).

**Figure S3** Ultrasound findings in fetuses with fetal varicella syndrome.

**Table S1** Frequency of abnormal ultrasound findings in pregnancies complicated by congenital cytomegalovirus infection<sup>18</sup>

**Table S2** Inclusion criteria used by Leruez-Ville *et al.*<sup>54</sup> to define fetus moderately infected with cytomegalovirus (CMV)

**Table S3** Risk of *Toxoplasma gondii* congenital infection (transmission) and development of clinical signs in offspring < 3 years of age, according to gestational age (GA) at maternal seroconversion<sup>66,79</sup>

**Table S4** Interpretation of serological test results for toxoplasma infection performed at clinical (non-reference) laboratories<sup>79</sup>

**Table S5** Ultrasound abnormalities in fetuses infected by parvovirus B19<sup>202</sup>

**Table S6** Fetal and neonatal abnormalities reported in pregnancies with congenital Zika syndrome (CZS)<sup>184 - 190,203</sup>