Ultrasound Obstet Gynecol 2020; **56**: 128 – 151
Published online 13 May 2020 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). **DOI:** 10.1002/uog.21991

isuog.org GUIDELINES

رهنمودهای عملی ISUOG : نقش سونوگرافی در عفونت مادرزادی

ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in congenital infection

مترجمین:

دکتر مریم کاشانیان، استاد دانشگاه علوم پزشکي ایران، نایب رئیس انجمن علمی متخصصین زنان و زایمان ایران

دکتر مریم رحیمی، استادیار دانشگاه علوم پزشکي ایران

دکتر ملیحه فاکهی، استادیار دانشگاه علوم پزشکي ایران

ویرایش:

دکتر اعظم السادات موسوی، استاد دانشگاه علوم پزشکي تهران، رئیس انجمن علمی متخصصین زنان و زایمان ایران

Translated by:

Maryam Kashanian, MD, Obs & Gyne, Professor of Iran University of Medical Science, Vice president of National Iranian Association of Gynecologists and Obstetricians (NAIGO)

Maryam Rahimi, MD, Obs & Gyne, Assistant Professor of Iran University of Medical Science,

Maliheh Fakehi, MD, Obs & Gyne, Assistant Professor of Iran University of Medical Science,

Reviewed by:

Azam Sadat Moosavi, MD, Obs & Gyne, Professor of Tehan University of Medical Science, President of National Iranian Association of Gynecologists and Obstetricians (NAIGO).

کمیته استاندارد های بالینی

انجمن بین المللی سونوگرافی در زنان و زایمان (ISUOG) یک سازمان علمی است که طبابت بالینی صحیح و آموزش و تحقیقات با کیفیت بالا در رابطه با تصویربرداری تشخیصی در مراقبت های بهداشتی زنان را تشویق می کند. کمیته استانداردهای بالینی ISUOG (CSC) (ISUOG Clinical Standards Committee) وظیفه دارد دستورالعملهای عملی و بیانیه های اجماع را به عنوان توصیه های آموزشی تهیه کند که به مراقبین بهداشتی از متخصصان فن یک رویکرد مبتنی بر اجماع برای تصویربرداری تشخیصی ارائه دهد. آنها در نظر دارند آنچه را که توسط ISUOG بهترین عمل در زمانی که ارائه می شوند در نظر گرفته می شود را ، منعکس نمایند. اگرچه ISUOG تمام تلاش خود را برای اطمینان از صحیح بودن دستورالعمل ها در زمان ارائه انجام داده است ، نه انجمن و نه هیچ یک از کارمندان یا اعضای آن مسئولیت عواقب هرگونه داده ، نظرات یا اظهارات گمراه کننده یا نادرست منتشره از سوی کمیته استانداردهای بالینی را قبول نمی کنند. اسناد ISUOG CSC برای ایجاد یک استاندارد قانونی از مراقبت ها در نظر گرفته نشده است ، زیرا تفسیر شواهدی که در زیر این دستورالعمل ها وجود دارد ممکن است تحت تأثیر شرایط فردی ، پروتکل محلی و منابع موجود قرار گیرد. دستورالعمل های مصوب با مجوز (info@isuog.org) ISUOG رایگان قابل توزیع است.

مقدمه

معاینه سونوگرافی در تشخیص و مدیریت عفونت مادرزادی کلیدی است. در بعضی موارد ، یافتن اولیه ویژگیهای سونوگرافی غیر طبیعی ممکن است آزمایش سرولوژیکی مادر را برای عفونت مادرزادی آغاز کند ؛ در سایر موارد ، غربالگری عفونت یا علائم بیماری مادر ممکن است منجر به اسکن سونوگرافی هدفمند با هدف آشکار کردن عواقب جنینی شود. پس از تشخیص عفونت مادرزادی ، می توان از سونوگرافی برای تعیین پیش آگهی جنین و هدایت تحقیقات و مدیریت بیشتر استفاده کرد. در این راهنما ما نقش سونوگرافی در تشخیص و مدیریت عفونت مادرزادی ، بحث در مورد علائم سونوگرافی و ارزش پیش آگهی یافته های سونوگرافی را بررسی می کنیم. ما به طور مفصل به شش نوع عفونت و عوامل ایجاد کننده آنها می پردازیم: سیتومگالوویروس (CMV)، توکسوپلاسما ، پاروویروس B19 ، ویروس سرخجه ، ویروس واریسلا زوستر (VZV ، که باعث ایجاد آبله مرغان می شود) و ویروس Zika (ZIKV). برای هر یک ، ما در مورد علائم سونوگرافی ، زمان عفونت در رابطه با سن حاملگی و تشخیص عفونت مادر و جنین بحث می کنیم و خلاصه ای از مدیریت مناسب را ارائه می دهیم. این راهنما به پیشگیری یا غربالگری معمول برای عفونت های مادرزادی نمی پردازد ، زیرا این مسئله می تواند بین کشورها متفاوت باشد. پزشکان باید در مورد اینکه آیا غربالگری را پیشنهاد دهند ، سن حاملگی در غربالگری ، روش غربالگری ، تفسیر آزمون و پیگیری افرادی که از نظر غربالگری مثبت یا منفی هستند، از دستورالعمل های محلی پیروی کنند .

علیرغم این واقعیت که گزارش های موردی مربوط به عفونت ویروس تبخال داخل رحمی (HSV) منتشر شده اند ، این عفونت در اینجا گنجانده نشده است ، زیرا اکثر عفونت های HSV نوزادی از تماس مستقیم جنین با کانال زایمان آلوده یا از

طریق عفونت صعودی پس از پارگی زودرس غشاهای آمنیوتیک بدست می آید. انتقال داخل رحمی عفونت HSV از مادر به جنین نادر است ، تخمین زده می شود که تنها در 5٪ موارد اتفاق میافتد، و ثانویه به انتشار از طریق جفت هماتوژن رخ میدهد.[1]

شناسایی و ارزیابی شواهد

کتابخانه کوکران و ثبت کارآزمایي هاي کنترل شده کوکران، برای کارآزمایي هاي تصادفی کنترل شده ، بازبيني هاي سیستماتیك و متاآنالیز های مربوط جستجو شدند. ما همچنین یک جستجوی MEDLINE برای دوره 1966 تا 2019 انجام دادیم. تاریخ آخرین جستجو 15 مه 2019 بود. همچنین شرح اقدامات و چکیده های کنفرانس های مربوط نیز جستجو شدند. پایگاههای داده ها با استفاده از اصطلاحات مربوط به MeSH با در نظر گرفتن همه زیر عناوین جستجو شدند. این اقدامات با جستجوی کلمات کلیدی "مادرزادی" ، "عفونت" ، "بارداری" ، "سونوگرافی" ، "سیتومگالوویروس" ، "زیکا" ، "توکسوپلاسما" ، "سرخجه" ، "ویروس واریسلا زوستر" ، "پاروویروس" و "ناهنجاری".ترکیب شدند. همچنین کتابخانه ملی بهداشت و National Guidelines Clearing House نیز برای دستورالعمل ها و بررسی های مربوطه جستجو شدند. مطالب منتشر نشده با جستجوی وب سایتهای ارزیابی فناوری سلامت و آژانسهای مرتبط با ارزیابی فناوری سلامت ، مجموعه راهنماهای بالینی و رجیستریهای کارآزمایی های بالینی مشخص شدند. این جستجو محدود به زبان انگلیسی بود. هر زمان ممکن باشد ، توصیه ها براساس شواهد و مدارکی که از آنها پشتیبانی می کند ، مبتنی هستند و صریحاً با آنها در ارتباط هستند. جزئیات درجات توصیه شده در این دستورالعمل ها در پیوست 1 آورده شده است. گزارش سطوح شواهد برای این دستورالعملها کاربرد ندارد. توصیه های فاقد شواهد به عنوان "نکات خوب عملی" نام برده می شوند.

علائم پیشنهاد دهنده عفونت مادرزادی

جدول 1 علائم سونوگرافی پیشنهاد دهنده عفونت مادرزادی را خلاصه می کند. وجود هیچ یک از این علائم سونوگرافی تشخیص دهنده نیست ، بلکه صرفاً پیشنهاد دهنده عفونت مادرزادی مانند CMV ، توکسوپلاسما ، سرخچه ، VZV یا ZIKV میباشد، و باید آزمایشات مربوط به این عفونت ها را مطرح کند. در موارد هیدروپس جنینی یا کم خونی ، آزمایش پاروویروس نیز باید انجام شود.

به خانمهای بارداری که راش غیر وزیکولر و / یا علائم یا نشانه های دیگری که نشان دهنده عفونت ویروسی سیستمیک هستند دارند، باید آزمایش سرخجه و پاروویروس B19 را پیشنهاد کرد. به زنانی که دچار راش در صورت هستند (پیشنهاد کننده سندرم "گونه ی سیلی خورده") باید تست پاروویروس B19 پیشنهاد شود. به افرادی که سابقه مواجهه بالقوه با توکسوپلاسما را دارند و مبتلا به ضعف عمومی هستند، که پیشنهاد دهنده عفونت سیستمیک است، باید آزمایش از نظر این عفونت پیشنهاد داده شود. تاریخچه سفر زن یا شریک زندگی اش به کشورهایی که انتقال ZIKV در انها شناخته شده است باید آزمایش ZIKV را االزامی سازد.

تشخیص عفونت مادری

متداول ترین آزمایشاتی که برای تشخیص عفونت مادری مورد استفاده قرار می گیرند ، آزمایش های enzyme-linked immunosorbent assay ((ELISA) است. ترکیب آزمایش سرولوژی آنتی بادی برای ایمونوگلوبولین های اختصاصی ویروس M (IgM) و ایمونوگلوبولین G (IgG) ، در حالت ایده آل با یک آزمایش از قبل از عفونت اولیه ، برای تشخیص و تعیین زمان عفونت در رابطه با سن حاملگی، اغلب کمک دهنده است. آزمایش کمبود آنتی بادی Antibody avidity testingهمچنین می تواند در این زمینه کمک دهنده باشد ؛ هرچه زمان از عفونت اولیه بیشتر گذشته باشد ، میزان بیشتری از avidity دیده می شود.

تشخیص عفونت جنینی

اگر جنین آلوده باشد ، هرچه زودتر در بارداری این اتفاق بیافتد ، احتمال ابتلا به آن بیشتر است. هنگامی که یک عفونت مادری با آزمایش سرولوژیکی تشخیص داده شود (چه از طریق علائم مادر ، چه از طریق ارتباط با فرد آلوده دیگر یا کشف ناهنجاری در سونوگرافی) ایجاد شود ، احتمال عفونت جنین باید در نظر گرفته شود. تشخیص قطعی عفونت جنین فقط با آزمایش تهاجمی ، معمولاً با به دست آوردن مایع آمنیوتیک توسط آمنیوسنتز یا گاهی اوقات با نمونه گیری خون بند ناف جنین امکان پذیر است. به عنوان یک قاعده ، آنالیز polymerase chain reaction مایع آمنیوتیک (PCR) تا 6 - 8 هفته پس از عفونت اولیه مادر مثبت نخواهد بود. علاوه بر این ، ادرار جنین تا حداقل 18 تا 20 هفته حاملگی به خوبی برقرار نشده است ، بنابراین احتمالاً آمنیوسنتز قبل از آن منفی خواهد بود زیرا ویروس در غلظت های کافی در ادرار دفع نمی شود. این بدان معنی است که آمنیوسنتز باید تا بعد از 18 - 20 هفته حاملگی و به طور ایده آل ، تا بیش از 8 هفته پس از عفونت اولیه مادری به تعویق بیفتد. شواهد گذشته نگر وجود دارد که نشان می دهد مهمترین عوامل خطر برای نتایج منفی کاذب ، فاصله زمانی بین عفونت مادری و آمنیوسنتز <8 هفته و سن حاملگی <18 هفته در آمنیوسنتز است.[2]

توجه به این نکته ضروری است که تأیید عفونت جنینی لزوماً به این معنی نیست که جنین با پاتوژن آلوده خواهد شد. یک جنین آلوده به عفونت ممکن است هرگز ناهنجاری های ساختاری قابل تشخیص در سونوگرافی یا در تصویربرداری مانند تصویربرداری با رزونانس مغناطیسی (MRI) در پس از زایمان را نداشته باشد. با این وجود ، همچنین این مهم است که تشخیص دهیم که حتی جنین هایی که هیچ ناهنجاری تصویربرداری از خود نشان نمی دهند ، هنوز هم ممکن است از عواقب طولانی مدت رنج ببرند ، که پیش بینی آن ممکن است دشوار باشد. این موضوع را باید در پیگیری طولانی مدت چنین مواردی در نظر گرفت.

جدول 1: علائم سونوگرافی پیشنهاد دهنده عفونت مادرزادی

ناهنجاری های جفتی /مایع آمنیوتیک	ناهنجاری های اکسترا کرانیال	ناهنجاری های کرانیال
Placentomegaly	Small-for-gestational age	Ventriculomegaly
Placental calcifications	Hyperechogenic bowel	Calcifications
Oligohydramnios/anhydramnios	Hepatomegaly	Intraventricular synechiae
Polyhydramnios	Splenomegaly	Cerebellar abnormalities
	Liver calcifications	Vermian hypoplasia
	Ascites	Cerebellar hemorrhage
	Pericardial effusion	Calcifications
	Skin edema	Cysts
	Hydrops or fetal anemia	Periventricular pseudocysts
	(MCA-PSV > 1.5 MoM) in absence of maternal atypical antibodies	Malformations of cortical development
		Lissencephaly-pachygyria
		Oligo-/pachygyria
		Polymicrogyria
		Schizencephaly
		Microcephaly

علائم به ترتیب تقریبی فرکانس ذکر شده اند. همه علائم سونوگرافی در همه عفونت ها وجود ندارند؛ برخی از آنها در برخی از عفونت های خاص بسته به پاتوژن شایع تر هستند .MCA ، شریان مغزی میانی؛ MoM ، multiples of the median؛ PSV ، peak systolic velocity.

سیتومگالوویروس(CYTOMEGALOVIRUS (CMV

CMV ، عضو خانواده تبخال انسانی ، شایع ترین علت ویروسی عفونت مادرزادی است ، که 0/2-2/2 درصد از کل تولدهای زنده را مبتلا میکند.3-5 بیشترین علت غیر ژنتیکی کم شنوایی حسی عصبی sensorineural hearing loss (SNHL) و یکی از دلایل عمده ناتوانی عصبی است. در حدود 10 - 15٪ از نوزادان مبتلا به CMV مادرزادی در بدو تولد علامت دار هستند و تا 25٪ از کودکان آلوده دارای نقص طولانی مدت هستند.[6، 7]

عفونت CMV ممکن است برای اولین بار در دوران بارداری به دست آید (عفونت اولیه) یا ممکن است ناشی از فعال شدن مجدد عفونت قبلی یا عفونت مجدد با یک سویه متفاوت ویروس (عفونت غیر اولیه) باشد. قبل از تولد ، انتقال ویروس به جنین از طریق جفت صورت می گیرد. انتقال بیشتر احتمال دارد از ابتلا به عفونت اولیه مادر در دوران بارداری صورت گیرد تا به دنبال عفونت غیر اولیه.[8]

نوزادانی که از مادران مبتلا به عفونت CMV اولیه در دوران بارداری متولد می شوند ، به طور متوسط خطر ابتلا به عفونت مادرزادی را به ترتیب 30 - 40٪ دارند، [9] در حالی که کسانی که به دنبال عفونت غیر اولیه مادری متولد شده اند به ترتیب ریسک 1 - 2٪ دارند .[5] به نظر می رسد خطر عفونت مادرزادی با توجه به مرحله ای از بارداری که در آن

عفونت اولیه رخ می دهد متفاوت باشد ، از حدود 30٪ در سه ماهه اول به 47٪ در سه ماهه سوم افزایش می یابد. [10،11] در حالی که خطر انتقال ویروسی در اوایل بارداری کمتر است ، نسبت مواردي که تشخیص قبل از تولد عفونت شدید جنینی را نشان مي دهند بیشتر وقتی است که عفونت در سه ماهه اول در مقایسه با سه ماهه سوم بارداري رخ دهد.[12،13] بر همین اساس ، عواقب طولانی مدت برای جنین شدیدتر است ، با شواهد جدیدی که نشان می دهد عواقب طولانی مدت فقط بعد از عفونت سه ماهه اول رخ می دهد.[13، 14] اکثر زنانی که برای اولین بار عفونت CMV را در دوران بارداری به دست می آورند (عفونت اولیه) بدون علامت خواهند ماند.[15] با این حال ، یک گروه اقلیت علائم مشابه علائم مونونوکلئوزعفونی (glandular fever) شامل را تب ، ضعف ، میالژی ، لنفادنوپاتی گردنی و به میزان کمتر هپاتیت و پنومونی را تجربه میکنند ، اگر چه تعداد قلیلی از عواقب طولانی مدت رنج می برند. درست مانند سایر ویروسهای هرپس ، CMV می تواند در مکانهای خاص ، عمدتاً در غدد بزاقی ، به صورت نهفته باقی بماند ، اما می تواند در هر زمان ، از جمله در دوران بارداری ، دوباره فعال شود.

تشخیص عفونت CMV مادری

توصیه ها

- تشخیص عفونت CMV اولیه در بارداری می تواند به شرح زیر باشد: (الف) ظهور IgG اختصاصی CMV در زنی که قبلاً سروونگاتیو بوده است. یا (ب) نشان دادن آنتی بادی CMV IgM و IgG avidity پایین (**گرید توصیه B).**
- با آزمایش های سرولوژیک نمی توان عفونت غیر اولیه مادری را رد کرد **(گرید توصیه C) .**

از آنجا که غربالگری روتین CMV در دوره قبل از تولد چندین معیار برای یک آزمایش غربالگری موثر را برآورده نمی کند ، ونه حداقل واقعیت که تاکنون هیچ درمانی مؤثر در دوران بارداری وجود نداشته است ، غربالگری روتین در اکثر کشورها توصیه نمی شود.[16، 17] در نتیجه ، آزمایش سرولوژیکی برای CMV فقط به زنانی ارائه می شود که علائم شبیه آنفلوانزا یا علائم مونونوکلئوزعفونی (glandular fever) (با نتایج آزمایش منفی برای ویروس اپشتین بار) یا علائم هپاتیت (با نتایج تست منفی هپاتیت A، B و C) در دوران بارداری داشته اند ، یا در کسانی که سونوگرافی روتین ناهنجاری های جنین پیشنهاد دهنده عفونت CMV را نشان دهد ،از قبیل ونتریکولو مگالی ، میکروسفالی ، کلسیفیکاسیون ، synechiae داخل بطنی(intraventricular synechiae) ، خونریزی داخل جمجمه (intracranial hemorrhage) ، کیستهای پری ونتریکولر (periventricular cysts)، هیپوپلازی مخچه (cerebellar hypoplasia)، ناهنجاری های قشر مغزی (cortical abnormalities) ، روده هیپر اکوژن(hyperechogenic bowel)، محدودیت رشد جنین (Fetal growth restriction (FGR، افیوژن پریکاردی (pericardial effusion)، آسیت یا هیدروپس جنین.[18,19] فراوانی ناهنجاری های سونوگرافی جنین در موارد با عفونت مادرزادی CMV در جدول S1 نشان داده شده است.[18]

در حالی که برای سایر عفونت های ویروسی ، مانند سرخچه ، وجود IgM اغلب تشخیصی برای عفونت اولیه اخیر است ، این مورد در مورد CMV صدق نمی کند.[20] دلایل متعددی برای این امر وجود دارد: IgM ممکن است برای ماهها پس از ابتلا به CMV اولیه باقی بماند؛ IgM ممکن است در طی عفونت ثانویه نشان داده شود؛ ممکن است با IgM به دلیل عفونت ویروسی دیگری ، به عنوان مثال ویروس Epstein-Barr، واکنش متقاطع داشته باشد ؛IgM ممکن است در نتیجه تحریک غیر اختصاصی پلی کلونال سیستم ایمنی بدن نشان داده شود. بنابراین ، آزمایش IgG اختصاصی CMV باید بهمراه آزمایش IgM ، به همراه آزمایش کمبود IgG (IgG avidity testing) برای زنان تست سرمی مثبت (seropositive) ، انجام شود تا زمان عفونت (یعنی قبل یا در دوران بارداری) مشخص شود. به

طور کلی ، یک شاخص کمبود کم (low avidity index) (<30٪) به شدت نشان دهنده عفونت اولیه اخیر (یعنی در 3 ماه گذشته) است ، در حالی که یک شاخص بالا (high avidity index) (> 60٪) به شدت نشان دهنده عفونت گذشته (یعنی بیش از 3 ماه قبل) یا عفونت ثانویه است.[21]

تشخیص عفونت CMV غیر اولیه می تواند دشوار باشد. افزایش سطح IgG عفونت ثانویه را تأیید نمی کند ، زیرا این ممکن است به دلیل تحریک پلی کلونال غیر اختصاصی سیستم ایمنی بدن باشد. در عمل ، بنابراین ، تنها راه تأیید عفونت CMV ثانویه و انتقال به نوزاد ، از طریق تجزیه و تحلیل CMV-PCR مایع آمنیوتیک میباشد.

تشخیص عفونت CMV جنینی

توصیه ها

- عفونت جنین باید با تشخیص CMV DNA بر روی تجزیه و تحلیل PCR مایعات آمنیوتیک تشخیص داده شود. آمنیوسنتز باید حداقل تا 8 هفته پس از زمان تخمینی عفونت مادر و بعد از 20 هفته حاملگی به تأخیر بیفتد. **(گرید توصیه B).**
- مهمترین عوامل خطر برای نتایج منفی کاذب فاصله زمانی بین عفونت و آمنیوسنتز <8 هفته و سن حاملگی در آمنیوسنتز <18 هفته است **(گرید توصیهC) .**

تشخیص عفونت جنینی با شناسایی ویروس یا ژنوم ویروسی (DNA) در مایع آمنیوتیک به دنبال آمنیوسنتز و PCR انجام می شود. زمان آمنیوسنتز بسیار مهم است ؛ ظهور ویروس در مایع آمنیوتیک به زمان لازم برای عبور ویروس از جفت و دفع ویروس در ادرار جنین بستگی دارد. بنابراین باید حداقل 8 هفته پس از عفونت مادر و بعد از 20 هفته حاملگی انجام شود.[2، 14، 22 ، 23] هنگامی که ادرار جنین به خوبی برقرار شود. داده های گذشته نگر وجود دارد که نشان می دهد حساسیت PCR مایع آمنیوتیک ممکن است در 17 و 20 هفته مشابه باشند ، مشروط بر اینکه یک فاصله زمانی حداقل 8 هفته بین عفونت مادر و آمنیوسنتز وجود داشته باشد. دو عامل خطر مهم برای نتیجه منفی کاذب فاصله زمانی <8 هفته و آمنیوسنتز قبل از 18 هفته است. [2]

شاخصهای پیش آگهی قبل از تولد در عفونت CMV مادرزادی

ویژگیهای بالینی CMV مادرزادی در بدو تولد شامل small-for-gestational age (SGA) در زمان زایمان ، میکروسفالی ، زردی ، پتشی یا پورپورا ، بثورات مافین زغال اخته (blueberry muffin) که نشان دهنده خون سازی خارج از مغز استخوان (extramedullary hematopoiesis) است ، و هپاتو اسپلنو مگالی است. پس از تشخیص پیش از تولد عفونت CMV جنین ، هدف اصلی پیش بینی خطر ابتلا به عفونت علامت دار در نوزاد است. ریسک یک پیامد بد بارداری که قبل از تولد ارزیابی می شود ، احتمالاً در کتب پزشکی بیش از حد تخمین شده است. این امر به این دلیل است که " پیامد بد بارداری " معمولاً بر اساس دو نکته تأیید می شود؛ هم جنینهای ختم بارداری شده ای که در آنها معاینه پس از مرگ (postmortem) علائم قابل توجهی از عفونت CMV را تایید کرده است و همچنین نوزادانی که با عفونت CMV علامت دار متولد شده اند. با این حال ، ویژگی های CMV مشخص شده در معاینه پس از مرگ (postmortem) ، از قبیل انکلوزیونهای سیتومگالیک در کلیه ها و کلسیفیکاسیون های پری ونتریکولر ، به احتمال زیاد با ریسک بالای عفونت نوزادی علامت دار همراه نیست. بنابراین ، تخمین های پیامد بد همانطور که در کتابها تعریف شده است باید با درجاتی از احتیاط مورد نظر قرار گیرند. این نکته همچنین حائز اهمیت است که ، اغلب ، آنچه پیش بینی می شود ، نوزادی است که از بدو تولد علامت دار است یا ناهنجاری هایی در MRI مغز دارد. باید در نظر

داشت که SNHL تأخیری (late-onset SNHL) یا سکلهای جانبی کمتر شدید تکاملی سیستم عصبی ممکن است بعداً مشهود شود ، بنابراین اهمیت پیگیری زمان کودکی و شنوایی کلیه نوزادان آلوده را برجسته می کند.

پیش بینی صحیح پیش از تولد پیش آگهی بد برای نوزادان مبتلا ، چالش برانگیز بوده است. تخمین ها عمدتاً بر سه عامل انجام می شود: (الف) زمان عفونت ؛ (ب) وجود و نوع ناهنجاری های جنینی ؛ و (ج) پارامترهای آزمایشگاهی.

(الف) سن حاملگی در عفونت مادری

توصیه ها

- زنان باید آگاه شوند که احتمال انتقال عمودی بعد از عفونت اولیه مادری به طور متوسط حدود 30 تا 40٪ است ،که با افزایش سن بارداری میزان افزایش مییابد، حدود 0-10 % در مرحله قبل از بارداری (preconception period) ، 25 - 45 درصد در حوالی باردار شدن (periconceptional period) و سه ماهه اول ،45٪ در سه ماهه دوم و 47 - 78٪ در سه ماهه سوم. **(گرید توصیه C).**
- زنان باید آگاه شوند که ، براساس داده های محدود ، احتمال بروز علائم شدید هنگام تولد در جنین آلوده پس از عفونت مادری اولیه در حوالی حامله شدن (periconceptional period) 70% ، در سه ماهه اول 20٪ ، در سه ماهه دوم 5٪ و در دوره قبل از بارداری (preconception period) یا سه ماهه سوم احتمالاً ناچیز است. **(گرید توصیه C).**

به نظر می رسد که ، مشابه با دیگر عفونت های ویروسی ، خطر انتقال عمودی با افزایش سن حاملگی در زمان عفونت مادری افزایش می یابد. ارتباط بین زمان عفونت و شدت پیامد جنینی / نوزادی کمتر تعریف شده است.

اگرچه در سال 1986 Stagno و همکارانش [12] هیچ تفاوتی در میزان انتقال عمودی با توجه به سن حاملگی در زمان عفونت پیدا نکردند ، مطالعات جدیدتر به شدت نشان می دهد میزان انتقال با پیشرفت سن حاملگی بیشتر است. به عنوان مثال ، Gindes و همکارانش [24] میزان انتقال 75٪ به دنبال ابتلا به عفونت اولیه بعد از 25 هفته بارداری را نشان دادند. Bode´us و همکارانش [25] 123 زن را دنبال کردند که در دوران بارداری دچار عفونت CMV اولیه شدند. میزان کل انتقال در جامعه مورد مطالعه 57/5٪ بود و آنها از نظر آماری تفاوت معناداری در میزان انتقال عمودی بین بیماران مبتلا به سروکانورشن (seroconversion) مادر در سه ماهه اول در مقابل در سه ماهه سوم (36٪ در مقابل 77.6٪؛ P <0.001؛) نشان دادند. خطر انتقال هنگام وقوع سروکانورشن (seroconversion) در سه ماهه دوم 44.9٪ بود. یک مطالعه دیگر[26] ، خطر انتقال عمودی به دنبال عفونت اولیه مادر را در مرحله قبل از بارداری (preconception period) (بین 8 تا 2 هفته قبل از شروع آخرین دوره قاعدگی (LMP) ، حوالی باردار شدن (periconception) (بین 1 هفته قبل و5 هفته بعد از LMP) و بعد از آن در دوران بارداری (بین 6 تا 20 هفته حاملگی و بین 20 تا 38 هفته حاملگی) ارزیابی کرده است. آنها هیچ موردی از ابتلا به عفونت مادرزادی را در گروه قبل از بارداری (preconception period) مشاهده نکردند ، در حالی که در 45٪ موارد در گروه periconception عفونت مادرزادی رخ داد. هنگامی که عفونت اولیه بین حاملگی 6 تا 20 هفته رخ داد ، میزان انتقال 30٪ بود و هنگامی که بین 20 تا 38 هفته بارداری رخ داد ، 58٪ بود. Revello و Gerna [22] دریافتند که 9٪ از نوزادان به دنبال عفونت پیش از بارداری (preconceptional) مادر آلوده به CMV بودند ، اما هیچکدام از آنها در بدو تولد دارای علائم بالینی نبودند ، در حالی که 31٪ از نوزادان که نتیجه ویروس شناسی برای آنها شناخته شده بود به دنبال عفونت مادری periconceptional آلوده شدند. در یک مطالعه دیگر ، Revello و همکاران [27] دریافتند که ، به دنبال عفونت پیش از بارداری (preconceptional) (18-2 هفته قبل از LMP)، 8٪ از نوزادانی که در بدو تولد مورد بررسی قرار

گرفته اند آلوده به CMV بودند ؛ ولی مجددا ،هیچکدام از آنها ویژگیهای بالینی را در بدو تولد نشان ندادند. اخیراً ، هادار و همکاران [28] عفونت CMV اولیه periconceptional را بررسی کردند و میزان انتقال عمودی را 25٪ نشان دادند.

ارتباط بین سن حاملگی در زمان عفونت CMV اولیه مادر و پیامد نوزادی به خوبی تعریف نشده است ، عمدتا به دلیل اینکه ، در غیاب برنامه غربالگری سرولوژیکی سیستماتیک قبل از تولد و با توجه به اینکه 90٪ از عفونت اولیه بدون علامت است ، زمان عفونت مادران اغلب دقیق نیست. با وجود این ، شواهد در حال رشدی وجود دارد که نشان می دهد ، مشابه سایر عفونت های ویروسی در دوران بارداری ، عفونت در اوایل بارداری با خطر بیشتر صدمه شدیدتر به جنین / نوزاد همراه است ، در حالی که به نظر می رسد عفونت مادر پیش از بارداری (preconceptional) خطر بسیار کمی ایجاد میکند. پاس و همکاران [13] نوزادان مبتلا به عفونت CMV مادرزادی را شناسایی کردند ، سپس به صورت گذشته نگر سرم مادری ذخیره شده را که در دوران بارداری جمع آوری شده بود مورد آزمایش قرار دادند. آنها این نمونه ها را برای میزان آنتی بادی IgG و IgM آزمایش کردند و از این نتایج برای طبقه بندی عفونت اولیه مادر به عنوان سه ماهه اول (حاملگی <13 هفته) یا بعدتر استفاده کردند. آنها SNHL را در 24٪ از کودکان در گروه سه ماهه اول مشاهده کردند ، در حالی که در گروه بعدتر 2.5٪ (خطر نسبی (RR) 9/9) بود. آنها هر گونه ناتوانی سیستم عصبی مرکزی (CNS) (SNHL ، اختلال روانی ، فلج مغزی ، تشنج یا کوریورتینیت) را در 32٪ موارد سه ماهه اول در مقایسه با 15٪ در گروه بعدتر (RR، 2.2) نشان دادند. هیچ یک از گروه عفونت دیررس بیش از یک ناتوانی نداشتند ، در حالی که 12٪ از گروه سه ماهه اول (P 0/04) داشتند. لیزنارد و همکاران [14] یافته های مشابه داشتند. آنها عفونت جنین را بر اساس آزمایش مایع آمنیوتیک یا آزمایش خون جنین در 55 مورد از CMV مادرزادی از 237 بارداری که تحت ارزیابی دوران بارداری قرار گرفتند ، زمان بندی کردند و دریافتند که 26٪ از جنینهای آلوده قبل از 20 هفته حاملگی دارای بیماری شدید بودند در مقایسه با تنها 6٪ از جنین هایی که بعد از 20 هفته آلوده شدند. شواهد اخیر از بیش از 350 حاملگی همراه با سروکانورژن (seroconversion) CMV در مادر پیشنهاد میکند که عفونت در سه ماهه اول بیشتر احتمال دارد با عفونت شدید مادرزادی CMV همراه باشد [29، 30] .

(ب) وجود ناهنجاری های جنین

توصیه ها

- باید به زنان اطلاع داده شود که یافته های نرمال مغز در سونوگرافی و MRI جنینی با خطر کم ناتوانی نوزادان همراه است. با این حال ، این نشان دهنده پیامد برای شنوایی نیست. **(گرید توصیه C).**
- زنان باید آگاه شوند که ناهنجاریهای اولتراسوند می توانند 12 هفته یا بیشتر پس از عفونت مادری ظاهر شوند؛ بنابراین ، پیگیری دقیق سونوگرافی (هر 2 تا 4 هفته) برای باقی مانده دوران بارداری اندیکاسیون دارد. **(گرید توصیه C).**

در غیاب یک برنامه غربالگری روتین قبل از تولد برای CMV ، شایع ترین شرایطی که CMV در آن ها در دوران بارداری تشخیص داده می شود ، در پی کشف در اسکن روتین از یک سونوگرافی غیر طبیعی که حاکی از عفونت احتمالی CMV است ، میباشد. این باید به آزمایش سرولوژیکی مادر و / یا آمنیوسنتز با PCR منجر شود. در پی این حالت غیرسیستماتیک از کشف ، ناهنجاری های شدید سونوگرافی بیشتر از یافته های خفیف توصیف می شود. با این وجود ، یک مطالعه گذشته نگر از زنان مبتلا به عفونت اولیه مادر در بارداری مورد نظر نشان داد که ، هنگامی که تشخیص عفونت جنین با تأیید PCR از CMV در مایع آمنیوتیک انجام شد ، سونوگرافی برای نشان دادن ناهنجاریهای خفیف مرتبط با عفونت جنین حساس تر بود.[18]

یافته های سونوگرافی را می توان به صورت کرانیال جنینی [31] (شکل 1) ، خارج کرانیال جنینی (شکل 2) و غیر نرمال بودن مایع آمنیوتیک / جفت طبقه بندی کرد (شکل 3).

این مهم است که از تاخیر زمانی بین عفونت مادر و عفونت جنین، و نیز بین عفونت جنینی و بروز ناهنجاریهای جنینی قابل تشخیص در سونوگرافی آگاهی داشته باشید . به نظر می رسد جفت به عنوان مخزن ، و مانعی برای عفونت، عمل می کند ، و این نکته توضیح می دهد که چرا تمام عفونت اولیه مادر (و ویرمی مادر) منجر به عفونت جنین نمی شود. برخی از مطالعات ، جفت ضخیم و دارای ظاهر ناهمگن (هتروژن) و کلسیفیکاسیون را مشاهده کرده اند ، که عفونت جفت (placentitis) قبل از ظهور عفونت جنین ، را پیشنهاد می کند.[32] فاصله زمانی بین عفونت اولیه مادر و بروز ناهنجاری های اولتراسونوگرافی جنین در موارد گزارش شده در مقالات به طور قابل توجهی متفاوت است. در یک سری از 189 مورد از عفونت اولیه با پیامد شناخته شده ، این فاصله به نظر می رسد در حدود 12 هفته (به دنبال عفونت مادر در حاملگی 14 هفته) باشد.[23] با این حال ، فواصل طولانی تر گزارش شده است؛ نیگو و همکاران [33] موردی را توصیف کردند که در آن عفونت اولیه مادر در 6 هفته بارداری رخ داد ، اما ناهنجاریهای اولتراسوند (خونریزی داخل بطنی) تا حاملگی 20 هفته ظاهر نشد. گزارش مورد دیگر عفونت در یک زن مبتلا به HIV در 6 هفته حاملگی نشان داد که ناهنجاریهای اولتراسوند تا اواخر بارداری 36 هفته مشهود نبوده است. کاربرد این یافته ها در طبابت بالینی این است که ، حتی اگر عفونت جنین در اوایل بارداری اتفاق بیفتد ، پیگیری دقیق سونوگرافی برای باقی مانده بارداری اندیکاسیون دارد.[34]

به نظر می رسد شاخص اصلی پیش آگهی سونوگرافی برای عفونت علامتی CMV جنین ناهنجاری مغزی جنین است. در یک مطالعه کوچک گذشته نگر ، Farkas و همکاران [35] دریافت که اگر معاینه سونوگرافی قبل از تولد از مغز جنین طبیعی باشد ، پیامد طبیعی عصبی زودرس محتمل است.[35] چنین نتیجه گیریهایی منجر به ارزیابی MRI مغزی جنین برای ارزیابی بیشتر مغز جنین شده است.MRI با استفاده از هر دو توالی T1 و T2 می تواند برای کمک به تعیین زمان و پیامدهای عفونت جنین استفاده شود.

سونوگرافی و MRI باید به عنوان روشهای تصویربرداری مکمل برای بررسی مغز جنین در نظر گرفته شوند[36] ؛ هنگامی که هر دو در سه ماهه سوم در جنینی انجام می شود که به CMV آلوده است ، آنها یک حساسیت 95٪ را برای شناسایی ضایعات CNS مرتبط را دارند. هنگامی که هر دو سونوگرافی و MRI از مغز جنین در قبل از تولد طبیعی باشند ، پیامد نوزادی به طور کلی خوب است ، و همین مسئله ممکن است در مورد معاینه اوتراسوند طبیعی که تنها یافته های جزئی در MRI وجود دارد ، صادق باشد. [37] Cannie و همکارانش [38] اخیرا دریافتند که یافته های جزئی در MRI قبل از تولد با یک پیش آگهی مطلوب همراه است؛ MRI برای پیش بینی SNHL و اختلال عصبی ارزش اخباری منفی بالایی داشت و در 27 هفته و در 33 هفته حاملگی به یک اندازه پیش بینی کننده بود. ارزش پیش بینی ترکیبی سونوگرافی طبیعی و ارزیابی های MRI پس از 30 هفته از بارداری برای یک نوزاد بدون علامت ، در جنین هایی که به دنبال آمنیوسنتز آلوده به CMV شناسایی شده اند، در بهترین حالت 95٪ است. [37] یافته های آزمایشگاهی جنینی ممکن است این فاصله 5٪ را پر کند. ذکر این نکته حائز اهمیت است که این نکته بیانگر پیامد شنوایی نیست ، یعنی اینکه اولتراسوند طبیعی قبل از تولد و یافته های MRI احتمال بروز SNHL در این جنینها را رد نمی کند.

(ج) پارامترهای آزمایشگاهی

توصیه ها

- اگرچه بار ویروسی متوسط در مایع آمنیوتیک ممکن است در جنینهای علامت دار بیشتر از جنینهای بدون علامت باشد ،همپوشانی بین این دو گروه ، و وابستگی آن به عوامل فنی و زمانی ، ارزش پیش آگهی آن را کاهش می دهد **(گرید توصیه B).**

- اگرچه مارکرهای خونی جنینی مانند شمارش پلاکت ، و بتا 2 میکروگلوبولین و CMV IgM با پیش آگهی همراه بوده است ، اما ارزش افزوده نمونه گیری خون جنین (fetal blood sampling) در پیش آگهی ورک آپ این زنان قطعی نیست **(نکته عملی خوب GOOD PRACTICE POINT).**

مطالعات متعددی[39-41] رابطه بین بار ویروسی (viral load) در مایع آمنیوتیک و احتمال اینکه جنین علامت دار باشد را بررسی کرده اند. همه این مطالعات دریافتند که متوسط بار ویروس در مایع آمنیوتیک جنینهای علامتدار نسبت به جنینهای بدون علامت بیشتر است ؛ با این حال ، این تفاوت از نظر آماری تنها در یک مطالعه معنی دار بود. [39] علاوه بر این ، برخی از جنین ها با بار ویروسی مایع آمنیوتیک زیاد بدون علامت متولد شدند ، در حالی که برخی دیگر با بار ویروس مایع آمنیوتیک پایین ناهنجاری های اولتراسوند شدید داشتند. [40] برخی از این اختلافات بین مطالعات ممکن است به علت تفاوت در متدولوژی یا فاصله زمانی بین سروکانورژن (seroconversion) و آمنیوسنتز توضیح داده شود، چون شاهدی وجود دارد که نشان می دهد بار ویروسی مایع آمنیوتیک با گذشت زمان از سروکانورژن (seroconversion) تغییر می کند. [39 ، 41]

مطالعات مربوط به ژنوتیپهای CMV ارتباط خوبی با پیامد جنینی پیدا نکرده اند. [40 ،42، 43]

نمونه برداری از خون جنین نیز ، در جستجوی هم مارکرهای اختصاصی ویروس و هم پارامترهای غیر اختصاصی خون جنینی به عنوان شاخص های محتمل پیش آگهی مورد بررسی قرار گرفته است. نشان داده شده است که میانگین بار ویروسی در خون نوزادان آلوده، در نوزادان علامتدار در مقایسه با نوزادان بدون علامت، به طور معنی داری بالاتراست (P = 0.02) ، و این تفاوت وقتی فقط نوزادانی با عفونت مادرزادی CMV علامت دار شدید در نظر گرفته شوند، بیشتر مشخص بود.[44] با این حال ، هم پوشانی قابل توجهی در میزان بار ویروسی بین نوزادان علامت دار و بدون علامت وجود دارد ، بنابراین تعیین نقطه برش تمایز دهنده (discriminatory cut-off) امکان پذیر نیست.[45] Revello و همکاران [46] دریافتند که آنتی ژنمی ، ویرمی و بار DNA در خون نوزادان دارای ناهنجاریهای سونوگرافیک در مقایسه با افراد بدون آن بیشتر است ، اما این اختلاف از نظر آماری فقط برای آنتی ژنمی معنی دار بود.

نویسنده های متعددی پارامترهای خونی غیر اختصاصی نوزادی متنوعی ، از جمله ترومبوسیتوپنی (تعداد پلاکت <100 000 / mm^3)، سطح آلانین آمینوترانسفراز (>80 IU / میلی لیتر) و سطح بیلی روبین مستقیم (> 4 میلی گرم در دسی لیتر) را به عنوان شاخص های پیش آگهی بالقوه پیشنهاد داده اند. ریورا و همکاران [47] دریافتند که همه این موارد با علائم در بدو تولد ، به ترتیب با نسبت شانس 2.4 ، 7.1 و 2.8 ارتباط داشت. یک مطالعه دیگر با اشاره به اهمیت ترومبوسیتوپنی ، به این نتیجه رسید که از بین نوزادان آلوده به CMV علامت داربا اسکن توموگرافی کامپیوتری (CT) نرمال جمجمه ، 56٪ ترومبوسیتوپنی داشتند ، در مقایسه با 86٪ از نوزادانی که یافته های سی تی غیر طبیعی جمجمه داشتند.[48] از این رو ، پیشنهاد شده است که تعداد پلاکت در یک نمونه خون جنین یک شاخص پیش آگهی مستقل از پیامد نوزادی است و شرایط خاص می تواند خطر از دست دادن جنین (به ترتیب 1 - 2٪ [49]) مرتبط با نمونه گیری خون جنین را توجیه کند. با این حال ، این دیدگاه در بین پزشکان مورد اختلاف بوده است ، با برخی استدلال می کنند که 1 تا 2 درصد خطر از دست دادن جنین ، نمونه گیری خون جنین برای به دست آوردن شمارش پلاکت را تصدیق نمی کند ، که اطلاعات کافی و مشخصی را برای تصمیم گیری در اختیار قرار نمی دهد.

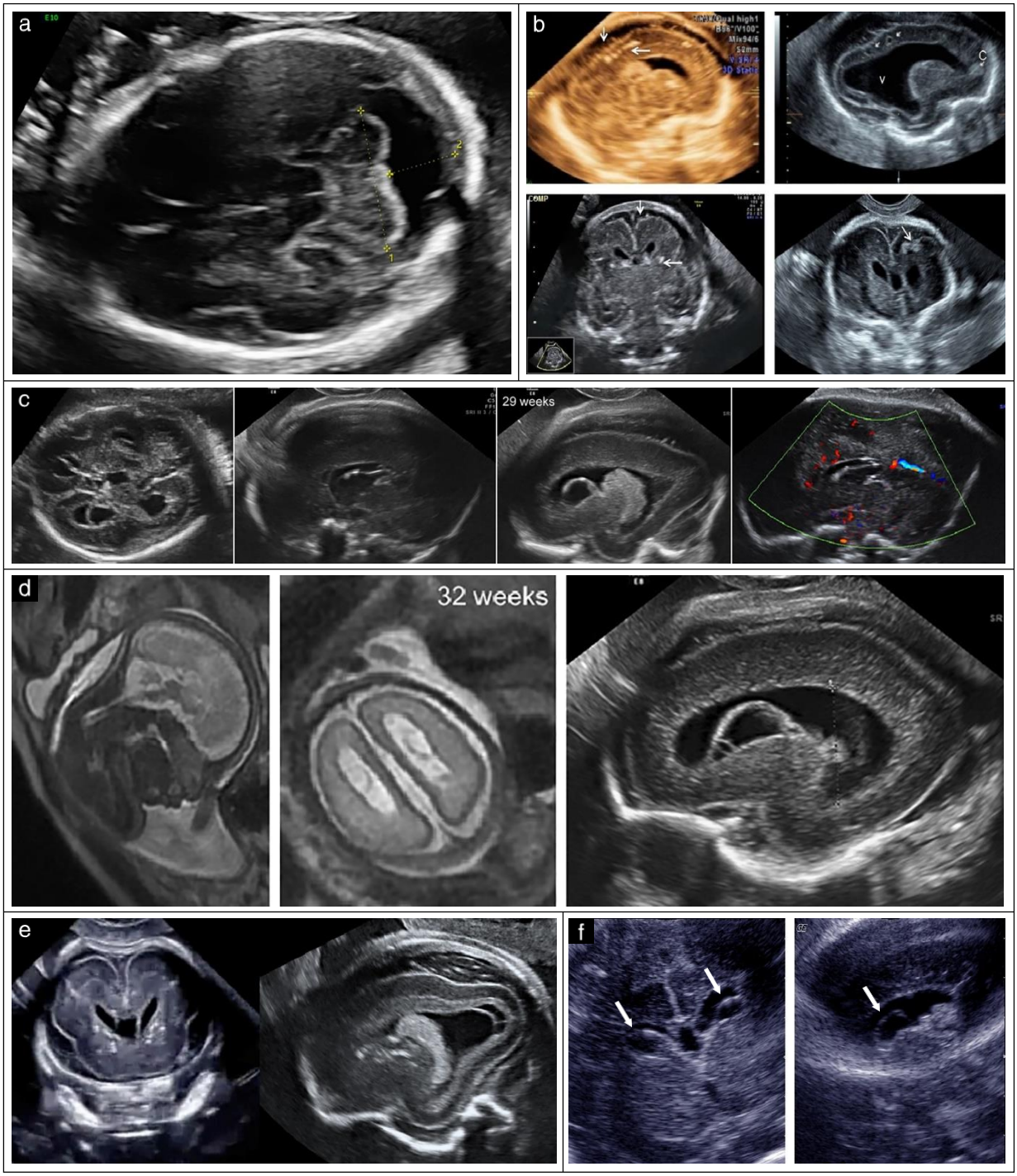

Figure 1 Ultrasonographic and MRI cranial features typical of CMV infection vary, and include: megacisterna magna (a), intracranial calcifications (b), ventriculomegaly, germinolytic cysts, agenesis of corpus callosum and intraventricular adhesions (c,d), periventricular cystic changes (c,f), lissencephaly (d), cerebral calcifications and periventricular cysts (e) and subependymal cysts (f).

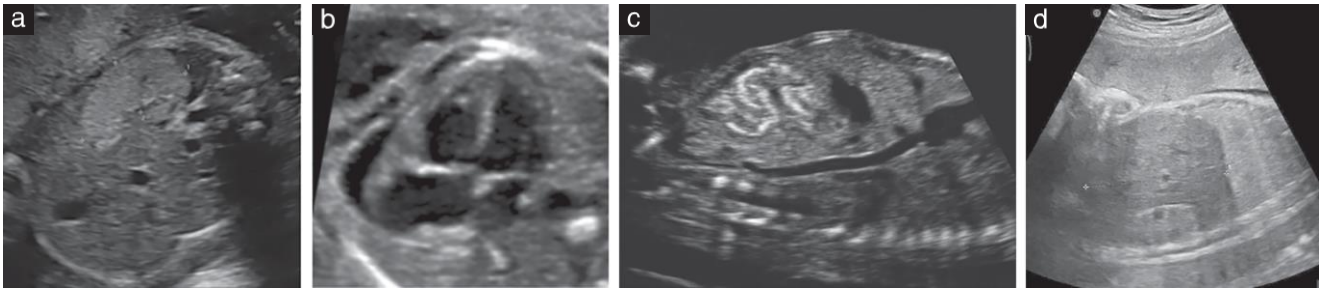

Figure 2 Ultrasonographic extracranial features typical of CMV infection vary, and include: splenomegaly (a), cardiomegaly and pericardi- al effusion (b), echogenic bowel (c) and hepatomegaly (d).

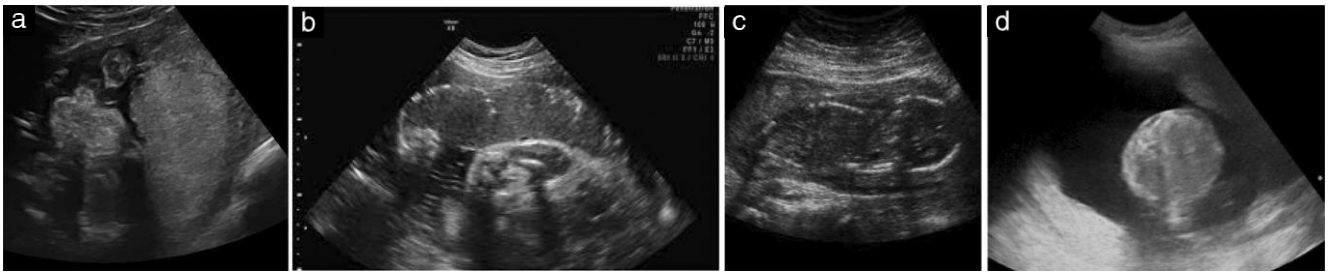

Figure 3 Ultrasonographic placental/amniotic fluid abnormalities typical of CMV infection vary, and include: placentomegaly (a), placental calcifications (b), oligohydramnios (c) and polyhydramnios (d).

به طور کلی ، نمونه گیری خون جنین ممکن است بیشترین ارزش را در گروه پیش آگهی "متوسط" داشته باشد ، به عنوان مثال در جنینی که ناهنجاریهای اولتراسوند غیر مغزی داشته باشد ، یا در یک زن باردار که نیاز به اطلاعات بیشتری تا حد ممکن در مورد پیش آگهی دارد تا بتواند بین گزینه های مدیریتی خود تصمیم بگیرد. در زمان تشخیص پرناتال عفونت مادرزادی CMV ، ارزش اخباری منفی یافته های سونوگرافی برای عفونت علامت دار در بدو تولد یا موقع خاتمه بارداری 93٪ تخمین زده می شود.[50] ارزش پیش بینی منفی ترکیب سونوگرافی و بار ویروسی در مایع آمنیوتیک و نیز سونوگرافی و پارامترهای خون جنین به ترتیب 95٪ و 100٪ است. در جنین هایی که دارای ویژگی های سونوگرافی غیر شدید هستند ، ارزش اخباری مثبت سونوگرافی به تنهایی و در ترکیب با بار ویروسی مایع آمنیوتیک یا با پارامترهای خون جنین به ترتیب 60٪ ، 78٪ و 79٪ است. [50] این نکته از ارزش اضافی مارکرهای خون جنینی به دست آمده از طریق کوردوسنتز نسبت به مارکرهای مایع آمنیوتیک که قبلاً در زمان آمنیوسنتز برای تشخیص قبل از تولد بدست آمده بود ، سؤال می کند. [50]

مروری بر طبقه بندی و چالش ها ی پیش آگهی ها

به طور کلی ، جنین های آلوده به CMV ممکن است در یکی از سه دسته پیش آگهی طبقه بندی شوند: [51] (الف) جنین های بدون علامت ؛ (ب) جنین های با علامت خفیف یا متوسط ؛ و (ج) جنین های شدید علامت دار.

(الف) جنین های بدون علامت به عنوان جنین هایی که فاقد ناهنجاریهای در سونوگرافی هستند ، MRI مغزی طبیعی و پارامترهای بیولوژیکی ، به ویژه تعداد پلاکت های خونی جنینی نرمال تعریف شده است. پیش آگهی به طور کلی برای این جنین ها خوب است اما خطر باقی مانده SNHL وجود دارد.

(ب) جنینهای علامت دار خفیف یا متوسط به عنوان جنین هایی که دارای ناهنجاری های بیولوژیکی تکی (در نمونه گیری خون جنین) هستند ، یا بدون ناهنجاری مغزی در سونوگرافی یا با ناهنجاری های تکی در اولتراسوند ، مانند روده hyperechogenic ، ونترکولومگالی خفیف یا کلسیفیکاسیون های تکی تعریف می شوند. در این گروه ، پیش آگهی نامشخص است ، و پیگیری بیشتر (با سونوگرافی و احتمالاً MRI) ممکن است به اصلاح پیش آگهی کمک کند. در حال حاضر گزینه های درمانی مانند داروهای ضد ویروسی در حال ارزیابی هستند ، اما استفاده از آنها هنوز محدود به تحقیقات است. گزینه خاتمه بارداری نیز باید مورد بحث قرار گیرد.

(ج) جنین های شدیدا علامت دار به عنوان جنین هایی که دارای ناهنجاری شدید مغزی در سونوگرافی هستند (به عنوان مثال میکروسفالی ، ونترکولومگالی ، ناهنجاری ها و حفره های ماده سفید ، خونریزی داخل مغزی ، و رشد تاخیری کورتکس) مرتبط با ترومبوسیتوپنی تعریف می شوند. پیش آگهی این گروه ضعیف است ، و مشاوره در مورد گزینه ختم بارداری باید انجام شود.

پیش آگهی دقیق قبل از تولد عفونت CMV جنین چالش برانگیز است. برای جنین هایی که دارای CMV مادرزادی هستند ، نیاز به آزمایشات پیش آگهی جدید و بهتر است. یک مطالعه اخیر[52] آنالیز پپتیدوم در مایع آمنیوتیک 13 نوزاد علامت دار و 13 نوزاد بدون علامت (گروه کشف) انجام داده است و ، در همگروهی اعتبارسنجی (validation cohort) خود ، دریافتند که پانلی از 34 پپتید دارای حساسیت 89٪ ، ویژگی 75٪ و مساحت زیر منحنی گیرنده-ویژگیهای (receiver-operating-characteristics curve یا ROC) 0.90 برای تمایز نه نوزاد شدیداً علامت دار از 12 نوزاد بدون علامت است. این تجزیه و تحلیل ممکن است یک شاخص پیش آگهی مفید برای آینده باشد. [52]

مدیریت عفونت CMV مادری و جنینی

توصیه ها

- به دلیل عدم وجود کارآزمایی های کنترل شده تصادفی ، والاسیکلوویر با دوز بالا برای عفونت مادرزادی CMV فقط باید در زمینه تحقیق انجام شود. **.(نکته عملی خوب GOOD PRACTICE POINT).**
- براساس نتایج یک کارآزمایی کنترل شده تصادفی ، تجویز هیپر ایمونوگلوبین (HIG) اختصاصی CMV برای عفونت مادرزادی CMV به عنوان بخشی از مراقبت های بالینی توصیه نمی شود و فقط باید در زمینه تحقیقات انجام شود. **(گرید توصیه B).**

پیشنهادی برای مدیریت عفونت جنینی CMV در شکل 4 ارائه شده است. [59] تشخیص پیش از تولد عفونت CMV چالش برانگیز است ، و گزینه های پیشگیری و درمان محدود است. به طور کلی ، گزینه ها شامل مدیریت محافظه کارانه ، یعنی ادامه بارداری با نظارت منظم ، یا خاتمه بارداری است. اخیراً ، روشهای درمانی با هدف کاهش خطر انتقال ، و احتمال و/ یا شدت عفونت نوزادان ، از جمله داروهای ضد ویروسی و CMV HIG ، بررسی شده است. [53-55]

دو مطالعه نوید استفاده از والاسیکلوویر را در حاملگی با جنینهای آلوده به CMV نشان داده اند ، اما یک کارآزمایی کنترل شده تصادفی برای تأیید اینکه آیا این آنتی ویروس به طور روتین برای کاهش خطر ابتلا به بیماری مادرزادی

علامت دار CMV توصیه می شود ، لازم است. [53، 54] والاسیکلوویر با دوز بالا به مدت متوسط 89 روز به زنان باردار حامل جنین به طور متوسط آلوده که علائم سونوگرافي غیر شدید (ناهنجاري هاي اولتراسوند اکسترا سربلار و/ یا ناهنجاري هاي مغزي خفیف در سونوگرافي) نشان میدادند داده شد (جدول S2 [54]). تجویز والاسیکلوویر(Valaciclovir) به طور معنی دار با نسبت بیشتری از نوزادان بدون علامت متولد شده (82٪) در مقایسه با یک گروه تاریخی (historical cohort) (43٪) همراه بود. این مطالعه همچنین داده های ایمنی اطمینان بخشی را برای استفاده از والاسیکلوویر در بارداری فراهم کرده است: تحمل بالینی و آزمایشگاهی مادر نسبت به این رژیم با دوز بالا بسیار عالی بود ، و هیچ عوارض جانبی جانبی مشاهده نشد.

نیگرو و همکاران [55] گزارش کردند که درمان CMV HIG با ریسک قابل توجه کمتری از عفونت CMV مادرزادی ، به ویژه عفونت علامت دار، همراه بود. اخیرا ، یک مطالعه مشاهده ای آینده نگر گزارش کرد که ، پس از یک عفونت CMV اولیه مادری در سه ماهه اول ، تجویز HIG دو باردر هفته با دوز 200 IU / کیلوگرم ، از انتقال مادر - جنین تا 20 هفته از بارداری جلوگیری کرد. [56] متأسفانه ، اثر بالقوه HIG در فاز II یک مطالعه تصادفی، دو سو کور کنترل شده با دارونما ، حاصل نشد [57] ، که در ریسک انتقال ، سطح آنتی بادی های اختصاصی ویروس ، پاسخ ایمنی به واسطه سلول T، DNA ویروسی در خون یا پیامد بالینی در بدو تولد ، بهبود قابل توجهی پیدا نکرد. با توجه به این یافته های متناقض ، HIG در حال حاضر برای معالجه زنان مبتلا به عفونت CMV اولیه در بارداری به طور روتین توصیه نمی شود. انتظار می رفت که یک کارآزمایی برای ارزیابی HIG در بارداری در سال 2018 [58] به پایان برسد ، اما این مطالعه به دلیل بی فایدگی قبل از اتمام متوقف شد.

در حال حاضر هیچ واکسن مجازی برای CMV وجود ندارد. یک راهکار جایگزین برای کاهش خطر ابتلا به عفونت ، اصلاح رفتار با هدف به حداقل رساندن تماس مستقیم با بزاق یا ادرار کودکان خردسال است که ممکن است CMV را در این مایعات دفع کنند. اقدامات ساده مبتنی بر بهداشت برای کاهش خطر ابتلا به CMV شامل اجتناب از به اشتراک گذاشتن ظروف ، نوشیدنی یا غذا با کودکان خردسال ، عدم بوسیدن لب های بچه های خردسال به طور مستقیم و شستن دست ها پس از تماس با ادرار یا بزاق آنها است.CMV مادرزادی باید هنگام تولد پس از تشخیص پیش از تولد عفونت مادر ، حتی در صورت تشخیص عفونت جنین با نمونه گیری تهاجمی ، تأیید شود. نوزادان در اسرع وقت پس از تولد باید برای CMV-PCR یک نمونه گیری ادرار یا سواب بزاق داشته باشند و مهم است که جمع آوری نمونه ها ظرف 3 هفته پس از تولد برای تأیید ابتلای مادرزادی و نه ابتلای پس از تولد CMV صورت گیرد.

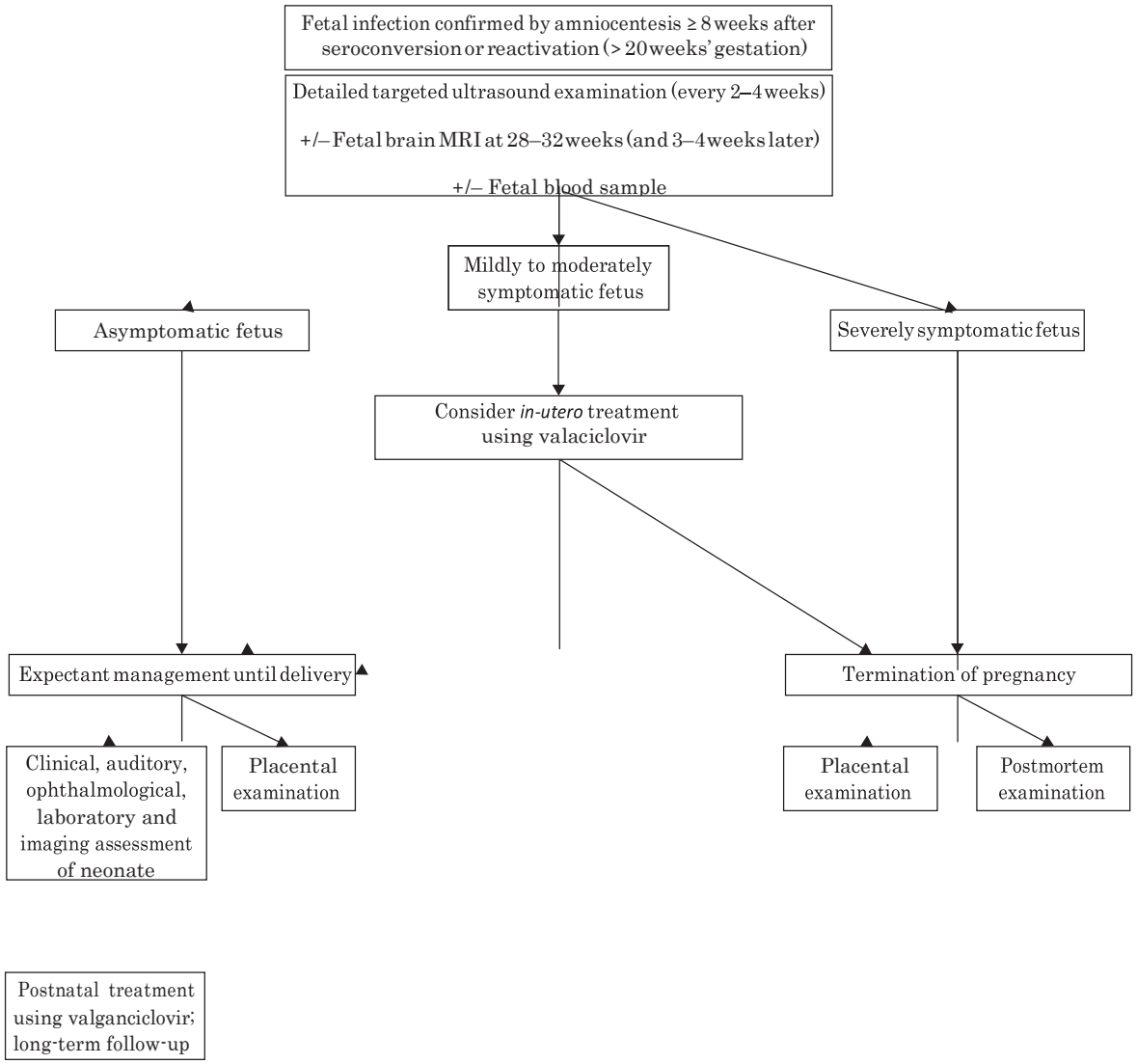

Figure 4 Proposed management of congenital cytomegalovirus (CMV) infection (adapted from Benoist *et al.*[59]). +/–, with or without.

توکسوپلاسما

درحال حاضر تخمین زده می شود در آمریکا هرساله حدود 170 نوزاد با توکسوپلاسموز مادرزادی متولد می شوند. این میزان نسبت به میزان گزارش شده قبل از سال 1990 کاهش چشمگیری پیدا کرده است. [60]

در اروپا نیز شواهد نشان می دهد این میزان بعلت پیشرفت پزشکی ، افزایش دانش و پرهیز از نگهداری گربه و مصرف گوشت خام بخصوص در زمان بارداری ، کاهش پیدا کرده است. در طی 5 سال ازسال 2008 تا 2012 ، 33 نمونه توکسوپلاسموز مادرزادی از طریق نظارت همگانی و پیشرفته در انگلستان و ولز شناسایی شده است. [61]

توکسوپلاسما گوندی انگلی است که بواسطه خوردن کیست بافتی توکسوپلاسما ایجاد می شود[62]. این کیست ها در گوشت وجود دارند ، به همین دلیل بانوان باردار باید مطمئن شوند ، گوشتی که استفاده می کنند خوب پخته شده باشد و البته از گوشت فرآوری شده نیز پرهیز کنند. گربه ها اووسیتهای عفونی ترشح می کنند که می تواند خاک را آلوده کند ، لذا بانوان باردار باید مطمئن شوند ، سبزیجات یا سالادی که استفاده می کنند کاملا شسته شده باشد و حتما درصورتی که گربه نگه می دارند ، قبل از غذا خوردن ، دست های خود را به خوبی بشویند. [63]

در انگلستان ، تنها 10درصد از زنانی که در سن بارداری هستند ، در مقابل توکسوپلاسما ایمن هستند و احتمال رخداد عفونت مادر حدود 2-5 در 1000 می باشد. [64،65] عفونت اولیه مادر در حدود 3/2 زنان بدون علامت می باشد. علائم نشان دهنده ، بیماری خفیف با علایم سرماخوردگی همراه با ضعف ، تب پایین ، سردرد و لنفادنوپاتی می باشد.

خطر کلی توکسوپلاسموز مادرزادی به دنبال عفونت مادر از 20% تا 50 % بدون درمان می باشد[66-67].

مانند بیشتر عفونت های ویروسی در دوران بارداری ، خطر عفونت جنین با سن بارداری در عفونت مادر افزایش می یابد (کمتر از 1% قبل از 4 هفته ، 4-15% در هفته 13 و بیشتر از 60% در هفته 36). [68,66]

البته هرچه عفونت در ابتدای دوره بارداری رخ دهد ، خطر اینکه جنین دچار عوارض شود بیشتر است.[66] . جدول S3.

مهمترین عوارضی که به دنبال ابتلا به توکسوپلاسما مادرزادی ممکن است پیش بیاید ، شامل میکروسفالی ، هیدروسفالی ، ونتریکولومگالی و کوریورتینیت می باشد.[69,70]

این عوارض ممکن است منجر به تاخیر رشد ، صرع و کوری شود. هپاتوسپلنومگالی ، کم خونی ، راش پوستی ، زردی و پنومونیت نیز ممکن است رخ دهد.[69,70]

با این وجود ، اکثر نوزدان مبتلا هیچ علائمی در زمان تولد ندارند و بیش از 90% این عوارض در آینده پیشرفت پیدا می کنند.[71-73]

تشخیص عفونت توکسوپلاسموز مادری

توصیه ها:

- تشخیص عفونت توکسوپلاسموز مادر توسط آزمایش غربالگری مادران شامل IgM و IgG توکسوپلاسموز قابل انجام است. در صورتی که IgMمثبت یا مبهم و IgGمنفی گزارش شود ، یک نمونه جدید برای آزمایش آنتی بادی IgM و IgG باید درطی 2 هفته گرفته شود. اگر نتایج بدون تغییر ماند ، نتیجه IgM احتمالا False positive می باشد **(گرید توصیه :C).**
- در حالت نتیجه مشکوک برای آنتی بادی چه IgM و چه IgG و نتیجه مثبت برای دیگری ، یک نمونه جدید درطی 2 هفته گرفته شود. اگر نتایج بدون تغییر بود ، هر دو نمونه باید یک آزمایشگاه مرجع توکسوپلاسموز ارسال شود **(نکته عملی خوب GOOD PRACTICE POINT).**

- زنان باید آگاه شوند که شاخص تمایل پیوندی بالای IgG (high IgG avidity) در 12-16 هفته ابتدایی بارداری (وابسته به کیتی که استفاده شده) عفونت مادری در طی شاخص بارداری را رد می کند **(گرید توصیه : C).**
- پزشکان باید بدانند که درمان با اسپیرامایسین می تواند بلوغ آنتی بادی IgG را به تاخیر بندازد و بنابراین منجر به شاخص تمایل پیوندی کمتر نسبت به زنانی که این درمان را نداشته اند ، می شود **(گرید توصیه : B).**

- وقتی نتایج سرلوژی قانع کننده نیست ، باید از یک آزمایشگاه مرجع با تجربه مشاوره گرفت. **(نکته عملی خوب GOOD PRACTICE POINT).**

تفسیر نتایج آزمایش توکسوپلاسموز ممکن است چالش بر انگیز باشد ، و باید از میکروبیولوژیست متخصص مشورت گرفت. مانند اکثر عفونت ها ، تشخیص براساس آزمایش غربالگری مادر برای آنتی بادی های IgG و IgM انجام می شود و آزمایش تعیین شاخص تمایل پیوندی برای مشخص کردن زمانبندی عفونت بسیار کمک کننده می باشد. (Health Protection Agency, 2006 [74]) IgM اولین آنتی بادی هست که افزایش می یابد و حدود یک ماه بعد از عفونت به بالاترین میزان خود می رسد و حدودا تا یک ماه قبل از شروع به کاهش ، ثابت می ماند ، درحالیکه IgG بعد از 3 ماه از عفونت به بالاترین میزان خود می رسد و اگر درمان شروع نشود ، در این زمان کاهش اندکی می یابد. [75] آزمایش IgM برای زمانبندی عفونت خیلی موثر نمی باشد. این آنتی بادی ممکن است در 2 هفته از ابتلا نشان داده شود اما برای سالها می تواند بالا بماند.[72,76] IgG نیز معمولا 2 هفته بعد از ابتلا قابل تشخیص می باشد ، تغییر سطح آن در آزمایش های مکرر (معمولا بعد از دو هفته) می تواند در تشخیص زمانبندی عفونت موثر باشد. این نکته نیز قابل تذکر است که روش های سرولوژیک برای تشخیص توکسوپلاسموز کاملا استاندارد شده نمی باشند و میزان بالایی از نتایج مثبت-کاذب و منفی-کاذب دارد. [76,77] بنابراین آزمایشات باید در یک آزمایشگاه تخصصی توکسوپلاسموز مرجع باتجربه انجام گیرد که در آن آزمایشات تایید کننده دیگری مانند آزمایش Sabin– Feldman dye یا آزمایش indirect fluorescent antibody انجام شود.[72,76-78] این موارد مخصوصا برای بانوان بارداری است که نتایج تست IgM آنها مثبت یا مشکوک می باشد. [78,79] ترکیب نتیجه منفی IgM و منفی IgG در آزمایشات نشان دهنده این است که یا عفونت وجود ندارد یا وجود عفونت کوتاه ولی بدون زمان کافی برای تبدیل وضعیت سرمی می باشد. ترکیب نتیجه منفی IgM و مثبت IgG در آزمایشات نشان دهنده این است که عفونت قدیمی و بدون خطر انتقال عفونت جنینی می باشد.[76-78] تفسیر این نتایج در سه ماه سوم بسیار مشکل می باشد. درصورتی که نتیجه IgM مثبت یا مشکوک و نتیجه IgG منفی باشد ، یک نمونه جدید برای آزمایش آنتی بادی IgM و IgG باید ظرف دو هفته به عنوان آزمایشات تاییدی در یک آزمایشگاه مرجع گرفته شود. اگر نتایج بدون تغییر بماند ، نتیجه IgM احتمالا باید مثبت کاذب باشد. ترکیب نتیجه مثبت IgM و مثبت IgGدر آزمایشات نشان دهنده این که است که یا مادر باردار اخیرا مبتلا به عفونت شده و یا نتیجه IgM مثبت-کاذب می باشد. اگر عفونت حاد محتمل باشد ، آزمایش غربالگری باید درطی 2-3 هفته تکرار شود تا مشخص شود که آیا افزایشی در آنتی بادی IgG همراه با عفونت وجود دارد. [76-78] جدول S4 توصیه هایی در جهت تفسیر نتایج آزمایش غربالگری برای توکسوپلاسموز که در آزمایشگاه پزشکی (غیر مرجع) انجام شده را بیان می کند.[79]

مانند سایر عفونت های رایج ، آزمایش تعیین شاخص تمایل پیوندی IgG ممکن است کمک کننده باشد [80] ، بطور کلی شاخص تمایل پیوندی بالا مربوط به عفونت های اولیه است که که بیش تر از 4-5 ماه قبل (وابسته به روش آزمایش استفاده شده) رخ داده می باشد ، درحالیکه اشاخص تمایل پیوندی پایین معمولا نشان دهنده عفونت در 4-5 ماه قبل می باشد.(77,81-83) البته ، در مورد توکسوپلاسما ، درمان با اسپیرامایسین می تواند بلوغ آنتی بادی IgG را به تاخیر بیاندازد (84)وشاخص تمایل پیوندی نسبت به میزان مورد انتظار در بانوان تحت درمان ، رو به کاهش رود.(85,86)

تشخیص عفونت جنینی توکسوپلاسموز

توصیه ها

- عفونت جنینی باید با بررسی DNA توکسوپلاسما در مایع آمنیوتیک تشخیص داده شود. آمنیوسنتز باید حداقل 4 هفته بعد از عفونت مادری به تاخیر انداخته شود و بعد از هفته 18 بارداری انجام شود **(گرید توصیه : B).**

- زنان باردار باید بدانند که حساسیت روش های مولکولی حال حاضر در بررسی DNA توکسوپلاسما در مایع آمنیوتیک 90% می باشد. وقتی غلظت DNA پایین باشد ، نتایج ممکن است منفی کاذب باشد **(گرید توصیه : B).**

عفونت جنینی را با بررسی DNA توکسوپلاسما از طریق آنالیز PCR مایع آمنیوتیک می توان شناسایی کرد (به دست آمده از طریق آمنیوسنتز). [87] اینکار باید حداقل تا 4 هفته بعد از عفونت مادری به تاخیر بیافتد و بعد از هفته 18 بارداری وقتی که تولید ادرار جنینی کامل ایجاد شده ، انجام شود. [79,88,89] حساسیت PCR کنونی که آمنیوسنتز را ارزیابی می کند 90 درصد می باشد.[90] نتایج منفی-کاذب می تواند به علت سطح پایین DNA توکسوپلاسما در مایع آمنیوتیک باشد. [90,91] با این حال ، چون عیار پایین DNA همراه با تظاهرات خفیفتر در نوزدان می باشد ، این موارد پیش اگهی بهتری دارند. [90,91]

نشانه های سونوگرافیک پیش بینی کننده عفونت های جنینی معمولا غیر اختصاصی هستند و شامل ونتریکولومگالی ، خونریزی داخل جمجمه ای ، کلسیفیکاسیون داخل جمجمه ، آسیت ، هپاتواسپلنومگالی ، تاخیر رشد جنینی و هیدروپس می شود. شکل 5 تصاویر سونوگرافیک جنین های مبتلا را نشان می دهد. شواهد محدود نشان می دهد که ترکیب ضایعات اکوژنیک مغزی و ونتریکولومگالی همراه باپیش اگهی نامطلوب (کوریورتینیت با یا بدون تاخیر رشد) می باشد ، [92]

درحالیکه پیش اگهی بیماری های ضایعات مغزی با بطن نرمال ، بهتر می باشد (رشد-عصبی نرمال در 4 مورد از 5 مورد).[93]

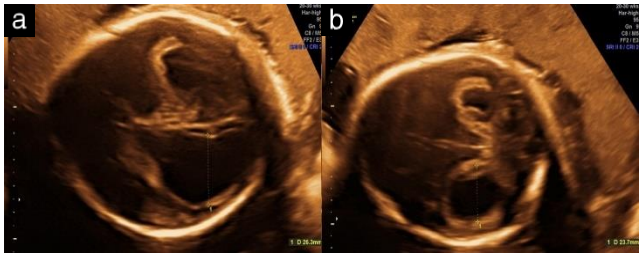

Figure 5 Typical ultrasound findings in fetuses with congenital toxoplasma infection: (a) severe bilateral ventriculomegaly;

(b) echogenic thickened ventricular walls.

مدیریت عفونت توکسوپلاسموز مادرزادی و جنینی

توصیه ها

- اسپیرامایسین (قرص 1گرم خوراکی روزانه سه مرتبه تا پایان بارداری ، درغیاب انتقال عمودی تایید شده) باید برای جلوگیری از انتقال عمودی بعد ازتشخیص عفونت توکسوپلاسموز مادری در طی بارداری استفاده شود. **(گرید توصیه : C).**
- درمان اسپیرامایسین باید بدون تاخیر (در طی 3 هفته) بعد از سروکانورژن مادرزادی شروع شود **(گرید** توصیه : B).

- اگر انتقال عمودی تایید شود ، عفونت جنینی را باید با اسپیرامایسین فقط بمدت یک هفته (قرص 1گرم سه بار در روز) ، پیریمتامین (50 میلی گرم یکبار در روز) ، سولفادیازین (1 گرم روزانه سه مرتبه) ، فولیک اسید (50 میلی گرم هفتگی) در طول دوره بارداری درمان کرد و نوزاد برای 1 سال بعد نیز تحت درمان قرار بگیرد **(گرید توصیه: C).**
- ترکیب پیریمتامین ، سولفادیازین و فولیک اسید ممکن است نسبت به اسپیرامایسین در جلوگیری از انتقال عمودی موثرتر باشد اما اطلاعاتی بیشتر نیاز است تا بعنوان یک روش درمان بتوان آن را اتخاذ کرد. **(گرید توصیه : C).**
- هر 4 هفته باید بررسی جنین از طریق سونوگرافی با تمرکز بروی ارزیابی مغز ، بینایی و رشد. انجام شود. **(نکته عملی خوب GOOD PRACTICE POINT).**
- زنان باردار باید بدانند که حتی زمانی که بررسی تصویر برداری جنین کاملا طبیعی باشد ، هنوز حدود 30% خطر برای ضایعات و عوارض بلند مدت بخصوص کوریورتینیت که گاهی باعث از دست رفتن بینایی می شود ، وجود دارد. **(گرید توصیه : B).**

وقتی عفونت توکسوپلاسموز مادرزادی قبل از هفته 18 بارداری رخ می دهد ، درمان با اسپیرامایسین باید بدون تاخیر تا آمنیوسنتز بعد از هفته 18 بارداری شروع شود. دوز متداول اسپیرامایسین خوراکی 3 مرتبه در روز می باشد. هرچه سودتر اسپیرامایسین بعد از عفونت اولیه مادرزادی شروع شود ، احتمال اینکه در کاهش خطرابتلای جنین موثر باشد ، بیشتر است. بااین حال ، هیچ شواهدی وجود ندارد که درمان پیش از تولد بتواند خطر این مساله را کاهش دهد.

[94] (adjusted odds ratio, 1.11; 95% CI, 0.61–2.02)

این نکته خالی از لطف نیست که درحالیکه بالا تر بودن سن بارداری درزمان سروکانورژن همراه با کاهش خطر ضایعات مغزی است ، اما بروی میزان ضایعات بصری یا بینایی تاثیری ندارد.[94] اخیرا ، ترکیب پیریمتامین (50 میلیگرم خوراکی روزانه) ، سولفادیازین (1 گرم 3 بار در روز خوراکی) ، فولینیک اسید (50 میلیگرم هفتگی) با اسپیرامایسین 1 گرم 3 بار در روز به تنهایی در آزمایش تصادفی کنترل شده از نظر جلوگیری از انتقال عمودی مقایسه شده اند. نتایج نشان داد که نرخ انتقال در حالت ترکیب پیریمامین ، سولفادیازین ، فولیک اسید 18.5% درحالیکه در حالت اسپیرامایسین این نرخ 30% گزارش شده بود. میزان ناهنجاری های مغزی در حالت ترکیبی 73/0 بود درحالیکه در اسپیرامایسین 70/6 (8.5%) بود. علاوه بر این ، نشان داده شد که فرصت پنجره 3 هفته ای برای شروع درمان بعد از سروکانورژن مادرزادی وجود دارد. 2 خانمی که در گروه ترکیبی پیریمامین + سولفادیازین بودند به راش شدید مبتلا شدند که لازم بود بستری شوند.[95] باتوجه به اینکه سولفادیازین می تواند بحران همولیتیک را در افرادی که دچار کمبود گلوکز 6- فسفات دهیدروژناز(G6PDH) را تشدید کند ، حتما قبل از شروع این درمان باید آزمایش G6PDH انجام شود.

بعد از هفته 18 بارداری ، همچنان انجام آمنیوسنتز از نظر عفونت مادری به منظور تایید یا رد عفونت جنین ارزش دارد. اینکار به این دلیل است که اگر عفونت جنین تایید شود ، سیستم درمان باید به اسپیرامایسین فقط برای یک هفته (1 گرم قرص روزانه سه بار) ، همراه با پیریمامین (mg50 روزی یکبار) ، سولفادیازین (g1 روزی سه بار) و فولیک اسید (mg50 هفته ای) در طول دوران بارداری تغییر کند و نوزاد در 1 سال بعد نیز درمان شود.[88,89] اگر عفونت جنین تایید نشود ، درمان با اسپیرامایسین (1 گرم قرص خوراکی روزانه سه بار) باید تا پایان بارداری ادامه یابد.

درمان پس از تولد نوزدان مبتلا به توکسوپلاسموز مادرزادی دارای علائم شامل پیریمامین، سولفادیازین و فولیک اسید به مدت یک سال می باشد.[60]

باید درنظر داشته باشیم که خطر نتیجه منفی-کاذب امنیوسنتز وجود دارد ، لذا پیگیری سریالی سونوگرافی از جنین صرف نظر از نتایج آزمایش لازم است. سونوگرافی ممکن است یافته هایی از توکسوپلاسموز مادرزادی را نشان دهد مانند :

میکروسفالی ، هیدروسفالی ، ونتریکولومگالی، کلسیفیکاسیون مغزی ، خونریزی داخل جمجمه ، هپاتوسپلنومگالی ، تاخیثر رشد جنین ، هیدروپس ، کاتاراکت یا آسیت . در صورتی که سونوگرافی مغز طبیعی باشد، باید MRI جنین انجام شود زیرا برای شناسایی ناهنجاری های نامحسوس مغز دقت و حساسیت بسیار زیادی دارد. وقتی سونوگرافی جنین و مخصوصا MRI نیز نرمال است ، خطر عوارض نوزادی پس از تولد پایین است ، اما همچنان باید با والدین مشاوره انجام شود زیرا حتی در این شرایط هنوز خطر (حدود 30%) بیماری های نوزادی خاص به خصوص عوارض بینایی وجود دارد.[71-73]

پارو ویروس B19 انسانی (HUMAN PARVOVIRUS B19)

پاورویروس B19 یک DNA تک رشته ای ، non- enveloped ویروس (ویروس های بدون پوشش چربی) از خانواده Parvoviridae می باشد و تنها عضو این خانواده است که می تواند باعث بیماری در انسان شود. همچنین بعنوان بیماری پنجم نیز شناخته می شود ، چنان عفونت کودکی متداولی است که تقریبا 60-75% بانوان بادار از آن مصون هستند. [96,97] کودکان مبتلا به آن علائمی از راش صورت و تب نشان می دهند که بعنوان "سندروم گونه سیلی خورده" (slapped-cheek syndrome) معروف است. این موضوع گاهی اوقات بصورت اپیدمی در مدارس ، به خصوص در طی اواخر زمستان و پاییز شروع می شود. این بیماری از طریق قطرات تنفس افراد آلوده ، خون ، محصولات انتقال یا تزریق خون ، یا با انتقال از طریق جفت منتقل می شود. [98] ابتلا به عفونت پارووویروس B19 حاد در دوران بادای 1-2% هست. موارد مبتلا اغلب بدون علائم هستند ، اگرچه علائم پیشرونده ممکن است بعد از دوره نهفتگی ظاهر شوند. در بعضی موارد ، علائم قابل تشخیص بیشتری از راش (اریتما اینفکتیوزوم) و آرتروالژی 7 روز بعد از علائم اولیه بیماری ظاهر می شوند. دوره نفهتگی 4-14 روز بعد از ابتلا می باشد؛ خانم ها 3-10 روز بعد ازتماس یا تا زمانی که راش بروز پیدا می کند ،عفونی می باشند. متداول ترین دلیل برای آزمایش مادر برای پارووویروس B19 در دوران بادای گزارش از تماس اخیر می باشد؛ همچنین می توان احتمال این بیماری را از یافته های تصادف سونوگرافیک ، معمولا هیدروپس جنین (شکل6) مطرح نمود. جدول S5 ناهنجاری های سونوگرافی در جنین که بواسطه پارووویروس B19 ایجاد شده اند را گزارش کرده است. [99-102]

وقتی مادر مبتلا می شود ، خطر انتقال عمودی به جنین 25% تا32 % می باشد [103، 104]. گیرنده اصلی پارووویروس B19 ، یک گلوبوزید ، یک آنتی ژن خونی گروهP می باشد که ابتدا در پیش سازهای گلبول های قرمز [105] و همچنین در دیگر بافت های نظیر میوکارد و جفت سه ماهه اول نیز یافت می شود. [106] پارووویرس B19 بواسطه جلوگیری از تولید گلبول های قرمز ، سبب آنمی جنین می شود که می تواند منجر به بحران آپلاستیک شود. در افراد بالغ سالم ، این بحران با کمترین میزان کم خونی به خوبی مهار و تحمل می شود. البته ، درمقایسه با افراد بالغ ، جنین تقاضا بیشتری برای سلول های گلبول قرمز و توده سلول های خونی همراه با گردش سلولی سریع دارد. این موضوع جنین را مخصوصا درمقابل هرگونه مهار تولیدگلبول های قرمز آسیب پذیر می کند و آنمی شدید از ابتلا به پارووویروس B19 ایجاد می شود. در جنین ، این ویروس بیشتر بروی مغز استخوان اثر می گذارد اما همچنین می تواند بروی مناطق هماتوپوئز خارج مغز استخوان مانند کبد و طحال نیز تاثیر گذار باشد. آنمی حاد ، همچنین همراه با هپاتیت ، هیپوآلبومینمی و میوکاردیت می تواند منجر به نارسایی قلبی و متعاقبا هیدروپس جنین شود. [107] تزریق درون رحمی سلول های گلبول قرمز را می توان بعنوان درمان هیدروپس جنین که بواسطه پارووویروس B19 ایجاد شده ، استفاده کرد.

توصیه ها:

- باتوجه به پتانسیل عوارض بلند مدت عصبی - تکاملی ناشی از عفونت پارووویروس ، تصویر برداری مغزی از جنین مبتلا به هیدروپس یا آنمی شدید باید حتما درنظرگرفته شود. **(گرید توصیه : C).**

وقتی جنین به این ویروس آلوده می شود ، هیچ شواهدی وجود ندارد که پارووویروس تراتوژنیک هست ، اما همانطور که در بالا اشاره شد ، می تواند منجر به آنمی جنین شود. خطر هیدروپس جنین کم (4-13%) است ، اما اگر رخ دهد ، 50% خطر مرگ درون رحمی جنین را با خود به همراه دارد. [99,104,108] هیدروپس به طور متوسط 3 هفته از عفونت اولیه مادر رخ می دهد ، و 95% کیس ها در هفته هشتم بعد از عفونت مادر گسترش و توسعه پیدا کردند [108]. وضوح خود به خودی بین 1 تا 7 هفته پس از تشخیص گزارش شده است. [109] ذکر این نکته خالی از لطف نیست که ترومبوسیتوپنی در بیش از 95% از جنین های هیدروپیک که تحت تزریق خون قرار گرفته اند ، با احتمال وقوع ترومبوسیتوپنی شدید(platelets/L 10^9 50 >) تا بیش از 46% گزارش شده است. [99,110,111] این نکته را باید زمان انجام کوردوسنتز یا تزریق داخل رحمی (IUT) ، در نظر گرفت. گزارش هایی از موارد، نارسایی کبدی نوزدان [112-114] ، میوکاردیت[115-117] ، آنمی وابسته به تزریق[118,119] ، و ناهنجاری های CNS وجود دارد. [112,114,115] نظر و اجماع کلی بر این است که پارووویروس B19 به تنهایی و در غیاب هیدروپس یا آنمی شدید جنین ، نمی تواند منجر به ناتوانی های بلند مدت عصبی شود ، اما آنمی شدید و هیدروپس جنین ممکن است عوامل خطر سازی مستقل برای بیمارهای بلند مدت عصبی باشند. [101,110,120] بنابراین ، متخصصین طب مادر و جنین باید تصویربرداری از مغز در جنین ها یا نوزدانی که مبتلا به هیدروپس یا آنمی شدید هستند را درنظر بگیرند. علاوه بر این ، میوکاردیت ایجاد شده بواسطه پارووویروس B19 می تواند منجر به کاردیومیوپاتی شدید دیلاته شود.[112,115,116] و ممکن است حتی نیاز به پیوند قلب باشد [121].

تشخیص عفونت پارووویروس B19 مادر

توصیه ها

- زنان بارداری که با افراد مبتلایی که دارای نشانه های راش پوستی هستند یا یک جنین هیدروپیک داشته اند ، در تماس بوده اند باید برای آنتی بادی های IgM و IgG مخصوص پارووویروس B19 آزمایش دهند. **(گرید توصیه : B).**
- چون IgM به خصوص در بیماران بدون علائم می تواند منفی کاذب باشد ، نتیجه منفی IgM در زنانی که ظن قوی ابتلا به پارووویروس B19 در آنها وجود دارد ، باید با روش ها مولکولی تکمیل شود **(گرید توصیه : C).**

زنان بارداری که دارای علائم راش پوستی ابتلا به پارو ویروس B19 هستند یا با افراد مبتلا به این بیماری در تماس بوده اند ،باید آزمایش آنتی بادی IgM و IgG مخصوص پارووویروس B19 بدهند (شکل s1). (122,123)

اگر مطالعات سرولوژیک مثبت باشد (هم IgM و هم IgG) ، تست گرفتن از نمونه آزمایشی دیگری قبل از ابتلا (مثلا از آرشیو نمونه خون دوران بارداری) کار مفید و درستی است. اگر نتیجه این تست منفی باشد ، تشخیص تایید شده و زمان بندی عفونت قابل تخمین می باشد. زنانی که صرف از نظر وضعیت IgG ، دارای IgM مثبت هستند ، بعنوان مورد بالقوه ابتلا جنین تحت نظارت قرار بگیرند. نتیجه منفیIgM و مثبت IgG نشان دهنده در معرض قرار گرفتن قبلی و ایمن بودن است ، و این دسته از زنان در خطر انتقال از طریق جفت قرار ندارند. درزنانی که IgM و هم IgG منفی هست ، مشکوک هستند و آزمایش سرولوژیک باید 4 هفته بعد تکرار شود.

اگر نتایج آزمایش های مکرر نشان دهنده IgM و IgG مثبت بود ، باید این حاملگی های را بعنوان مورد بالقوه ابتلا جنین تحت نظر قرار داد. نرخ بالای (20-40%) نتایج منفی کاذب IgM به خصوص در مراحل اولیه بدون علائم بیماری که بار ویروسی زیاد و ذرات ویروسی با آنتی بادی های مخصوص پارووویروس B19 تشکیل کمپلکس دادند ، گزارش شده است.(124)

پیامدهای بالینی اتکای صرف به IgM این می باشد که بعضی از جنین های هیدروپیک با نتیجه منفی کاذب IgM ممکن است تزریق خون درون رحمی با تاخیردریافت کرده یا اصلا تحت درمان قرار نگیرند. بنابراین ، در مواردی با شک قوی ابتلا به پارووویروس B19 با نتیجه منفی IgM ، ارزیابی باید از طریق روش های تشخیصی DNA مانند PCR ، بواسطه مشخص کردن(124) شاخص تمایل پیوندی IgG یا آمنیوسنتز برای تشخیص DNA ویروسی تکمیل شود.(110)

تشخیص عفونت جنینی پارووویروس B19

توصیه

اگرچه DNA ویروسی در مایع امنیوتیک (مایع درون رحمی) و خون جنین های مبتلا قابل تشخیص است ، تست تهاجمی مگر اینکه کوردوسنتز برای آنمی شدید جنین انجام شود ، لازم نیست. **(نکته عملی خوب GOOD PRACTICE POINT).**

عفونت جنین تنها با تست تهاجمی معمولا آمنیوسنتز و گاهی اوقات کوردوسنتز به منظور به دست آوردن خون جنین قابل تشخیص است. مایع امنیوتیک یا خون جنین برای وجود DNA پارووویروس با استفاده از PCR آنالیز می شود. تست کیفی PCR طبق گزارشات حساسیت تقریبا بالا به میزان 100% دارد.[122] البته ، بعنوان یک قاعده کلی ، تست تهاجمی مگراینکه آنمی شدید جنین با سونوگرافی[125-127] باتوجه به احتمال همزمانی ترومبوسیتوپنی تشخیص داده شود ، انجام نمی شود.[99,110,111]

مدیریت ابتلا به پارووویروس B19 جنینی و مادری

توصیه ها

- نظارت مکرر سونوگرافی باید 4 هفته بعد از ابتلا یا سروکانورژن آغاز شود و هر 1 الی 2 هفته تا 12 هفته بعد از آلودگی انجام شود. **(گرید توصیه : B).**
- بررسی سریالی سونوگرافی جهت بررسی احتمال آسیت ، هیپرتروفی قلب، هیدروپس فتالیس و افزایش MCA-PSV باید هر 1 الی 2 هفته به مدت 8-12 هفته بعد از ابتلا انجام شود. **(گرید توصیه : C).**
- داپلر MCA نباید در طی یا بلافاصله بعد از دوره فعالیت جنینی انجام شود **(درجه توصیه : C).**
- نمونه برداری خون جنینی ، همراه با آماده سازی برای تزریق درون رحمی خون ، زمانی که MCA-PSV > 1.5 MoM یا زمانی که آسیت یا هیدروپس جنین وجود داشته باشد ، انجام می شود. **(گرید توصیه : B).**
- از نظر پیش اگهی ، والدین باید مطلع باشند که خطر مرگ پری ناتال تقریبا 30% برای جنین های مبتلا همراه با هیدروپس در مقابل 6% برای جنین های غیر هیدروپیک می باشد. نتیجه بلند مدت در صورت زنده ماندن جنین ها بطور کلی خوب می باشد ، البته با 10% خطر ناهنجاری های رشدی عصبی برای جنین های هیدروپیک **(گرید توصیه : C).**

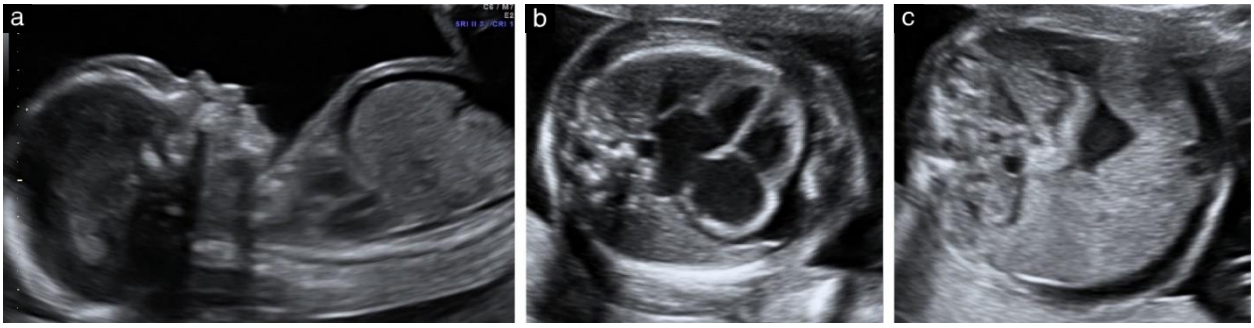

Figure 6 Typical hydropic ultrasound findings in fetuses with congenital parvovirus B19: skin edema and ascites (a); cardiomegaly, pericardial effusion and skin edema (b) and ascites (c).

وجود هیدروپس جنین نشانه واضحی از آنمی جدید در پس زمینه ابتلا به پارووویروس B19 می باشد. هیدروپس جنین در این زمینه بصورت خود به خودی در حدود یک سوم موارد رخ می دهد.[109] یک راه جایگزین که بصورت متداول برای تشخیص آنمی شدید یا متوسط جنین انجام میشود ، سنجش سرعت حداکثر سیتولی (PSV) (MCA) می باشد ، نشان داده شده است که شاخص MoM ، MCA-PSV > 1.5، می تواند آنمی شدید جنین در عفونت پارووویروس B19 تایید شده را با حساسیت 94% و specificity 93% پیش بینی کند.[128] بررسی سریالی سونوگرافی جهت بررسی احتمال آسیت ، هیپرتروفی قلب، هیدروپس فتالیس و افزایش MCA-PSV باید هر 1 الی 2 هفته به مدت 8-12 هفته بعد از ابتلا انجام شود. اگر آنمی شدید جنین تشخیص داده شود ، برای تایید آلودگی جنین با آنالیز PCR خون جنین ، کوردوسنتز همانطور که در بالا اشاره شد قابل انجام است.

اگر شواهد سونوگرافی نشانی از بیماری جنین بعد از 8 الی 12 هفته از ابتلا نداشت ، نتیجه خلاف مرتبط با ابتلا به پارووویروس B19 تا حد زیادی غیر محتمل است.[99,123] اگرچه نظارت با سونوگرافی بروی بررسی از نظر آنمی و هیدروپس جنین متمرکز است ، مرگ جنین بدون هیجگونه شواهدی از هیدروپس قابل رخداد است.[126,129]

اولین سری بزرگ از بررسی عملکرد MCA-PSV در پیش بینی آنمی شدید یا متوسط جنینی ، حساسیت و specificity بالایی را هم از نظر آلوایمونیزاسیون (100% و 88% به ترتیب) [130] و هم از نظر ابتلا به پارووویروس (94% و 93% به ترتیب) گزارش داده است.[128] به دنبال آن مقالات منتشر شده دیگر ، عملکر مشابهی را گزارش داده اند [131,132] و یک متا آنالیز در سال 2019 حساسیت 79 درصدی و specificity 73 درصدی در پیش بینی آنمی شدید/متوسط جنین وقتی از MoM1.5 بعنوان cut-off برای MCA-PSV استفاده می کنیم ، گزارش کرده است.[133]

سنجش MCA-PSV ، اگر زوایه بین پرتو سونوگرافی و جهت جریان خون نزدیک به 0 درجه باشد و درنتیجه حفظ دقت سنجش سرعت ، آسان می باشد. البته ، سنجش MCA-PSV تمام موارد آنمی جنینی را شناسایی نمی کند ؛ ممکن است در موارد آنمی خفیف تغییری نکند ؛ بعلاوه ممکن است در موارد آنمی شدید که در آن غلظت هموگلوبین به زیر g/dL3 میرسد ، افزایش پیدا نکند ؛ و نرخ مثبت کاذب بعد از هفته 35 بارداری افزایش می یابد.[134]

شکل S2 گام های لازم برای ارزیابی داپلر MCA به منظور اطمینان یافتن از حداقل ممکن بودن اختلاف نظر یک مشاهده گر و بین مشاهده گران را نشان می دهد.[134] اپراتور باید از مشکلات احتمالی نظیر انواع نرمال MCA مانند MCA دوبل وکولترالهای MCA (lenticulostriate arteries) آگاه باشد. بررسی داپلر باید در غیاب تنفس جنین و

نه در طی یا بلافاصله بعد از دوره حرکت/فعالیت جنین به دست آید. در حاملگی تاخیر دار ، سنجش داپلر MCA ممکن است توسط افزایش یا کاهش سرعت میزان تپش قلب جنین ، یا انقباضات رحم تحت تاثیر قرار بگیرد.[134,135]

نمونه برداری از خون جنین وقتی MCA-PSV > 1.5 MoM یا وقتی آسیت یا هیدروپس جنین وجود دارد ، انجام می شود. وقتی آنمی جنین با تست خون ا تایید شود ، تزریق درون رحمی خون ممکن است انجام شود. ، [120] ،[130-128], (این کار خطر مرگ درون رحمی جنین (odds ratio, 0.14; 95% CI, 0.02– 0.96) را کاهش می دهد. [139]

این تزریق درون رحمی به جنین می تواند هموگلوبین جنین را به سطح نرمال برگرداند که به حل مشکل نارسایی قلبی و هیدروپس کمک می کند. علاوه بر این ، گلبول های قرمز بالغی منتقل می شوند که کم تر مستعد پاورویروس هستند و بدین ترتیب ،ومشابه نیمه عمر نرمال گلبولهای قرمز 120 روزمقاوم باشند. یک متا آنالیز از مطالعات مشاهداتی نشان داد که تزریق درون رحمی خون منجر به حل مشکل هیدروپس در 55% از جنین های مبتلا می باشد ، درحالیکه حل مشکل آنمی در مورد موارد جنین های غیر هیدروپیک گزارش شده است. درنهایت ، خون انتقالی اگر از یک اهدا کننده با سرم مثبت برای IgG پارو ویروس باشد ، می تواند ایمنی خوبی به جنین اهدا کند.

محل متداول برای انتقال محل اتصال جفت به بند ناف است ؛ گزینه هایی دیگری نظیر ورید ناف داخل رحمی یا بطن های قلبی وجود دارد. جنین های غیر هیدروپیک معمولا تنها به انتقال نیاز دارند درحالیکه 36%جنین های هیدروپیک به 2 یا تعداد بیشتری انتقال نیاز خواهند داشت.[140] خطر مرگ جنین وابسته به وجود هیدروپس (29% در جنین های هیدروپیک در مقابل 5.5% در غیر هیدروپیک) و سن بارداری در زمان انتقال (بالاترین خطر قبل از هفته 20) می باشد.[140] در مراحل انتهایی تر بارداری ، ختم زودتر از موعد بارداری میتواند گزینه ارجحی باشد. هیدروپس جنین معمولا در طی 6 هفته بعد از تزریق درون رحمی خون برطرف می شود.[136,137] آسیت ممکن است برای چند هفته باقی بماند ؛ که در این صورت نباید بعنوان شکست درمان تلقی کنیم. دیگر بیماری های مادرزادی که می تواند باعث آنمی جنین شود عبارتند از CMV ، سیفیلیس و توکسوپلاسموز. البته در این موارد ، آنمی معمولا اینقدر شدید نیست که منجر به هیدروپس جنین شود.

درکل ، خطر مرگ پری ناتال در جنین های با هیدروپس 30 % در مقابل 6% در جنین های غیر هیدروپیک می باشد. اطلاعات در مورد نتایج بلند مدت جنین های مبتلا محدود است ، اما به نظر میرسد خطر ناهنجاری های رشدی عصبی در هیدروپیک کم (تقریبا 10%) و در جنین های غیر هیدروپیک ناچیز می باشد.[120,140]

سرخجه

اجرای گسترده ی ایمونیزاسیون سرخجه منجر به حذف سرخجه و سندرم سرخجه ی مادرزادی در سازمان بهداشت جهانی منطقه آمریکا در سال 2015 شد ، در 33 کشور از 53 کشور(62٪) اروپایی نیز این موارد حذف شده است . واکسیناسیون در همه ی کشور های جهان ادامه دارد و تا ماه دسامبر سال 2016 در 152 کشور از 194 کشور جهان (78%) از واکسن استفاده می کردند[141] . بعلت خطر پایین عفونت سرخجه در بارداری، درحال حاضر انجام تست روتین بررسی ایمنی در ویزیت قبل از حاملگی اخیرا قطع شده است .برنامه واکسیناسیون منجر به سطح بالایی از ایمنی جمعی در جامعه شده است (98 تا 99 درصد از زنان سنین باروری ایمن هستند)[123].

دوره کمون سرخجه 14 تا 21 روز است و افراد از هفت روز قبل تا ده روزبعد از بروز راش‌ها ناقل عفونت هستند. در بالغین و ازجمله زنان باردار عفونت سرخجه خفیف است. ممکن است بی علامت بوده یا شامل ضعف عمومی، سردرد، علائم شبه سرماخوردگی و لنفادنوپاتی باشد ،پس از این راش ها بروز می کنند که منتشر، صاف و ماکولوپاپولر هستند.

برخلاف اکثر عفونت‌های ویروسی در طول بارداری، در صورت عفونت مادر خطر عفونت جنین با افزایش سن بارداری کاهش می یابد. این خطر قبل از 12 هفته 90 % و از 12 تا 16 هفته 55% و پس از 16 هفته 45 % است به هر حال همچون سایر عفونت های ویروسی خطر متاثر شدن جنین عفونی شده(مثل خطر بروز نقایص مادرزادی) هنگام بروز عفونت در سنین حاملگی پایین تر بیشترین میزان است:این خطر قبل از 12 هفته 97% و از 12 تا 16 هفته 20% است، در حالیکه عفونت از 16 تا 20 هفته تنها با خطر جزئی کری همراه است[123، 142-144]. خطر متاثر شدن جنین بدنبال عفونت اولیه مادر پس از 20 هفته بسیار پایین می باشد. عفونت مجدد گزارش شده است اما در این شرایط خطر کمی متوجه جنین می باشد (< 5%)[145].

تشخیص عفونت سرخجه مادر

پیشنهادات

- پزشکان باید از میزان بالای مثبت کاذب تست IgM سرخجه(50-15%) آگاه بوده و نتایج را بر اساس شرایط بالینی تفسیر نمایند **(گرید توصیه: C)**

عفونت سرخجه مادر با تست سطح سرمی IgM و IgG تشخیص داده می شود. IgG مختص سرخجه طی یک هفته پس از بروز راش ظاهر می شود. سطح IgM زود افزایش می یابد اما میزان مثبت کاذب آزمایش های IgM، 15 – 50 % است[146]، که ممکن است ناشی از واکنش متقابل با سایر ویروسها، باقیماندن طولانی مدت پس از واکسیناسیون و یا حتی وجود اتوآنتی بادیها باشد[147 ، 148]. بنابراین تشخیص عفونت حاد سرخجه نباید تنها بر اساس تست مثبت IgM بوده بلکه باید سابقه مواجهه، بروز راش، سابقه واکسیناسیون و نتایج تست های سرخجه قبلی مد نظر قرار گیرد[146].همچون سایر تست های وایرال، IgG avidity سرخجه در تشخیص زمان بروز عفونت کمک کننده است. Avidity بالا معمولا نشان دهنده بروز عفونت بیش از 3 ماه قبل است[151-149]، در حالیکه avidity پایین آنتی بادیها معمولا با عفونت طی 3 ماه گذشته همراه است.

تشخیص عفونت سرخجه جنین

پیشنهادات

- زمانیکه عفونت اولیه قبل از 12 هفته بارداری رخ دهد ، با توجه به خطر عفونت جنین و خطر ایجاد نقایص شدید در جنین مبتلا ،ختم بارداری حتی بدون انجام تست های تهاجمی می تواند مد نظر قرار داده شود **(نکته عملی خوب GOOD PRACTICE POINT).**
- انجام آمنیوسنتز طی 6 هفته از عفونت اولیه مادر با احتمال منفی کاذب همراه است، بنابراین نتیجه منفی تست در این شرایط باید با تکرار تست تهاجمی در زمانی دیرتر همراه باشد **(گرید توصیه: D)**.

عفونت سرخجه مادرزادی می تواند عواقب جدی برای جنین در پی داشته باشد. سندرم سرخجه مادرزادی شامل کری، ناتوانی یادگیری، ناهنجاری های قلبی و نقایص چشمی می باشد. همان گونه که قبلا اشاره شد، خطر ناهنجاری های جنینی در صورت بروز عفونت قبل از 16 هفته بارداری بیشترین میزان است. ابتلای جنین همچنین ممکن است با نارسایی رشد جنین، هپاتومگالی، اسپلنومگالی، زردی، پورپورای ترومبوسایتوپنیک، آنمی و راش بروز یابد. بعضی

عواقب ممکن است پس از تولد بروز یابند که شامل کری دیررس، نقایص چشمی،تاخیر رشد عصبی و اندوکرینوپاتی ها می باشد.

تشخیص عفونت جنین با انجام آمنیوسنتز صورت می گیرد. این کار معمولا تا 18 – 20 هفته حاملگی که ادرارکردن جنین پایدار می گردد به تاخیر انداخته می شود. زمانیکه عفونت اولیه قبل از 12 هفته حاملگی رخ دهد، با توجه به خطرعفونت جنین و خطر بالای بروز ناهنجاری های شدید در جنین مبتلا، منطقی است که ختم بارداری بدون انجام تست های تهاجمی در نظر گرفته شود. بنابراین تست تهاجمی معمولا زمانی انجام می شود که عفونت اولیه بین 12 تا 16 هفته بارداری رخ دهد، خطر متوجه نوزاد در صورت عفونت پس از این زمان کم است.

نوکلئیک اسید ویروسی با انجام PCR بر روی مایع آمنیوتیک قابل تشخیص است . این تست حساسیت و ویژگی بالایی دارد . احتمال تست منفی کاذب طی 6 هفته از عفونت اولیه مادر وجود دارد[152] ، بنابراین نتایج منفی در این شرایط باید با تکرار تست تهاجمی همراه باشد .

ویروس واریسلا زوستر (VZV)

VZV یک DNA ویروس ا ز خانواده ی هرپس ویروس و بسیار مسری است . از طریق قطرک های تنفسی و انتقال مستقیم بین فردی توسط مایع داخل ویکول ها و یا به صورت غیر مستقیم از طریق اشیا انتقال می یابد . بیش از 90٪ زنان حامله قبلا و معمولا در دوران کودکی دچار عفونت شده و نسبت به VZV ایمن هستند . این بدان معنی است که عفونت اولیه در بارداری تنها در 3 مورد از 1000 مورد بارداری رخ می دهد[123] . واریسلا (آبله مرغان) راش متمایزی دارد که ابتدا ماکولوپاپولر بوده و سپس وزیکولر می شود . وزیکول ها در نهایت خشک شده و کاملا بهبود می یابند . راش معمولا با تب و بی حالی همراه است[153] . دوره ی کمون 21-7 روزبوده ولی بیماران از 48 ساعت قبل از بروز راش تا زمان خشک شدن وزیکول ها ناقل بیماری هستند . عفونت VZV مادر در بارداری ممکن است شدید بوده و با عوارض قابل توجهی همچون پنومونی واریسلا و مرگ مادر همراه باشد . همچنین این عفونت با خطر مرگ و میر و عوارض پری ناتال همراه است .

تشخیص عفونت VZV مادر

پیشنهادات

- خانم های باردار غیر ایمن در صورت تماس قابل توجه با فرد مبتلا (تماس چهره به چهره برای 5 دقیقه یا بودن در یک اتاق به مدت 15 دقیقه و بیشتر) باید از نظر ابتلا به VZV پرخطر در نظر گرفته شوند **(گرید توصیه: D).**
- در موارد ارائه ی مشاوره ، تخمین خطر سندرم واریسلای مادرزادی در صورت عفونت مادری طی 13 هفته اول بارداری 0/5 ٪ ، بین 13 تا 20 هفته 2٪ و پس از این زمان حداقل است . بهرحال در صورت بروز عفونت پس از 36 هفته ، خطر بروز عفونت واریسلای بالینی نوزاد 25٪ می باشد**(گرید توصیه: D).**
- به خانم های بارداری که در طول بارداری دچار هرپس زوستر (زونا ، در اثر همان ویروس) می شوند باید اطمینان داده شود که با آسیب جنینی یا پری ناتال همراه نخواهد بود **(گرید توصیه: D).**

تشخیص VZV بر پایه ی یافته های بالینی آبله مرغان شامل راش های کلاسیک وزیکولر و خارش دار بوده و بنابراین تست آزمایشگاهی معمولا مورد نیاز نمی باشد . تست سرولوژی VZV برای مادر باردار معمولا پس از تماس با مورد شناخته شده ی آبله مرغان انجام می گیرد . در صورت تماس قابل توجه با فرد مبتلا (تماس چهره به چهره برای 5 دقیقه یا بودن در یک اتاق به مدت 15 دقیقه و بیشتر) خطر عفونت وجود خواهد داشت و چنانچه خانمی قبلا دچار آبله مرغان شده باشد ایمن در نظر گرفته شده (زیرا راش های آبله مرغان کاملا متمایز هستند) و انجام تست های سرولوژیک ضرورت نخواهد داشت . اگر خانم باردار چنین شرح حالی را ذکر نکند ، تست VZV IgG می تواند ایمنی یا عدم ایمنی را نشان دهد ؛ تعداد کثیری از زنانی که سابقه ای از ابتلا به آبله مرغان را ذکر نمی کنند نتیجه ی تست مثبت و مبنی بر ایمنی به VZV خواهند داشت . امکان انجام تست بر روی نمونه ی خون قبلی بیمار که معمولا تا انتهای بارداری در آزمایشگاه ویروس شناسی نگهداشته می شود وجود دارد .

در صورت عفونت مادرزادی VZV، خطر بروز سندرم واریسلای جنینی وجود دارد . این اتفاق نه در زمان عفونت اولیه جنین که در هنگام فعال شدن مجدد ویروس در رحم در مراحل بعدی رخ می دهد . گرچه تعداد این موارد بطورکلی بسیار کم است ، خطر بروز سندرم واریسلای نوزادی در موارد عفونت مادری قبل از 13 هفته 0/5 ٪ و بین 13 تا 20 هفته 2٪ است[154،155]. به نظر نمی رسد که خطر سقط در صورت بروز آبله مرغان در سه ماهه اول افزایش یابد . اگر عفونت مادر بین 20 تا 36 هفته ی بارداری رخ دهد ، خطر سندرم واریسلای جنینی وجود نخواهد داشت . ابتلای مادر پس از 36 هفته با 50٪ میزان عفونت جنین و 25 ٪ میزان واریسلای بالینی در نوزاد همراه می باشد .

هرپس زوستر مادر (زونا در اثر همان ویروس ایجاد میشود) خطری برای جنین در پی ندارد[154] .

تشخیص عفونت VZV جنین

سندرم واریسلای جنینی ممکن است شامل هر یک از این تابلوها باشد : پلی هیدرآمنیوس(به علت کاهش حرکات یا آترزی سیستم گوارشی) ، نقایص اندام ها و اسکار پوستی (به علت هرپس زوستر جنینی) ، کلسیفیکاسیون بافت نرم و آسیب به چشم ها و CNS [156-160] .نقایص نورولوژیک شامل آتروفی کورتیکال ، میکروسفالی ، فلج اندام ، آتروفی طناب نخاعی ، انسفالیت ، تشنج و سندرم هورنر می باشد . در حدود نیمی از جنین ها/ نوزادان ،چشم ها دچار میکروافتالمی ، کوریورتینیت ، کاتاراکت یا آتروفی اپتیک (شکل S3) شده و نقایص اندام ها در حدود نیمی از موارد وجود دارد . محدودیت رشد جنین ممکن است در سونوگرافی تشخیص داده شده و تاخیر تکامل رخ دهد [156-159].

عفونت جنین با آمنیوسنتز تشخیص داده می شود ؛ PCR برای تشخیص VZV DNA مورد استفاده قرار می گیرد . قابل ذکر است که تشخیص عفونت جنین (برای مثال تشخیص توسط PCR مثبت به دنبال آمنیوسنتز) به معنای ابتلای نوزاد به سندرم واریسلا نخواهد بود. یک مطالعه [161] بر روی نه زن مبتلا به عفونت VZV قبل از 24 هفته ی حاملگی که در آمنیوسنتز ویروس مثبت بودند، نشان داد که در حالیکه چهار جنین مبتلا بودند ، پنج جنین دیگر به ظاهر مبتلا نشده بودند. همچنین لازم به ذکر است که نتایج منفی به دنبال آمنیوسنتز احتمال بروز سندرم واریسلا را به طور کامل رد نمی کند.

مدیریت عفونت VZV مادری و جنینی

پیشنهادات

- به دنبال عفونت مادری در 20 هفته اول بارداری، بررسی سریال اولتراسوند باید5 هفته پس از عفونت اولیه یا از 16 هفته بارداری ، هرکدام که زودتر است،انجام شود **(نکته عملی خوب GOOD PRACTICE POINT).**
- به دنبال مواجهه با VZV ، زنان باردار غیر ایمن باید طی10 روز پس از مواجهه از نظر ایمونوگلوبولین واریسلازوستر (VZIG) بررسی شود. همچنین آسیکلوویر خوراکی به عنوان پروفیلاکسی پس از مواجهه، از 7 روز پس از مواجهه ممکن است در نظر گرفته شود **(گرید توصیه:D).**
- مصرف آسیکلوویر خوراکی باید به خانم های باردار مبتلا به واریسلا طی 24 ساعت از بروز راش توصیه شود **(گرید توصیه: C).**
- گزینه ی ختم بارداری در موارد تشخیص پره ناتال سندرم واریسلای جنینی بدنبال عفونت مادر در 20 هفته ی اول بارداری باید مد نظر قرار گیرد **(نکته عملی خوب GOOD PRACTICE POINT).**

یافته های تیپیک سونوگرافیک در سندرم واریسلا شامل میکروسفالی ، هیدروسفالی ، نقایص اندام ها، محدودیت رشد جنین و کلسیفیکاسیون بافت نرم می باشد [161].در تعداد زیادی از جنین های مبتلا به سندرم واریسلا ، این ناهنجاری ها 5 هفته پس از عفونت اولیه مادر قابل تشخیص می باشند [162] . این نشان می دهد که سونوگرافی سریال باید از 5 هفته پس از عفونت اولیه مادر یا از 16 هفته حاملگی ، هرکدام که زودتر است ، آغاز گردد .

VZIG و/یا آسیکلوویر جهت کاهش شدت سندرم واریسلای جنینی به مادران داده شده ، گرچه شواهد چشم گیری در زمینه ی سودمند بودن آن ها وجود ندارد [163،164] . VZIG باید تا 10 روز پس از مواجهه و آسیکلوویر خوراکی از 7 روز پس از مواجهه شروع شود . آسیکلوویر خوراکی به نظر بی خطر است [165] . این دارو همچنین باید در صورت بروز ضایعات در مادر تجویز گردد [166] و نشان داده شده است که چنانچه طی 24 ساعت اول از بروز راش ها شروع شود در کاهش طول مدت تشکیل ضایعات جدید ، تعداد کل ضایعات جدید و بهبود علایم عمومی موثر است [167-169].

زمانی که عفونت VZV مادر قبل از 20 هفته ی بارداری تشخیص داده شود و سندرم واریسلای جنینی در سونوگرافی دیده شود ، احتمال ابتلای شدید نوزاد بسیار بالا بوده ؛ در این شرایط پیشنهاد ختم بارداری باید در زمان مناسب ارائه گردد . چنانچه در بررسی سونوگرافیک توسط فرد خبره در زمینه طب جنین ، یافته ای مبنی بر ناهنجاری جنین رویت نگردد ، احتمال عوارض نوزادی بسیار کم است .

زیکا ویروس (ZIKV)

ZIKV یک فلاوی ویروس است که معمولا توسط پشه Aedes منتقل می گردد اما ممکن است از راه تماس جنسی و از انسان به انسان نیز منتقل شود [170-172]. واکسن موثر و بی خطر برای ZIKV احتمالا برای سال ها در دسترس نخواهد بود . طی اپیدمی 2015-2016 ، WHO توصیه کرد که زنان باردار از سفر به مناطق متاثر از ZIKV خودداری نموده و مردان و زنانی که از این مناطق باز می گردند ، بدون توجه به اینکه علامت دار هستند یا نه ، تا 6 ماه پس از

بازگشت از نزدیکی خودداری کرده یا تحت شرایط ایمن نزدیکی داشته باشند [173]. در حال حاضر این بیماری اندمیک در نظر گرفته شده و سفر به کشورهایی که ویروس هنوز در آن ها وجود دارد با برخی محدودیت ها مجاز است [174].

تشخیص عفونت ZIKV مادر

پیشنهادات

- به طور روتین باید از زنان باردار در مورد سابقه ی سفرهایشان سوال پرسیده شود **(نکته عملی خوب GOOD PRACTICE POINT).**
- زنان باردار با علائم مطرح کننده و شرح حال سفر اخیر به مناطق با خطر متوسط تا زیادZIKV یا در رابطه ی جنسی با فردی که از مناطق آلوده بازگشته ، باید از نظر ZIKV مورد بررسی قرار گیرند **(نکته عملی خوب GOOD PRACTICE POINT).**
- تست اولیه برای تشخیص عفونت ZIKV ، PCR به روش نسخه برداری معکوس در زمان واقعی -rRT) PCR) سرم و ادرار می باشد **(گرید توصیه:C).**

تا 80٪ افراد مبتلا به ZIKV علائم جزئی داشته یا بی علامت هستند [175،176]. در 20٪ افرادی که علامت دار هستند ، بیماری معمولا خفیف و خودمحدود شونده و شامل تب خفیف ، راش پوستی ، کونژونکتیویت ، درد مفاصل و عضلات ، بی حالی و سردرد می باشد . ZIKV همچنین با بروز سندرم گیلن باره همراه است [177]. به نظر نمی رسد که ZIKV زنان باردار را متفاوت از جمعیت عمومی مبتلا کند [173،178]. دوره ی کمون 3 تا 12 روز است [179] . هر خانم بارداری که با علائم مطرح کننده و شرح حال سفر اخیر به مناطق با خطر متوسط تا زیادZIKV یا در رابطه ی جنسی با فردی که از مناطق آلوده بازگشته ،مراجعه نماید ، باید از نظر ZIKV مورد بررسی قرار گیرند. به طور روتین باید زنان باردار در مورد سابقه ی سفرهایشان مورد پرسش قرار گیرند .

تست اولیه برای تشخیص عفونت ZIKV ، rRT-PCR سرم و ادرار می باشد. بررسی آنتی بادی زمانیکه بیش از یک هفته از شروع علائم گذشته باشد قابل انجام است . تست های سرولوژی ZIKV به علت واکنش متقابل با سایر فلاوی ویروس ها مثل دانگ (که توسط همان حامل منتقل شده و تعداد زیادی از جمعیت مواجهه یافته با ZIKV با این ویروس نیز مواجهه داشته اند) مستعد نتایج مثبت کاذب می باشند . در کسانی که نتیجه ی تست منفی دارند ، قبل از آنکه عفونت ZIKV با اطمینان رد شود ، باید تکرار تست چند هفته پس از مواجهه توصیه گردد [180].

تشخیص عفونت ZIKV جنین

پیشنهادات

- پس از مواجهه مادر با ZIKV، باید سونوگرافی پایه از جنین انجام شده و در صورت شک به مورد خاص به متخصص طب جنین جهت سونوگرافی ارجاع داده شود **(نکته عملی خوب GOOD PRACTICE POINT).**

- اگر سونوگرافی پایه نرمال باشد ، تکرار سونوگرافی در سه ماهه ی سوم می تواند مد نظر قرار گیرد **(نکته عملی خوب GOOD PRACTICE POINT).**
- جنین های مادرانی که در سه ماهه ی سوم دچار راش شده و دور سر (HC) نرمال دارند ، همچنان ممکن است دچار ناهنجاری های مغزی بوده و باید در ادامه ی بارداری و پس از تولد غربالگری شوند **(گرید توصیه:C)**.
- خانم های باردار مبتلا به ZIKV باید آگاه باشند که خطر نقایص مادرزادی در موارد عفونت زودتر بیشتر بوده و مستقل از وجود یا عدم وجود علائم در مادر می باشد **(گرید توصیه:C)**.

سونوگرافی پایه از جنین پس از مواجهه مادر با ZIKV باید انجام شده و در صورت شک به مورد خاص به متخصص طب جنین جهت سونوگرافی ارجاع داده شود[183-181]. در خانم هایی که تست ZIKV آن ها منفی است اما در سونوگرافی ناهنجاری های جنینی مانند میکروسفالی و کلسیفیکاسیون های دخل جمجمه ای مشاهده می شود ، باید سایر عفونت های مادرزادی همچون CMV، توکسوپلاسما و سرخجه که یافته های مشابهی دارند مد نظر قرار گیرند .

زنان بارداری که مواجهه ی بالقوه داشته و علامتی ندارند ، باید از نظر رشد و آناتومی جنین تحت سونوگرافی قرار گیرند. چنانچه سونوگرافی غیرنرمال باشد ، ارجاع به متخصص طب جنین توصیه می گردد . در صورت نرمال بودن سونوگرافی پایه ، تکرار سونوگرافی در سه ماهه ی سوم مد نظر باشد . در این موارد انجام تست های سرولوژیک توصیه نمی گردد [181].

یک مرور سیستماتیک بر روی 72 مطالعه نشان داد که در حال حاضر شواهد کافی برای تائید ZIKV به عنوان یکی از علل ناهنجاری های مغزی وجود دارد [177]. عفونت مادرزادی ZIKV می تواند منجر به میکروسفالی ، عدم تجانس کرانیوفاشیال ، ناهنجاری های مغزی خاص و علائم نورولوژیک گردد (جدول S6) [182 ، 190-184]. اخیرا واژه ی "سندرم زیکای مادرزادی" (CZS) برای توصیف طیف ناهنجاری های مرتبط با عفونت ZIKV مادر در بارداری مورد استفاده قرار می گیرد[182، 191-184].نوزادان مبتلا به ZIKV که با HC نرمال متولد شده اند همچنن ممکن است ناهنجاری های مغزی زمینه ای داشته باشند [192،193]. آگاهی از این مهم اثر بسزایی بر مشاوره و غربالگری نوزادان دارد .

میزان خطر CZS بدنبال عفونت طی بارداری و اینکه آیا این خطر با سن بارداری در زمان عفونت مرتبط است یا خیر هنوز ناشناخته است . یک مطالعه ی گذشته نگر خطر میکروسفالی مرتبط با ZIKV را 95 مورد به ازای هر 10000 مادر مبتلا در سه ماهه ی اول (در مقایسه با میزان زمینه 2 مورد میکروسفالی در هر 10000 نوزاد) تخمین زد ؛ بهر حال این فقط بر اساس 8 مورد بود [194]. یک مطالعه ی همگروهی آینده نگر با پیگیری کوتاه مدت حاملگی ها در همه گیری اخیر برزیل نشان داد که در بین نوزادان زنده متولد شده از زنان مبتلا به ZIKV ، پیامد ناگوار در 55٪ موارد عفونت سه ماهه اول ، در 52٪ عفونت های سه ماهه دوم و در 29٪ عفونت های سه ماهه ی سوم مشاهده شد[184] . تحلیل مقدماتی داده های اسناد بارداری ZIKV ایالات متحده آمریکا نشان داده است که از میان 42 بارداری کامل شده که شواهد آزمایشگاهی احتمال ابتلا اخیر به ZIKV را داشتند ، 6٪ از جنین ها یا نوزادان دچار ناهنجاری های مادرزادی مرتبط با ZIKV بودند .این میزان از 11٪ برای عفونت های سه ماهه اول یا حوالی لقاح تا 0٪ برای مواجهه صرفا در سه ماهه ی دوم یا سوم بارداری متغیر است . جالب آنکه میزان ناهنجاری های مادرزادی بین مادران علامت دار 95% , (6% CI , 3-11%) و بی علامت (6%, 95% CI , 4-9%) بسیار مشابه بود [195]. در مطالعات بزرگتر بعدی در ایالات متحده آمریکا ، میزان های قابل قیاس 5٪ در مادران علامت دار و 4٪ در مادران بدون علامت گزارش شد[196] . در یک مطالعه ی هم گروهی بزرگ که 301 خانم باردار با عفونت ثابت شده ی آزمایشگاهی ZIKV را از گینه ی فرانسه مورد پیگیری قرار داد ، میزان درگیری CNS در گروه مبتلا نسبت به گروه شاهد بیشتر بود 9.0% vs 4.3% , RR, 2.11(95% CI 1.18-4.13)) [197]؛ در یک مقاله ی پیگیری ، در موارد شناخته شده عفونت مادری

ZIKV ، تقریبا یک چهارم جنینی ها به صورت مادرزادی مبتلا شده ، که از این تعداد یک سوم عوارض شدیدی در زمان تولد داشته یا می میرند[198] .

تشخیص CZS

پیشنهادات

- زمانیکه HC 2 انحراف معیار کمتر از میانگین باشد باید تشخیص میکروسفالی مطرح گردد ، اگرچه HC 3 انحراف معیار کمتر از میانگین با خطر بالاتر ناهنجاری های مغزی همراه است **(گرید توصیه: D).**
- در حاملگی هایی که سابقه ی مواجهه با ZIKV وجود دارد ، نباید HC برای تعیین سن حاملگی مورد استفاده قرار گیرد **(گرید توصیه:C)**.
- بدنبال مواجهه ی مادر با ZIKV ، بررسی آناتومی جنین (شامل ناهنجاری های داخل جمجمه ای) و بیومتری باید انجام پذیرد**(گرید توصیه:C).**
- هر حاملگی با نشانه های CZS باید در مراکز طب جنین مجرب در تشخیص عفونت های جنینی مدیریت شود **(نکته عملی خوب GOOD PRACTICE POINT).**
- ناهنجاری های توصیف شده در جدول S6 معمولا در سونوگرافی تشخیص داده می شوند ؛ هرگاه شبهه ای در مورد یافته های سونوگرافی وجود داشته باشد ، پزشکان می توانند در صورت دسترسی از MRI استفاده نمایند **(نکته عملی خوب GOOD PRACTICE POINT).**
- برای تشخیص ZIKV نباید آمنیوسنتز انجام شود مگر تا بعد از 20 هفتگی **(نکته عملی خوب GOOD PRACTICE POINT).**

به نظر می رسد عفونت ZIKV منجر به الگوی مشخصی از ناهنجاری های مغزی می گردد که ازناهنجاری های مشاهده شده در موارد عفونت شدید CMV متفاوت است ؛ بهرحال ، هنوز ناشناخته های بسیاری وجود دارد . قسمت اصلی تشخیص برپایه ی سونوگرافی جنین است . میکروسفالی به معنی سایز سر کوچک تر از حد مورد انتظار است که تقریبا هیچ گاه با یافته های نرمال تصویربرداری مغز همراه نخواهد بود . اتکا تنها بر اندازه گیری HC ، با تفاوت هایی که در تفسیر تعریف آن وجود دارد ، منجر به گزارش بیش از حد موارد در برزیل بخصوص در مراحل ابتدایی اپیدمی شد . در صورت HC 2 انحراف معیار کمتر از میانگین ،باید به میکروسفالی شک کرد ، اگرچه هم بستگی با ناهنجاری های مغزی در موارد HC 3 انحراف معیار کمتر از میانگین بیشتر است [173،199]. در حاملگی هایی که سابقه ی مواجهه با ZIKV وجود دارد ، نباید HC برای تعیین سن حاملگی مورد استفاده قرار گیرد [183]. میکروسفالی به تنهایی یک بیماری نبوده و علل متفاوت فراوانی دارد . بهرحال ، وجود آن در شرایط عفونت ZIKV باید شک به یک ناهنجاری زمینه ای را برانگیزد . در کنار انجام بیومتری ، بررسی آناتومی جنین شامل ناهنجاری های داخل جمجمه ای باید انجام شود . هر حاملگی با نشانه های CZS باید در مراکز طب جنین مجرب در تشخیص عفونت های جنینی مدیریت شود.
ناهنجاری های توصیف شده در جدول S6 معمولا در سونوگرافی تشخیص داده می شوند ؛ هرگاه شبهه ای در مورد یافته های سونوگرافی وجود داشته باشد ، پزشکان می توانند در صورت دسترسی از MRI استفاده نمایند. در مورد انجام آمنیوسنتز برای تست ZIKV از طریق rRT-PCR ، باید به خطرات و فواید آن توجه شود . میزان هم بستگی PCR مثبت آمنیوسنتز با ناهنجاری های جنینی هنوز نامشخص است و در ابتدا باید توصیه ی متخصص ویروس شناسی مد نظر

قرار گیرد . برای تشخیص ZIKV تا بعد از 20 هفتگی نباید آمنیوسنتز انجام شود ، چراکه ادرار کردن جنین قبل از این زمان با ثبات نشده و ادرار منبع ZIKV در مایع آمنیون است [173،181،183،200].

مدیریت بارداری های با CZS

پیشنهادات

- حاملگی های دچار ZIKV باید در مراکز سونوگرافی یا مراکز طب جنین با سونوگرافی سریال و دسترسی به تست های آزمایشگاهی اداره شوند **(نکته عملی خوب GOOD PRACTICE POINT).**
- در زمان مناسب باید گزینه ی ختم بارداری مورد بحث قرار گیرد .
- پزشکان باید اذعان کنند که دانش موجود در مورد پیش آگهی CZS محدود است . بدنبال یک ارزیابی تمام و کمال تصویربرداری با یافته های نرمال ، خطر بروز CZS به نظر کم است **(نکته عملی خوب GOOD PRACTICE POINT).**
- زنانی که حاملگی خود را با وجودشک به CZS ادامه می دهند ، باید به طور مقتضی از یک گروه چند تخصصی شامل متخصص طب جنین ، متخصص نوزادان و رادیولوژیست اطلاعات کسب کنند . پس از تولد ، پیگیری تا حداقل سن 12 ماهگی توصیه می گردد **(نکته عملی خوب GOOD PRACTICE POINT).**

این حاملگی ها باید در مراکز سونوگرافی یا مراکز طب جنین با سونوگرافی سریال و دسترسی به تست های آزمایشگاهی اداره شوند. سایر علل میکروسفالی و ناهنجاری های مغزی باید مد نظر قرار گرفته و به طور صحیحی کنار گذاشته شوند . زنان باید به صورت شخصی مورد مشاوره قرار گرفته ودر مورد گزینه ی ختم بارداری در زمان مناسب بحث شود . پزشکان باید اذعان کنند که دانش موجود در مورد پیش آگهی CZS محدود است . بدنبال یک ارزیابی تمام و کمال تصویربرداری با یافته های نرمال ، خطر بروز CZS به نظر کم است [198]. در سایر عفونت های ویروسی مادرزادی مانند CMV و توکسوپلاسما که می توانند ناهنجاری مغزی مشابهی ایجاد کنند ، وجود میکروسفالی نشانه ی پیش آگهی نامطلوب است ، در حالی که یافته های طبیعی سونوگرافی با پیش آگهی خوبی همراه است [35 ، 92 ،173].
بهرحال این نکته ممکن است در مورد ZIKV ،که در آن ناهنجاری های مغزی در نوزادان با HC نرمال یافت شده است ، کاملاصحت نداشته باشد [192 ، 193]. زنانی که حاملگی خود را با وجود شک به CZS ادامه می دهند ، باید به طور مقتضی از یک گروه چند تخصصی شامل متخصص طب جنین ، متخصص نوزادان و رادیولوژیست اطلاعات کسب کنند . پس از تولد ، پیگیری تا حداقل سن 12 ماهگی توصیه می گردد[201].

GUIDELINE AUTHORS

This Guideline was produced on behalf of the Interna- tional 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 Obstet- rics, Ribeirao Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirao Preto, São Paulo, Brazil; and Department of Obstetrics and Gynaecology, Monash University, Mel- bourne, 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 Sci- ences, 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 Medic- ine, Hopital Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Paris Descartes University, Paris, France

CITATION

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.'

REFERENCES

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, Schalasta 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, Yogev 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-Maciolek 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, Garbarg-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, Ernault 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, Beuselinck K, Cossey V, Van Ranst M, Hanssens M, Lagrou K. Clinical predictive value of real-time PCR quantification of human cyto- megalovirus 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. Neuroradiographic 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, Guilleminot 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 valaciclovir 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, Guilleminot 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, Baeumel 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 Infec- tion 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, Koskiniemi M, Ä mmä lä P, Hiilesmaa 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, Marcillat 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, Seppäiä I, Miikelä O. Recent Primary *Toxoplasma* Infection Indicated by a Low Avidity of Specific Igg. *J Infect Dis* 1989; **159**: 736–740.
83. Lappalainen M, Koskiniemi M, Hiilesmaa 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, Huissoud 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, Thiébaut 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, Sauvan M, Castaigne V, Moutard ML, Cortey A, Maisonneuve E, Garel C, Dhombres F, Boujenah J, Mailloux 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, Antolín 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-placentary 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. .121
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 Heal* 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. Skjoldebrand-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 FPHA, 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, Stressig 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,

Familiari 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, Giancotti 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 Panici 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

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, Donnenfeld 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, Muller-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. Lécuru F, Taurelle R, Bernard JP, Parrat S, Lafay-pillet MC, Rozenberg F, Lebon P, Dommergues 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. Mouly 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. Deckard 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, Damond F, Leparc-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 162017].

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, Guillaumot L, Griggs A, Bel M, Lambert 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, Matheus S, Maquart M, Yvrard E, Barthes N, Combes C, Rousset D, Leparc-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. .

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++ or 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	Recommended best practice based on clinical experience of the Guideline Development Group point

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[153]).

Figure S2 Technique for measuring middle cerebral artery Doppler (adapted from Mari *et al.*[134]).

Figure S3 Ultrasound findings in fetuses with fetal varicella syndrome.

Table S1 Frequency of abnormal ultrasound findings in pregnancies complicated by congenital cytomegalovirus infection[18]

Table S2 Inclusion criteria used by Leruez-Ville *et al.*[54] 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[66,79]

Table S4 Interpretation of serological test results for toxoplasma infection performed at clinical (non-reference) laboratories[79]

Table S5 Ultrasound abnormalities in fetuses infected by parvovirus B19[202]

Table S6 Fetal and neonatal abnormalities reported in pregnancies with congenital Zika syndrome (CZS)[184 – 190,203]

.181