

Ghid ISUOG provizoriu referitor la ecografia pentru infecția cu virusul Zika în timpul sarcinii: informații pentru specialiștii în asistența medicală

Tradus de: Dr.Vladareanu Radu; Editor/Reviewer: Dr.Iliescu Dominic Gabriel, Dr.Calomfirescu Marius Vicea

Ca răspuns la declarațiile Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) și preocupările internaționale cu privire la epidemia cu virusul zika (ZIKV), ISUOG publică următorul ghid pentru ecografie în timpul sarcinii.

Având în vedere incertitudinea actuală în ceea ce privește mai multe aspecte ale diagnosticului și evoluția clinică a infecției ZIKV în timpul sarcinii, ecografiștii pot obține informații potențial importante pentru consilierea femeilor gravide și pentru a îmbunătăți cunoștințele fiziopatologice cu privire la infecția ZIKV din timpul sarcinii.

Acest document nu are scopul să înlocuiască publicațiile anterioare privind evaluarea și gestionarea femeilor gravide expuse infecției cu ZIKV. Prin urmare, ar trebui luat în considerare împreună cu alte informații relevante emise de organizații, precum:

OMS: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/en/>

Centrele de Control și Prevenție a Bolilor (Centers for Disease Control and Prevention, CDC):

<http://www.cdc.gov/zika/pregnancy/index.html>

Pan American Health Organization, PAHO:

<http://www.paho.org>

Centrul European pentru Controlul și Prevenția Bolilor (ECDC):

http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/Pages/index.aspx

SPublic Health England: <https://www.gov.uk/guidance/zika-virus>

PREAMBUL

Există epidemie a infecției ZIKV în cele două Americi, Caraibe și Pacificul de Sud^{1,2}. Infecția este răspândită în principal de țânțari *Aedes*, deși au fost raportate și cazuri sporadice de transmitere sexuală³. Distribuția extinsă a țânțarului, combinată cu lipsa imunității în populație, a condus la o evoluție rapidă a epidemiei.

Cele mai multe cazuri de infecție ZIKV sunt auto-limitate și fără sechele, dar au existat cazuri de boală Guillain-Barré post-infecție. În plus, au fost raportate serii de cazuri de anomalii cerebrale și microcefalie, în unele zone

cunoscute cu transmitere ZIKV. Această creștere a numărului de copii cu microcefalie a condus la un nivel ridicat de îngrijorare în rândul femeilor gravide care trăiesc sau călătoresc în zone endemice. ZIKV poate traversa placenta și a fost detectat cu ajutorul reacției de polimerizare în lanț (PCR) în lichidul amniotic în sarcini cu anomalii structurale ale creierului fetal și microcefalie⁴, precum și izolat post-mortem din creierul unui făt cu microcefalie⁵. O relație de cauzalitate între expunerea *in utero* la ZIKV și microcefalie este posibilă, deși încă nu a fost pe deplin demonstrată⁶.

Ar trebui amintit faptul că, pentru ca anomaliile fetale să apară din cauza unei infecții congenitale, un număr de pași sunt necesari: expunerea maternă; infecția maternă; infecția fătului și afectarea fetală. Modul în care progresa aceste etape în infecția cu ZIKV este necunoscut: nu știm câte dintre gravidele expuse se infectează, cât de multe infecții se vor transmite la făt și în ce proporție feții infectați vor fi afectați. Este, de asemenea, important de cunoscut faptul că, deși a fost observată microcefalia, este posibil ca acest lucru să reprezinte afectarea finală severă a unui spectru de efecte și co-existența altor anomalii posibilă, deși necunoscute. Vârsta gestațională la care apare infecția, precum cele cu citomegalovirus și toxoplasma, este importantă în alte infecții congenitale și probabil că infecția ZIKV prezintă cel mai mare risc la începutul sarcinii, cu toate că afectarea fetală oricând în sarcină nu poate fi exclusă cu certitudine⁷.

Pe măsură ce situația evoluează rapid, acest ghid va trebui să fie actualizat periodic.

DIAGNOSTIC

Ar trebui respectate ghidurile naționale în ceea ce privește testarea. Ar trebui solicitat avizul experților din laboratoarele naționale de referință. În general, testarea pentru ZIKV este posibilă din serul matern prin transcripție inversă PCR (reverse transcription PCR, RT-PCR) sau detectarea anticorpilor IgM specifici ZIKV^{8,9}. Testarea prin RT-PCR are drept limitare faptul că poate detecta ZIKV numai în timpul, sau imediat după, infecția

acută. Testarea prezenței IgM specifice ZIKV este problematică din cauza reactivității încrucișate cu alte Flavivirusuri și unele imunizări. Acest lucru poate duce la o rată ridicată de rezultate fals-pozitive aferentă testării serologice a ZIKV, dar rezultatele serologice negative pot fi importante pentru excluderea infecției anterioare cu ZIKV. În ambele cazuri este necesară o interpretare din partea experților iar aceasta nu face obiectul acestui ghid.

ALGORITMUL DE ÎNGRIJIRI RECOMANDAT

La femeile gravide expuse ZIKV și simptomatice, serologie Flavivirus pozitivă sau infecție ZIKV dovedită, sau la cele cu expunere și/sau simptome, dar fără rezultate serologice pozitive, este recomandată evaluarea detaliată ecografică.

1. Stabilirea exactă a vârstei gestaționale

Estimarea exactă a vârstei gestaționale (VG) este de cea mai mare importanță, în scopul de a evalua corespunzător creșterea fetală, și în special creșterea circumferinței craniene (CC). Prin urmare, ar trebui evaluate atent rezultatele ecografice existente.

- Lungimea cranio-caudală a fatului (LCC) măsurată înainte de 14 săptămâni este metoda cea mai precisă pentru evaluarea VG.
- În cazul în care acest lucru nu este disponibil ar trebui realizat un istoric atent pentru a stabili data ultimei menstruații și certitudinea acesteia, și comparată cu prima ecografie de încredere din sarcină.
- Trebuie evitată estimarea VG pe baza CC, în special în al treilea trimestru de sarcină.

2. Evaluarea ecografică inițială

O examinare ecografică inițială trebuie să fie efectuată pe baza unei indicații. Această evaluare ar trebui să conțină minim parametrii descriși în cele ce urmează.

În cazurile trimise < 14 săptămâni:

- Măsurarea LCC, DBP și CC.
- Evaluarea anatomiei fetale¹⁰.

În cazurile trimise ≥ 14 săptămâni:

- Biometria fetală, DBP, CC, circumferința abdominală (CA) și lungimea femurului (LF)^{10,11}.
- Evaluarea anatomiei fetale¹¹.
- Măsurarea ventriculilor laterali și a diametrului transcerebelos (DTC)¹².
- În plus, până vor fi cunoscute mai multe date, se recomandă evaluarea aspectelor cerebrale asociate altor infecții congenitale, inclusiv prezența calcificărilor, a ecogenităților periventriculare sau intraventriculare și a formei neregulate a ventriculilor laterali¹³.

3. Ecografiile ulterioare

Nu se știe dacă, sau când, apar semnele afectării fetale în urma infecției materne cu ZIKV. Având în vedere incertitudinile legate de diagnostic, consensul ISUOG este după cum urmează:

- Ar trebui întreprinsă o evaluare atentă a disponibilității resurselor, în scopul de a preveni neefectuarea unor examinări ecografice importante de rutină în populație, la gravidele care nu sunt expuse la ZIKV.
- Pe de altă parte, evaluarea ecografică așa cum este descrisă mai sus, ar trebui oferită gravidelor expuse la ZIKV la fiecare 4-6 săptămâni, în cazul în care poate fi susținută de resursele locale. Având în vedere că intervalul de creștere este deosebit de important, este mai probabil ca un interval de 6 săptămâni să conducă la un diagnostic robust și să reducă ratele fals-pozitive, dar acest lucru trebuie să fie pus în balanță cu întârzierea stabilirii diagnosticului.

4. Deviația de la normal

În cazul în care evaluarea ecografică prezintă o CC fetală cu 2 deviații standard (DS) mai mică decât media așteptată pentru vârsta gestațională, sau anomalii cerebrale fetale (precum calcifieri intracraniene sau ventriculomegalie), ar trebui indicată o evaluare detaliată, inclusiv examinarea neurosonografică fetală, într-un centru de specialitate¹².

Cei mai mulți feți la care singura constatare este o CC cu 2 DS sub valoarea mediei, ar trebui să reprezinte extremitatea mai mică a distribuției populaționale normale. Pentru aceste cazuri ar trebui să fie stabilită o reevaluare după un interval de 2-3 săptămâni^{14,15}.

Având în vedere incertitudinile actuale, ar trebui luate în considerare dovezile existente și experiența din constatările imagistice prenatale din alte infecții; acestea includ prezența formei neregulate a marginilor ventriculare, hiperecogenitatea periventriculară cu sau fără leziuni chistice, aderențe intraventriculare, calcificări, disgenezii ale corpului calos sau vermisului, reducerea DTC, creșterea cisternei magna și/sau a cantității de lichid cefalorahidian în jurul creierului^{4,13}.

În cazurile în care ecografiile ulterioare arată accentuarea declinului de creștere a CC fetale, sub -3 DS, sau în cele cu anomalii cerebrale certe asociate, evaluarea ar trebui să includă în continuare următoarele:

- Discutarea avantajelor și riscurilor amniocentezei indicată pentru analiza RT-PCR în scopul identificării ZIKV. Ar trebui să fie solicitat sfatul experților în virusologie înainte de orice astfel de procedură. Mama ar trebui să fie conștientă de faptul că sensibilitatea și specificitatea acestui test pentru detectarea infecției congenitale sunt necunoscute și probabilitatea afectării fătului este de asemenea necunoscută. Cu toate acestea, în cazul unei anomalii ecografice cerebrale fetale

și a unui rezultat pozitiv RT-PCR pentru ZIKV, probabilitatea unei relații de cauzalitate este mare.

- Luarea în considerare a examinării creierului fetal cu ajutorul rezonanței magnetice, în cazul în care este disponibilă, deoarece astfel pot fi detectate anomalii care nu sunt vizibile ecografic.

În funcție de legislația locală, terminarea sarcinii poate fi analizată, pe baza VG și a severității constatărilor. Incertitudinile legate de ZIKV trebuie clarificate.

5. Evaluarea postnatală

Trebuie efectuate măsurători standardizate ale CC și interpretate conform standardelor care iau în considerare VG la naștere și sexul fetal^{16,17}. Nu este recomandabil utilizarea unui singur cut-off, indiferent de VG¹⁸.

Atunci infecția maternă sau fetală cu ZIKV a fost confirmată de laborator⁸:

- Examinarea histopatologică a placentei și testarea țesutului placentar și a sângelui din cordonul ombilical pentru infecția cu ZIKV ar trebui să fie luată în considerare.
- Nou-născuții ar trebui să fie monitorizați în copilărie pentru detectarea unor semne de afectare secundară infecției congenitale cu ZIKV.

GRUPUL ISUOG DE RĂSPUNS RAPID ZIKV

Acest Ghid Provizoriu a fost realizat de Grupul ISUOG de Răspuns Rapid ZIKV, ai cărui membri sunt:

A. T. Papageorgiou, Unitatea de Medicină Fetală, St George's University Foundation Hospitals NHS Trust, Londra, și Departamentul de Obstetrică și Ginecologie Nuffield, Universitatea din Oxford, Oxford, Marea Britanie

B. Thilaganathan, Unitatea de Medicină Fetală, St George's University Foundation Hospitals NHS Trust, Londra, Marea Britanie

C. M. Bilardo, Departamentul de Obstetrică, Centrul Medical Universitar din Groningen, Universitatea din Groningen, Groningen, Olanda

A. Ngu, East Melbourne Ultrasound, East Melbourne, VIC, Australia

G. Malinger, Divizia de Ecografie în Obstetrică & Ginecologie, Lis Maternity Hospital, Centrul Medical Sourasky Tel Aviv, Facultatea de Medicină Sackler, Universitatea Tel Aviv, Tel Aviv, Israel

M. Herrera, Departamentul de Medicină Materno-Fetală, Clinica Universitară Columbiană, Clinica Colsanitas, Bogota, Columbia

L. J. Salomon, Departamentul de Obstetrică și Medicină Materno-Fetală, Necker-Enfants Malades Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris Descartes, Paris, Franța

L. E. Riley, Obstetrică și Ginecologie, Spitalul General Massachusetts, Boston, MA, SUA

J. A. Copel, Departamentul de Obstetrică, Ginecologie și Științe Reproductive, Yale School of Medicine, New Haven, CT, SUA

CITARE

Acest ghid provizoriu ar trebui citat ca : „Papageorgiou AT, Thilaganathan B, Bilardo CM, Ngu A, Malinger G, Herrera M, Salomon LJ, Riley LE, Copel JA. ISUOG Interim Guidance on ultrasound for Zika virus infection in pregnancy: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 530–532.”

BIBLIOGRAFIE

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barre syndrome – 10 December 2015. Stockholm: ECDC; 2015. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virus-americas-association-withmicrocephaly-rapid-risk-assessment.pdf> [Accessed 7 February 2016].
2. World Health Organization. Pregnancy management in the context of Zika virus. Interim guidance. <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/pregnancymangement/en/> [Accessed 11 March 2016].
3. Oster AM, Brooks JT, Stryker JE, Kachur RE, Mead P, Pesik NT, Petersen LR. Interim guidelines for prevention of sexual transmission of Zika virus - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 120–121.
4. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 6–7.
5. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Polj ´ sak-Prijatelj M, Mraz J, Kolenc M, ˇ Resman Rus K, Vesnaver Vipotnik T, Fabjan Vodusek V, Vizjak A, Pi ˇ zem J, Petrovec ˇ M, Avsi ˇ c ˇ Zupanc T. Zika Virus Associated with Microcephaly. ˇ N Engl J Med 2016 Feb 10. DOI: 10.1056/NEJMoa1600651. [Epub ahead of print].
6. Victora CG, Schuler-Faccini L, Matijasevich A, Ribeiro E, Pessoa A, Barros FC. Microcephaly in Brazil: how to interpret reported numbers? *Lancet* 2016; 387: 621–624.
7. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, Doriqui MJ, Neri JI, Neto JM, Wanderley HY, Cernach M, El-Husny AS, Pone MV, Seroo CL, Sanseverino MT; Brazilian Medical Genetics Society–Zika Embryopathy Task Force. Possible association between Zika virus infection and microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 59–62.
8. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Interim RCOG/RCM/ PHE/HPS clinical guidelines on Zika Virus Infection and Pregnancy: Information for Healthcare Professionals. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/news/zika-virus-interim-guidelines.pdf>.
9. <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/diagnostic.html> [Accessed 7 February 2016].

10. Salomon LJ, Alfrevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, Lau TK, Papageorgiou AT, Raine-Fenning NJ, Stirnemann J, Suresh S, Tabor A, Timor-Tritsch IE, Toi A, Yeo G. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 102–113.
11. Salomon LJ, Alfrevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, Kalache K, Leung KY, Malinger G, Munoz H, Prefumo F, Toi A, Lee W; ISUOG Clinical Standards Committee. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 116–126.
12. International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology Education Committee. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the ‘basic examination’ and the ‘fetal neurosonogram’. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29:109–116.
13. Malinger G, Lev D, Zahalka N, Ben Aroia Z, Waternberg N, Kidron D, Sira LB, Lerman-Sagie T. Fetal cytomegalovirus infection of the brain: the spectrum of sonographic findings. *Am J Neuroradiol* 2003; 24: 28–32.
14. Deloison B, Chalouhi GE, Bernard JP, Ville Y, Salomon LJ. Outcomes of fetuses with small head circumference on second-trimester ultrasonography. *Prenat Diagn* 2012; 32: 869–874.
15. Leibovitz Z, Daniel-Spiegel E, Malinger G, Haratz K, Tamarkin M, Gindes L, Ben-Sira L, Lev D, Shapiro I, Bakry H, Weizman B, Zreik A, Egenburg S, Arad A, Tepper R, Kidron D, Lerman-Sagie T. Microcephaly at birth – the accuracy of three references for fetal head circumference. How can we improve prediction? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015 Oct 29. DOI: 10.1002/uog.15801. [Epub ahead of print].
16. World Health Organization. The WHO Child Growth Standards. <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>. [Accessed 26 February 2016].
17. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, Lambert A, Papageorgiou AT, Carvalho M, Jaffer YA, Gravett MG, Purwar M, Frederick IO, Noble AJ, Pang R, Barros FC, Chumlea C, Bhutta ZA, Kennedy SH; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 2014; 384: 857–868.
18. World Health Organization. Assessment of infants with microcephaly in the context of Zika virus. Interim guidance. <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/assessment-infants/en/> [Accessed 26 February 2016].