10.32394/pe/216177

Wioletta Edyta Pawlak-Zalewska, Anna Monika Moniuszko, Julia Matras, Natalia Pakosz, Sambor Grygorczuk, Piotr Czupryna, Gabriela Trojan

TORCH: CURRENT STATE OF KNOWLEDGE AS OF 2025

TORCH – STAN WIEDZY NA ROK 2025

Department of the Infectious Diseases and Neuroinfection, Medical University of Bialystok
Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

ABSTRACT

The acronym TORCH designates a group of pathogens that can lead to serious pregnancy complications, such as miscarriage, fetal growth restriction, and congenital infections. This review summarizes current insights into these infections, offering practical guidance primarily for obstetricians, infectious disease specialists, and general practitioners involved in prenatal care. The TORCH complex includes *Toxoplasma gondii*, Rubella virus, Cytomegalovirus (CMV), and Herpes simplex virus (HSV). The definition may be extended to encompass additional (other) pathogens such as Hepatitis B and C viruses (HBV, HCV), Human immunodeficiency virus (HIV), Varicella-zoster virus (VZV), *Treponema pallidum* (syphilis), Parvovirus B19, and Zika virus. Screening practices for TORCH infections during pregnancy vary significantly across countries. Despite widespread access to medical care and increasing awareness among women planning pregnancy, routine screening for TORCH pathogens is not universally implemented. In Poland, diagnostic procedures during pregnancy are defined by the Standard of Perinatal Care established by the Ministry of Health. This regulation – which replaced earlier recommendations of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians – does not distinguish between „mandatory" and „recommended" tests but specifies a unified set of investigations to be performed at defined stages of pregnancy. Screening conducted during pregnancy plays a crucial role in detecting previously unrecognized infections. In Poland, a substantial proportion of new diagnoses of HIV, HBV and HCV among young women are made during routine antenatal testing, underscoring the importance of standardized serological screening in prenatal care rather than relying on diagnosis before conception. However, due to their distinct epidemiological and clinical profiles, HIV, HBV, and HCV infections are not discussed in detail in this review.

Keywords: *TORCH, Toxoplasmosis, Treponema pallidum, Rubella virus, CMV, Zika virus, Parvovirus B19, HSV*

INTRODUCTION

TORCH infections (acronym: *Toxoplasma gondii,* Rubella virus, *Cytomegalovirus,* Herpes simplex virus*,* and other like Hepatitis B and C viruses, Human immunodeficiency virus, Varicella-zoster virus, *Treponema pallidum*, Parvovirus B19, and Zika virus*)* in pregnant women are often asymptomatic or present with mild, nonspecific symptoms. Although access to medical care is widespread and health awareness among women planning pregnancy continues to improve, routine screening for TORCH pathogens in not consistently implemented. In Poland, diagnostic procedures during pregnancy are defined by the Standard of Perinatal Care established by the Ministry of Health. The currently binding document is the Regulation of the Minister of Health of 16 August 2018 on the organizational standard of perinatal care, as amended. This regulation – which replaced earlier recommendations of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians – does not distinguish between mandatory and recommended tests but specifies a unified set of investigations to be performed at defined stages of pregnancy (1) (Table 1).

Table 1. Screening for infectious disease during pregnancy (Poland)
Tabela 1. Badania w kierunku chorób zakaźnych w czasie ciąży w Polsce

Test	First Trimester	Second Trimester	Third Trimester
HIV	☑ yes		☑ yes (repeat)
Syphilis (VDRL)	☑ yes		☑ yes (repeat)
Rubella (IgG, IgM)	☑ yes		
Toxoplasmosis (IgG, IgM)	☑ yes	☑ (if IgG negative)	
HBsAg	☑ yes		☑ yes (after week 32)
HCV	☑ yes		
GBS (*Streptococcus agalactiae*)			☑ yes (weeks 35–37)

Screening conducted during pregnancy plays a crucial role in detecting previously unrecognized infections. In Poland, a substantial proportion of new diagnoses of HIV, HBV, and HCV among young women are made during routine antenatal testing, underscoring the importance of standardized serological screening in prenatal care rather than relying on diagnosis before conception (2,3). However, due to their distinct epidemiological and clinical profiles, HIV, HBV, and HCV are not discussed in detail in this review.

In many TORCH infections, the only evidence of recent exposure is seroconversion, defined as the appearance of pathogen-specific antibodies in serum. Diagnosis relies primarily

on serological testing using methods such as enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), indirect hemagglutination assay (IHA), or indirect fluorescent antibody testing (IFAT) (4).

Pregnancy induces profound immunological modulation, shifting the maternal immune response toward a Th2-dominant cytokine profile (e.g., IL-4, IL-5, IL-6, IL-9). While this adaptation is essential for fetal tolerance, it may impair the clearance of certain pathogens and contribute to false-positive serological results, complicating diagnostic interpretation and treatment (5).

CONGENITAL TOXOPLASMOSIS

Epidemiology and risk factors. The first documented case of toxoplasmosis in Poland was reported in 1949. Congenital toxoplasmosis remains a significant concern in modern obstetrics and neonatology. It is considered a classic example of an opportunistic infection, typically asymptomatic or presenting as a mild, self-limiting illness in immunocompetent individuals, requiring no treatment. However, in cases of active maternal infection during pregnancy, transplacental transmission may occur, allowing *Toxoplasma gondii* trophozoites to cross the placenta and infect the fetus (vertical transmission). It has been established that maternal infection occurring at least six months prior to conception does not pose any risk to the fetus (6).

Congenital toxoplasmosis shows considerable geographic variability in incidence. Globally, it is estimated to occur in approximately 1.5 cases per 1,000 live births (7). In Poland, the incidence is lower, at roughly 2-3 cases per 10,000 live births (8). The likelihood of vertical transmission increases with advancing gestational age – from below 10% in the first trimester to 60-70% in the third trimester. Notably, although early maternal infection is associated with a lower probability of transmission, it is also linked to more severe fetal and neonatal outcomes (9).

Clinical manifestations of congenital toxoplasmosis. In severe first-trimester infections, neonates may present with signs resembling neonatal sepsis, carrying a poor prognosis. Although 75-85% of infected full-term infants appear asymptomatic at birth, many develop complications such as ocular toxoplasmosis months or even years later.

The classical triad of Sabin-Pinkerton – chorioretinitis, hydrocephalus (or microcephaly), and intracranial calcifications is now rarely observed in its entirety. The presence of any of these features should prompt diagnostic evaluation for congenital toxoplasmosis.

Additional clinical manifestations frequently associated with congenital toxoplasmosis include low birth weight, psychomotor developmental delay, seizures, limb paralysis, swallowing difficulties, respiratory distress, and hearing impairment (10).

Congenital toxoplasmosis: Early and late manifestations. Congenital toxoplasmosis may also present immediately after birth with ocular abnormalities such as microphthalmia or underdevelopment of the eyeball, small cornea, persistent pupillary membrane, corneal shape and size alterations, and optic nerve atrophy. However, these changes most commonly become apparent several years after birth. Additional ocular complications may include glaucoma and involvement of the extraocular muscles, leading to strabismus, nystagmus, and visual impairment.

Beyond the classical clinical manifestations, congenital *Toxoplasma gondii* infection may also result in prematurity, intrauterine growth restriction, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, myocarditis, pneumonia, hemorrhagic diathesis, thrombocytopenia, prolonged neonatal jaundice, diarrhea, and various dermatological lesions (11,12).

Given these potential complications, diagnostic testing for congenital toxoplasmosis is crucial in cases of unexplained systemic infection or severe neonatal illness. Testing should be performed in the following situations (13):

1. Neonates born to mothers with primary *T. gondii* infection during pregnancy;
2. Neonates presenting with generalized symptoms of infection, after ruling out other infectious causes;
3. Infants and children with neurological symptoms and delayed psychomotor development;
4. Children with congenital ocular abnormalities, strabismus, nystagmus, or chorioretinitis;
5. Cases where multiple intracranial calcifications are detected;
6. Children with lymphadenopathy or hepatosplenomegaly, after excluding other etiologies;
7. Children with unexplained low-grade fever of unknown origin.

Recent data indicate that perinatal and neonatal mortality associated with congenital toxoplasmosis is much lower than older estimates. In a large Polish hospital-based cohort from 2007 to 2021, 8 deaths were recorded among 1,505 infants with congenital toxoplasmosis, corresponding to a mortality rate of approximately 0.5 % (8).

Serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection. The diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection primarily relies on serological testing, which involves detecting specific

antibodies of the IgM and IgG classes. The absence of both IgM and IgG antibodies indicates no prior infection. The presence of IgG antibodies with the absence of IgM antibodies suggests a past infection. Conversely, the simultaneous presence of both IgG and IgM antibodies confirms infection but does not provide information regarding the timing of exposure (14).

To address this limitation, the IgG avidity test, first described by Hedman et al., is employed. The avidity of *T. gondii* antigens for specific IgG antibodies changes over the course of infection. In the early stages, IgG avidity is low and gradually increases over time. However, due to the immunological adaptations of pregnancy, pregnant women may exhibit persistently low-avidity IgG antibodies for several months (15).

Advanced diagnostic methods for *Toxoplasma gondii* infection. Due to the limitations of serological testing and IgG avidity assessment, it is not possible to precisely determine the timing of *T. gondii* infection or accurately assess the risk of fetal transmission. To complement serological diagnostics, particularly in the context of prenatal screening for congenital toxoplasmosis, real-time PCR (RT-PCR) is now widely utilized. This molecular method enables the detection of low concentrations of *T. gondii* DNA (16).

RT-PCR has been successfully employed for detecting the parasite's genetic material in human blood, cerebrospinal fluid, and amniotic fluid. This technique allows for early diagnosis and may reduce the need for more invasive prenatal procedures.

Prenatal diagnostic methods include:

1. Ultrasonography, which can identify fetal abnormalities indicative of congenital infection;
2. Amniocentesis, enabling the detection of *T. gondii* DNA in amniotic fluid;
3. Cordocentesis, allowing for the measurement of IgM antibodies and the presence of *T. gondii* DNA in fetal blood.

In neonates, cranial ultrasound can be performed through the anterior fontanelle to evaluate intracranial abnormalities resulting from congenital infection. Additionally, newborns from high-risk groups require specialized consultations, including ophthalmologic, neurologic, and otolaryngologic assessments, with particular attention to auditory function (10).

Screening and treatment of *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy. To date, there is no universally accepted consensus regarding routine screening for *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women. In many countries, including the United States and Canada, such testing remains relatively uncommon. However, in countries like France and Austria, screening for *T. gondii* infection is mandatory during the first trimester of pregnancy. In Poland, screening

is suggested for all pregnant women, but its implementation may vary depending on local practice (17) (Table 2).

Women who are IgG-positive and IgM-negative in the first trimester are considered immune, and no further testing is needed. Women with IgM-positive or both IgG and IgM-positive results require additional diagnostic steps (e.g. IgG avidity testing, ultrasound, or PCR on amniotic fluid).

The most reliable indicator of maternal infection continues to be seroconversion – the change from negative to positive IgG antibody status in two consecutive blood tests. Early diagnosis of active toxoplasmosis in pregnancy is crucial for timely treatment, risk assessment for the fetus, and further prenatal diagnostic evaluations (8,18).

Table 2. Toxoplasmosis testing for pregnant women in Poland
Tabela 2. Badania w kierunku toksoplazmozy u kobiet w ciąży w Polsce

Trimester	Test	Who should be tested?	Purpose
First trimester (before week 10)	Toxoplasma IgG and IgM serology	All pregnant women	To determine prior exposure (IgG) and detect recent infection (IgM)
Second trimester (weeks 21–26)	Toxoplasma IgG and IgM (repeat)	Only women who were IgG-negative in the first trimester	To identify recent seroconversion and initiate further diagnostic steps
If suspected infection	Toxoplasma IgG avidity test Amniotic fluid PCR (after week 18)	Women with positive IgM and uncertain timing of infection	To assess timing of infection and risk of vertical transmission

The treatment of *T. gondii* infection during pregnancy depends on the gestational age and confirmation of congenital transmission. The first-line drug is spiramycin, a macrolide antibiotic. Spiramycin reaches high concentrations in the placenta, and by simultaneously reducing parasitic load, it can decrease the risk of fetal transmission by up to 60%. The drug does not cross the placental blood barrier but enhances the phagocytic activity of immune cells and boosts host protective factors, particularly IL-6.

In cases where seroconversion is detected in a pregnant woman or there is a high probability of fetal infection, spiramycin is administered at a dose of 6-9 million IU per day, divided into two or three doses. The treatment cycles last for three weeks, with two-week breaks, continuing until delivery or final diagnosis confirmation.

If congenital infection is confirmed (serological, molecular, or imaging tests), treatment must be intensified, as spiramycin is ineffective once fetal infection has occurred. In such cases, a combination therapy with pyrimethamine, sulfadiazine, and folinic acid is initiated after 14 weeks of gestation. This regimen is currently recognized as the "gold standard" in treating congenital toxoplasmosis (19).

Additionally, combining spiramycin with cotrimoxazole has been shown to cross the placenta and eliminate parasites within fetal tissues. This combination therapy appears to be more effective than spiramycin monotherapy.

In the case of congenital *T. gondii* infection in newborns and infants (both symptomatic and asymptomatic), extended treatment is recommended after birth. This approach is considered highly beneficial, as it significantly reduces the risk of late neurological and ophthalmological complications during childhood and adolescents (16,20).

The standard therapy consists of pyrimethamine, sulfadiazine, and folinic acid. Pyrimethamine and sulfadiazine act synergistically by inhibiting parasite replication and preventing the transformation of tachyzoites into drug-resistant tissue cysts. Folinic acid is essential to prevent bone-marrow toxicity associated with pyrimethamine (16).

Age-dependent dosing schedule:

1. Newborns and infants under 3 months: 1 mg/kg/day of pyrimethamine (may consider every other day for very small neonates), combined with sulfadiazine at 50-100 mg/kg/day (max. 750 mg), divided doses, folinic acid concurrently, monitor CBC weekly initially;
2. Infants from 3 to 9 months: 1 mg/kg/day of pyrimethamine daily, combined with sulfadiazine at 50-100 mg/kg/day (max. 1000 mg), divided 2-4 doses, folinic acid as above;
3. Infants/children from 10 months to 2 years: 1 mg/kg/day of pyrimethamine, combined with sulfadiazine at 150 mg/kg/day (max. 1500 mg), divided doses, folinic acid, monitor CBC every 2-4 weeks;
4. Children from 3 to 6 years: 2 mg/kg/day of pyrimethamine as a loading dose, followed by 1 mg/kg/day, combined with sulfadiazine at 150 mg/kg/day (max. 2000 mg) per day, divided into doses, folinic acid, monitor CBC every 2-4 weeks (16,21,22).

The duration of treatment for congenital *T. gondii* infection is determined individually, depending on its severity and clinical response. However, therapy should last at least one year, as shorter regimens are associated with a higher risk of relapse and ocular disease.

A multidisciplinary approach is crucial, involving rehabilitation, ophthalmologic, surgical, and neurological care. Periodic pediatric evaluations are also essential, with particular attention to the infant's psychomotor development (16,20).

TREPONEMA PALLIDUM INFECTION

Another clinically significant TORCH pathogen is *Treponema pallidum*, the causative agent of syphilis. While the introduction of penicillin and routine prenatal screening have reduced its incidence, congenital syphilis remains a global concern due to recent resurgences in many regions, including Eastern Europe and North America.

Congenital syphilis: Early and late manifestations. Congenital syphilis results from maternal infection, which may occur either before conception or during pregnancy. This leads to early or late congenital syphilis in the offspring. The risk of fetal infection with *T. pallidum* depends on the level of bacteremia in the pregnant woman and the gestational age at which the infection occurs. Transmission is highest in early maternal syphilis (primary and secondary disease and recent/early latent infection) – the latest reviews report a risk in the order of 50-70% for untreated early infections. Transmission risk decreases in later stages of maternal infection: early latent disease is commonly associated with an intermediate transmission risk (around 40%), while late latent infection confers a substantially low risk (typically<10%). Untreated maternal syphilis is also associated with markedly increased risk of adverse pregnancy outcomes like: stillbirth, neonatal death, prematurity and clinical congenital syphilis (23,24).

Congenital syphilis presents in three temporal forms: early (manifesting within the first 2 years of life), late (after 2 years), and residual stigmata. Early manifestations may include nasal discharge ('snuffles'), mucocutaneous lesions (e.g., vesicles, condylomata lata), hepatosplenomegaly, osteochondritis, and hematologic abnormalities.

Late congenital syphilis refers to an untreated congenital infection that becomes apparent after the age of two. In most cases, it is characterized by Hutchinson's triad, which includes sensorineural hearing loss, interstitial keratitis, and widely spaced upper central incisors. The infection may also affect the central nervous system, leading to delayed psychomotor development, hydrocephalus, seizures, and cranial nerve palsies. Typical clinical features of congenital syphilis include a saddle-nose deformity and anterior bowing of the tibia (23,25).

Serological diagnosis of *Treponema pallidum* infection. The diagnosis of *T. pallidum* infection is primarily based on the detection of the spirochete in the fetus or newborn.

Traditional methods include identifying *T. pallidum* using dark-field microscopy. However, non-treponemal serological tests, such as RPR and VDRL, are most commonly used to detect the presence of *T. pallidum*-specific IgM and IgG antibodies. These tests serve as screening tools for syphilis and help determine antibody titers, which reflect disease activity.

Treponemal tests, such as FTA-ABS and TPHA, are performed to confirm positive non-treponemal test results and have a high positive predictive value in syphilis diagnosis (26).

According to current European and global practice, the diagnostic approach for suspected congenital syphilis should include both non-treponemal and treponemal serological testing. Non- treponemal tests (e.g, VDRL or RPR) remain the first-line screening assays, while confirmatory testing should involve specific treponema test (such as TPPA/TPHA or immunoassays). In newborns, it is also recommended to assess serum antibody titers and, where feasible, perform PCR testing for *T. pallidum* using material obtained from skin lesions or other appropriate specimens (25,27).

Treatment of *T. pallidum* infection. Treatment of *T. pallidum* during pregnancy is essential and highly effective. Benzathine penicillin G remains the treatment of choice, significantly reducing the risk of congenital syphilis and associated morbidity. The timing of treatment, ideally before the third trimester, is critical. Regular serologic monitoring with non-treponemal tests (e.g., VDRL or RPR) is necessary to assess treatment efficacy (28).

The first-line treatment for syphilis in pregnant women includes:

1. Benzathine penicillin G: A single intramuscular dose of 2.4 million units for primary, secondary, or early latent syphilis; for late latent syphilis or syphilis of unknown duration, 2.4 million units intramuscularly once weekly for three weeks;
2. In the presence of coagulation disorders, including the use of anticoagulant therapy: doxycycline, 100 mg administered orally twice daily for a duration of 14 days, ceftriaxone at a dose of 1.0 to 2.0 grams per day, administered intramuscularly (IM) or intravenously (IV), for a total duration of 14 days;
3. In cases of penicillin allergy, desensitization is recommended, followed by penicillin administration;
4. Non-treponemal tests (RPR/VDRL) should be performed monthly until delivery to assess treatment efficacy and determine the need for retreatment (a fourfold increase in antibody titers or failure to achieve a fourfold decrease within three months).

A single-dose benzathine penicillin G treatment in pregnant women reduces the risk of congenital infection to 98% (29).

Current recommendations for the treatment of congenital syphilis in newborns and infants in Poland. The management of congenital *T. pallidum* infection in Poland is based on national recommendations issued by the Polish Dermatological Society, as well as European guidelines developed by the International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI) and European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). These recommendations are consistent with international standards proposed by the World Health Organization (WHO) and the Centers of Disease Control and Prevention (CDC). Therapeutic decisions depend on the clinical status of the neonate or infant, the maternal treatment history during pregnancy, and the results of available diagnostic investigations (27,30-32).

Confirmed or probable congenital syphilis (symptomatic or high-risk neonates): crystalline penicillin G (benzylpenicillin sodium): dose: 150,000 IU/kg body weight, route: intravenous (IV), frequency: divided into six doses every 4 hours, duration: 10-14 days. Alternative regimen: procaine penicillin: dose: 50,000 IU/kg body weight, route: intramuscular (IM), once daily, duration: 10 days.

Neonates born to inadequately treated mothers or with unknown treatment history (asymptomatic):

1. Full 10-14 day course of IV crystalline penicillin or IM procaine penicillin, as described above, is recommended;
2. If proper follow-up cannot be ensured, prophylactic treatment is indicated.

Neonates born to mothers adequately treated during pregnancy (with documented serologic response) and with normal physical exam and non-reactive neonatal serology (RPR/VDRL):

1. Single dose of benzathine penicillin G: dose: 50,000 IU/kg body weight, route: intramuscular (IM), once (30,33)

Diagnostic monitoring and follow-up:

1. Serologic follow-up (RPR/VDRL) at 3, 6, and 12 months of age to confirm declining titers and eventual seronegativity
2. Infants with stable or rising titers should be re-evaluated and considered for retreatment
3. Multidisciplinary care is essential and should include neurological, dermatological, audiological, and ophthalmological evaluations
4. Neuroimaging and cerebrospinal fluid analysis are considered in selected cases, especially when CNS involvement is suspected.

Important Considerations:

1. Hospital-based treatment is required for all cases of confirmed or suspected congenital syphilis

2. Only penicillin is effective for treatment; ceftriaxone and other antibiotics are not reliable
3. In cases of penicillin allergy, desensitization is required before treatment (28,30).

CYTOMEGALOVIRUS (CMV) INFECTION

Cytomegalovirus (CMV), a member of the Herpesviridae family, is the most common congenital viral infection globally. It establishes lifelong latency after primary infection, persisting in monocytes and granulocytes. While often asymptomatic, CMV can result in severe neonatal morbidity, particularly sensorineural hearing loss, intellectual disability, and cerebral palsy (34,35).

Epidemiology. Congenital CMV (CMV) affects approximately 0.5-2% of live births worldwide. The risk of vertical transmission is highest during maternal primary infection, with rates varying from 20-30% in the first trimester to over 70% in the third. However, early gestational infections are more likely to cause severe sequelae, including structural brain abnormalities (36).

Transmission and serology testing. CMV infection occurs via direct contact with infected bodily fluids, including saliva, urine, blood, breast milk, and genital secretions and sexual transmission. There are three types of infection:

1. Primary, when the mother has previously tested negative for CMV (IgG and IgM) and seroconversion occurs during pregnancy;
2. Reactivation of the latent virus;
3. Contamination with a new strain in patients with previous contact.

The last two of which are considered non-primary.

Currently, there are no recommendations for routine CMV screening in pregnant women, as most infections are asymptomatic and available serological tests have limited predictive value for assessing the risk of fetal transmission. Screening may be considered only in women at increased risk of infection (e.g., childcare workers or individuals with frequent contact with young children), but it is not recommended for the general pregnant population (35,36).

Indications for CMV testing and repeat testing during pregnancy. CMV testing in pregnancy is generally reserved for women at increased risk of infection, such as childcare workers or individuals with frequent contact with young children. Serological screening (IgG and IgM) is typically performed in the first trimester.

1. Seronegative women (IgG–, IgM–): Repeat testing every 4 weeks until 14-16 weeks of gestation is recommended to detect seroconversion indicative of primary infection;
2. Women with equivocal IgG results: Should be considered seronegative and retested to rule out primary infection;
3. Women with newly positive IgM: Further evaluation, including maternal blood CMV PCR, may be indicated to confirm active primary infection. When IgM is positive with IgG+, IgG avidity testing is performed: low avidity suggests infection within the past 3 months, whereas intermediate avidity warrants repeat testing after 2-3 weeks to assess changes in antibody avidity;
4. Testing after 16 weeks gestation: Routine repeat serology is not recommended unless ultrasound findings raise suspicion for fetal CMV infection, such as intracranial calcifications, ventriculomegaly, or intrauterine growth restriction.

This targeted approach is recommended due to the asymptomatic nature of most maternal infections and the limited predictive value of serological testing for fetal transmission in the general population (36,37).

Pathogenesis and clinical manifestations. CMV is a double-stranded DNA virus from the Herpesviridae family that establishes lifelong latency after primary infection. The virus has a high affinity for neural and vascular tissues, leading to inflammation, endothelial dysfunction, and tissue destruction in multiple organs. The severity of clinical manifestations in affected newborns depends on the timing of maternal infection during gestation. First-trimester infections are associated with the highest risk of severe outcomes, including microcephaly, hepatosplenomegaly, intracranial calcifications, ventriculomegaly, chorioretinitis, and severe neurodevelopmental impairment. Late-gestation infections may present with isolated hearing loss or remain asymptomatic at birth, but manifest with delayed-onset complications, such as progressive hearing loss or cognitive impairments (34,38).

Advances in diagnosis. Early and accurate diagnosis of congenital CMV is critical for timely intervention. However, considering that the fetal disease is usually progressive and the initial symptoms can be detected via imaging findings, ultrasonography and magnetic resonance imaging are helpful in doing so. Usually the initial symptoms are found via ultrasound such as abnormal amniotic fluid volume, FGR, ascites, pleural effusion, skin edema, placentomegaly, hyperechogenic bowel, splenomegaly and hepatic calcifications. CNS findings occur later after weeks (ventriculomegaly, microcephaly, temporal cysts, isolated cerebral calcifications), with microcephaly being the only finding actually predicting an unfavorable

outcome in 95% of cases. Notably, CNS abnormalities seen on ultrasound and MRI are not specific to CMV infection, but are indicative of intrauterine infection (34,35).

Treatment strategies. Antiviral therapy has shown promising results in improving long-term outcomes in symptomatic neonates with congenital CMV. Ganciclovir and its oral prodrug valganciclovir are the primary treatment options, reducing viral replication and decreasing mainly the severity of hearing loss. Valaciclovir at a dose of 8 g/day has been the most widely used, studied and promising medication for preventing congenital CMV and vertical transmission, suggested it should be offered as early as possible and continued until the result of the CMV PCR in amniocentesis. Newborns with CNS-related symptoms or isolated sensorineural hearing loss should be treated with valganciclovir for 6 months, preferably starting before 1 month of age (or by 1-3 months if necessary), with follow-up until at least 6 years of age to ensure specialized management. Ganciclovir has been shown to be effective in preventing long-term sequelae in the treatment of symptomatic neonates unable to take enteral medication or in very severe cases (35,36).

Prevention and vaccination developments. Preventing congenital CMV remains a public health priority. Primary prevention such as hygiene interventions, regular handwashing and avoiding direct contact with young children's saliva and urine, can reduce maternal infection risk. Passive immunization with CMV hyperimmune globulin has been investigated as a potential preventive strategy for high-risk pregnancies, though results have been inconclusive. The development of an effective CMV vaccine is a major focus of ongoing research, successful vaccine could significantly reduce the incidence of congenital CMV and its associated morbidity. Secondary prevention includes valganciclovir 8 g/day, started early and continued until amniocentesis, showed a significant reduction in vertical transmission (34,36,38).

Conclusion. Significant progress has been made in understanding congenital CMV infection, from epidemiology to treatment and prevention. Advances in diagnostic methodologies have improved early detection, while antiviral treatments have enhanced clinical outcomes for symptomatic infants. However, major challenges remain, including the implementation of universal screening programs and the development of an effective vaccine. Ongoing research into novel therapeutic and preventive strategies holds promise for reducing the burden of congenital CMV infection worldwide. Continued public health efforts and clinical studies are essential to improving maternal and neonatal outcomes (36).

ZIKA VIRUS INFECTION

Zika virus (ZIKV) is a neurotropic flavivirus transmitted primarily by *Aedes* mosquitoes. Its emergence as a significant teratogen during the 2015-2016 epidemic highlighted the severe fetal risks posed by maternal infection, particularly during the first trimester (39,40).

Pathophysiology. Zika virus targets neural progenitor cells, leading to apoptosis, disrupted neurogenesis, and cortical atrophy. Congenital Zika Syndrome (CZS) encompasses a spectrum of anomalies, including microcephaly, intracranial calcifications, cerebral cortex hypoplasia, ocular defects, and arthrogryposis (40,41).

Zika virus is primarily transmitted by infected mosquitoes of the *Aedes* (*Stegomyia*) genus, mainly *Aedes aegypti*, in tropical and subtropical regions. *Aedes* mosquitoes usually bite during the day. These mosquitoes also transmit dengue, chikungunya and urban yellow fever. The virus is transmitted from mother to fetus during pregnancy, as well as through sexual contact, transfusion of blood and blood products, and possibly through organ transplantation (42,43).

Zika virus infection during pregnancy is associated with severe fetal complications, most notably congenital Zika syndrome (CZS). CZS encompasses a range of birth defects, including microcephaly, brain abnormalities, neurological deficits, visual impairment, hearing loss and joint contractures. The risk of these anomalies is particularly high when the infection occurs at the beginning of pregnancy: 8% during the first trimester, 6% during the second and 3,8% during the third trimester (44).

Zika-associated birth defects can occur whether or not the pregnant woman had symptoms of the infection during pregnancy. About 1 in 20 (5.3%) women with symptoms of Zika virus infection during pregnancy had a baby with Zika-associated birth defects, compared with about 1 in 25 (4.2%) women infected with Zika virus, but without symptoms during pregnancy (39,40).

Diagnosis and imaging. Pregnant women with potential ZIKV exposure should undergo a structured evaluation:

1. Serological testing: detection of ZIKV-specific IgM and IgG antibodies;
2. RT-PCR: confirms active infection through viral RNA detection in blood, urine, or amniotic fluid;
3. Ultrasound: every 3-4 weeks, essential for fetal brain assessment, identifying microcephaly, intracranial calcifications, and other anomalies;
4. MRI: only used to answer specific questions raised by ultrasound
5. Amniocentesis: performed only at >15 weeks of gestation, in confirmed maternal infection to assess fetal involvement (43).

Management. Currently, there are no approved antiviral therapies for ZIKV infection. Management is supportive, focusing on maternal-fetal monitoring and prevention. Primary prevention through vector control and sexual transmission precautions remains the most effective strategy (44,45).

Prevention of Zika virus infection during pregnancy and preconception. Zika virus infection poses a significant risk to pregnant women due to the potential for vertical transmission, which can result in severe congenital anomalies such as microcephaly and other neurodevelopmental disorders. Recommended preventive measures include:

1. Avoidance of travel to endemic areas: women who are pregnant or planning pregnancy should avoid traveling to regions with active Zika virus transmission, particularly parts of Latin America, the Caribbean, Africa, and Southeast Asia;
2. Use of protective measures against mosquito bites: in areas of risk, individuals should apply insect repellents, wear long-sleeved clothing, and utilize mosquito nets to reduce exposure;
3. Safe sexual practices: as *Zika* virus can be sexually transmitted, condom use or abstinence is advised for sexual partners returning from endemic areas, especially when planning pregnancy.

Recommended waiting periods before attempting conception after potential ZIKV exposure:

1. Women exposed to Zika virus should wait at least 8 weeks after symptom onset or last possible exposure (if asymptomatic) before trying to conceive;
2. Men exposed to Zika virus should wait at least 6 months after symptom onset or last possible exposure before having unprotected sexual intercourse with a partner planning pregnancy.

These guidelines align with recommendations from the World Health Organization (WHO) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (42,43,45).

RUBELLA VIRUS INFECTION

Rubella virus, a member of the Togaviridae family, typically causes a mild, self-limiting illness in children and young adults. However, maternal infection during pregnancy, particularly in the first trimester, can lead to miscarriage, stillbirth, or congenital rubella syndrome (CRS), characterized by severe fetal anomalies (46,47).

Epidemiology. Rubella is caused by a single-stranded RNA virus that belongs to the genus *Rubivirus*. This virus contains the E1 protein, whereby it enters the cell through receptor-

mediated endocytosis and then replicates in the nasopharynx and lymph nodes. After this period, it spreads throughout the body. The incubation period is 14-21 days. This virus is sensitive to temperatures >56°C, ultraviolet light and extremes of pH <6.8 or >8.1 (48,49).

The incidence of congenital rubella syndrome before the introduction of the vaccine in 1969 was 0.8-4.0 per 1,000 live births during the rubella epidemic phase and 0.1-0.2 per 1,000 live births during endemic periods. Rubella in a group of children affects both sexes, without showing a significant prevalence of infection toward either sex. However, in the adult group, women are more susceptible to infection. In countries where rubella is endemic, the estimated incidence is 1.30/100,000 in the population. After the introduction of the vaccine, a higher incidence in older adolescents and young adults was observed. Risk factors that increase incidence include inadequate or no vaccination, travel to areas where the virus is more prevalent, and immunodeficiency. A significant proportion of CRS cases worldwide are observed in developing countries that do not include rubella vaccine carried out as part of national vaccination programs. In recent years, the number of countries including rubella vaccination as part of their vaccination program has increased from 84 (43%) to 132 (68%) (48-50).

Pathogenesis and clinical manifestations. Humans are the only reservoir of rubella. The virus is transmitted by the droplet route. In congenital rubella syndrome, infection of the fetus occurs during the mother's viremia phase through the placenta. When infection occurs before 10 weeks of pregnancy, fetal malformations occur in 90% of cases. The later the gestation period at infection, the lower the risk of birth defects. The pathogenesis of congenital rubella syndrome is multifactorial, and the mechanisms by which the virus damages the fetus are still poorly understood. Based on studies, it has been found that before the mother develops an immune response, the virus spreads through the bloodstream and reaches and damages various tissues including the placenta. This occurs through two mechanisms – a direct cytopathic effect and virus-induced inhibition of cell division. It seems that vascular damage that leads to failure is the most significant in the pathogenesis of this syndrome. Another effect of rubella infection is the formation of foci of necrosis in the placental villi epithelium and capillary endothelial cells. This causes them to exfoliate into the vascular lumen and this indicates that the virus is transported into the fetal circulation in the form of infected endothelial cells. The result is infection and damage to the organs of the fetus, due to their ischemia. Usually such organs are hypoplastic. Another mechanism is limiting the development of precursor cells. The rubella virus can stay hidden in organs such as the lens of the eye. This gives it the opportunity to replicate again. The virus can also be isolated from the cerebrospinal fluid, urine

or nasopharynx of infants born with CRS. Positive smears can occur up to 1 year of age in affected infants (51,52).

Rubella infection is characterized by a diffuse maculopapular rash that gradually spreads throughout the body. The presence of fever and lymphadenopathy occurring before the rash allows differentiation of the disease. In adults there are usually no prodromal symptoms, however, in children and adolescents we can observe them. Viremia is detectable for about a week before the rash appears. When the rash begins to disappear it indicates the development of a humoral immune response. When a pregnant woman becomes infected, the consequences for the fetus depend on how long the mother was infected. However, it is important to remember that there is no safe limit and the fetus can be infected at any stage of pregnancy. 90% of cases of babies born with CRS were exposed to the rubella virus in the first 10 weeks of pregnancy. The result is a 100% risk of birth defects. Up to the 17th week, the risk of infection is 60% and birth defects 50%. From the 18th week onward, the risk of infection is 25%, and the risk of birth defects drops to virtually zero. After the first trimester, the frequency and severity of congenital defects significantly decrease, due to the fact that the fetus is increasingly protected by the developing mechanisms of humoral and cellular immune response. Passive transfer of maternal antibodies also has a significant impact. In addition, the most important stages of organogenesis are largely complete (53).

Congenital rubella syndrome (CRS) manifests with a constellation of symptoms due to organogenesis disruption. The classic Gregg triad includes sensorineural hearing loss, congenital cataracts, and cardiac defects such as patent ductus arteriosus. Other features may include microcephaly, hepatosplenomegaly, growth retardation, and neurologic impairment (54).

1. Sensorineural hearing loss: hearing impairment due to damage to the inner ear or auditory nerve;
2. Congenital cataracts: clouding of the lens present at birth, often leading to visual impairment;
3. Cardiac defects: most commonly patent ductus arteriosus and pulmonary artery stenosis.

This triad is considered pathognomonic for CRS and reflects the simultaneous disruption of organ development during embryogenesis caused by in utero rubella virus infection. Other symptoms of CRS include congenital heart disease (45%), microcephaly (27%), cataracts (25%), low birth weight (23%), hepatosplenomegaly (19%), purpura (17%), mental retardation (13%), meningitis and encephalitis (10%). These symptoms indicate that rubella is a chronic disease that damages important organs for life. Of the cardiac abnormalities,

patent ductus arteriosus is the most common, followed by pulmonary artery stenosis. Equally common are septal defects. Note that many other defects can occur, such as aortic valve stenosis, tetralogy of Fallot, coarctation of the aorta, tricuspid valve tresia or systemic vascular stenosis. Of the ocular manifestations, nuclear cataracts, microphthalmia and pigmentary retinopathy are the most common. Cataracts are often unilateral. As for hearing defects, which are at the forefront of all the defects mentioned, we most often diagnose sensorineural deafness. It is believed that the virus enters the inner ear through the stria vascularis within the cochlea. Studies of fetuses and newborns have shown epithelial damage precisely in this area. As for brain damage, it is only observed with infections in the early stages of pregnancy. They usually cause mild to severe mental retardation with spastic diplegia. The classic manifestation of CRS is fetal growth retardation caused by decreased or slowed division of infected cells (55).

Advances in diagnosis. Diagnosis of rubella is difficult due to the fact that symptoms can be nonspecific, very mild or completely asymptomatic. Diagnosis is based mainly on the clinical picture, which is confirmed by laboratory tests. The basic tests are: detection of anti-rubella antibodies (serological tests), direct isolation of the virus and PCR reaction. Material for testing in newborns with suspected CRS can be samples of cerebrospinal fluid, urine, blood and nasopharyngeal swabs. Viral cultures have their limitations and are very time-consuming, so they are not routinely used to diagnose infection. However, it is a valuable epidemiological tool. By far the most commonly used test for postpartum infection is the detection of specific IgM antibodies using an immunoenzymatic test. If a pregnant woman has been exposed to rubella virus, a blood sample should be taken as soon as possible to measure the level of rubella-specific IgG antibodies. When the result of such a test is positive, it may mean that the woman has had contact with the virus in the past, which involves protecting her and the fetus. However, if the result is negative, the level of rubella-specific IgM should be determined within 3 weeks to rule out primary infection with the virus. It is also worth noting that false-positive results can depend on the methods used to detect immunoglobulins, but can also be associated with parvovirus infections, infectious mononucleosis or positive rheumatoid factor.

During the prenatal care of pregnant women, rubella serology should be performed at the first visit to assess the risk and inform the patient. Congenital rubella infection can be diagnosed prenatally by detecting specific IgM in fetal blood or looking for viral RNA in amniotic fluid, fetal blood or chorionic villus biopsy. The RT-PCR reaction makes this possible. However, it is worth remembering that cordocentesis should be performed after 22 weeks of pregnancy. Performing this procedure before this period may result in false-negative results due to the immaturity of the fetal immune system and immune depression caused by the virus. Other

indications, although not always specific, may be anemia, thrombocytopenia, elevated levels of gamma-glutamyl transferase or interferon in the fetal blood. Persistence or increase in rubella-specific IgG antibodies in an infant between 6 and 12 months of age confirms congenital rubella infection (56).

Rubella virus infections should be differentiated first with other infections that run the course of the rash. Mention can be made here of measles, herpes virus, infectious mononucleosis, cytomegalovirus, parvovirus B19, among others. Other TORCH diseases should also not be overlooked, as many of them have similar symptoms (49).

Treatment strategies. Currently, there is no specific treatment for congenital rubella infections. If symptoms occur, they should be treated according to their clinical picture. Patients with CRS require constant care from specialized clinics not only in the neonatal period, but also for the rest of their lives especially in the context of monitoring the onset of delayed symptoms. There are references in the literature to the use of interferon and amantadine in isolated cases of CRS, but their efficacy has been inconclusive and for this reason it is being questioned. In some countries, if the infection is detected before 18 weeks of pregnancy due to the high risk of later birth defects, the attending physician together with the patient may decide to terminate the pregnancy (57).

Prevention of rubella is mainly through vaccination, and it is considered an eradicable virus. Vaccination gives immunity for almost a lifetime. The vaccine contains weakened viruses. Injections are most often given in combination with measles and mumps vaccination - as a triple vaccine. Children of mothers vaccinated against rubella receive passive antibodies, which are protected for 6 to 9 months after birth. Pregnant women should not be vaccinated, and vaccinated women should avoid becoming pregnant until a month afterwards to avoid infecting the fetus. This is possible even if the virus is in a weakened form. In addition, newborns with CRS can excrete the virus in urine and other secretions for up to 1 year of age. People in the immediate vicinity of the newborn should be immune to the rubella virus. In some cases, contact isolation is used (58).

HSV INFECTION

Herpes simplex virus (HSV) types 1 and 2, members of the Herpesviridae family, can cause severe neonatal disease. HSV is typically transmitted perinatally during vaginal delivery, especially in primary maternal infections occurring late in pregnancy. Congenital infection, although rare, may lead to significant morbidity and mortality (59,60).

Epidemiology, pathogenesis and clinical manifestations. HSV is a large, enveloped, double-stranded DNA virus. It belongs to the Herpesviridae family. It most commonly occurs in the form of two types: HSV-1 and HSV-2. These viruses are transmitted through mucous membranes, with saliva or through epidermal breaks. For infection to occur, the virus must bind to receptors on the cell membrane. This is followed by fusion of the envelope with the plasma membrane. In the next step, the virus is transported to the nucleus, where its DNA is released. HSV is a neurotropic virus, which means that in primary infection it localizes in the dorsal root ganglia. There it resides dormant and periodically reactivates, for example, during immune declines. HSV-1 infections are assumed to mainly affect the face and skin above the waist, while HSV-2 usually involves the genitals and skin below the waist. However, both HSV-1 and HSV-2 can be found in both locations. Both types of the virus can cause herpes in newborns (61).

According to data, the incidence of congenital HSV infection oscillates between 1 in 3,000 and 1 in 20,000 live births. Most commonly, HSV is transmitted to the newborn during childbirth through contact with the mother's infected genital tract. However, it is also possible to infect a newborn in an ascending manner through the genital tract as well as through rupture or breach of the amniotic membranes. The risk of infection of the child of a mother with an acquired genital infection not long after delivery (about 6 weeks) is 25% – 60%. Such a high risk is due to the fact that the virus is found in high concentrations in vaginal and cervical secretions. In addition, the mother's antibodies have not been produced in sufficient quantity so as to passively pass through the placenta and protect the baby. If the mother had HSV reinfection during pregnancy in the first half of pregnancy or earlier, the risk is <2%. Other factors that promote mother-to-fetus transmission of infection are the mother's serologic status, mode of delivery (natural force, cesarean section), prolonged rupture of the fetal membranes, and use of a fetal skin electrode (62).

The effects of HSV on the fetus can cause various clinical effects. According to studies, no clear mechanism has been found for how HSV infects fetuses. The pathomechanism of infection can be linked to inflammation. As a result, the syncytiotrophoblast ruptures, which opens the way for the virus to enter the fetal circulation. As is known, the virus resides in the dorsal roots after the primary infection has passed. According to the study, potential transneuronal migration of HSV into the endometrium is possible, which could result in transmission of the virus to the uterus during pregnancy. Another mechanism is that the expression of all entry mediators in the extravillous trophoblast (EVT) makes it vulnerable to virus transmission. As well as infection of endothelial cells in the maternal microcirculation can lead to infection. Difficulties in diagnosing the infection are also caused by the fact that most

women are asymptomatic or present non-specific symptoms. This exemplifies late diagnosis, which increases morbidity and mortality. During macroscopic examination, the placenta often looks normal and the histopathological picture is often non-specific for HSV (63).

Neonatal HSV infection is classified into three syndromes: (1) skin, eye, and mouth (SEM) disease; (2) central nervous system (CNS) disease with or without SEM involvement; and (3) disseminated disease affecting multiple organs. Disseminated disease carries the highest mortality, particularly without timely antiviral therapy (64).

1. Children with SEM: Skin, Eye and Mouth syndrome. This group has a low mortality rate, but significant morbidity. This untreated form of infection predisposes to disseminated disease or encephalitis;
2. Encephalitis with ocular and/or oral skin involvement. Neurological consequences in this group are very high;
3. Disseminated HSV, which affects almost every organ in the body. The mortality risk in this group is as high as 80% in the absence of treatment.

Studies have shown that disseminated infections usually involve liver and adrenal insufficiency. They manifest as shock with disseminated intravascular coagulopathy. Other symptoms of disseminated HSV infection include respiratory failure, viral septicemia, jaundice, and a blistering rash, which is considered pathognomonic for this type of infection. Although in about 20% this symptom does not occur. The mortality rate of untreated patients reaches 80%, and the prognosis for infants with disseminated type of disease and central nervous system symptoms is inauspicious (64).

Advances in diagnosis. The diagnosis of HSV infection is mostly based on the clinical picture. This consists of characteristic lesions on the skin and mucous membranes. Since HSV readily submits to cell culture, it is a good method for detecting congenital HSV. In this case, the material can be a swab from skin lesions. A positive result can be confirmed by fluorescent antibodies, enzyme immunoassays (EIA) and by culture with typing. In such cases, a negative result after 5 days is considered invariably negative. On the other hand, when the culture result remains positive more than 12 to 24 hours after birth, it is equivalent to viral replication. This makes it possible to conclude that the infant has been infected and not merely exposed at birth. Therefore, all infants with suspected HSV should be examined by an ophthalmologist and should have an MRI scan, which is the most accurate method of diagnosing brain lesions. Another method of detecting the herpes virus is the PCR test, which detects viral DNA in cerebrospinal fluid. It is used to confirm CNS infection in newborns, but also in older children and adults to detect HSV encephalitis. It is the diagnostic method of choice for suspected CNS

involvement by the virus. It is also possible to detect the virus by this method from material taken from skin lesions. Unfortunately, PCR tests from cerebrospinal fluid are often negative for Herpes Simplex Encephalitis (HSE). This is especially true if the material was collected early in the course of the disease. If a negative PCR result from PMR (parameningeal region) recurs and the patient shows symptoms indicative of HSE, histological examination and viral culture should be performed from a piece of brain tissue taken by biopsy. Virus cultures from the PMR of a patient with HSE are unfortunately not helpful in diagnosis, as they are usually negative. It is worth noting that a positive PCR result for HSV in a pregnant woman indicates active infection and carries the risk of vertical infection to the fetus. In addition, PCR allows detection of viral DNA at very low concentrations. Other methods include antibody detection techniques by both laboratory methods and serological tests (61,65).

Many other diseases should be considered in the differential diagnosis of HSV, as the clinical picture of infection with this virus is very extensive. When skin lesions are observed, among others, erythema toxicum neonatorum (ETN) should be considered. It manifests itself with spots, erythema and papules turning into pustules. This picture can be present at birth as well as appear up to 24 to 48h after birth. Another skin condition can be congenital sucking blisters, which are non-inflammatory oval, thick blisters containing fluid. They can localize unilaterally or bilaterally. Other skin diseases that should be ruled out are transient infantile pustular melanosis, infantile acne, infantile acropustulosis. When observing eye symptoms, viral or bacterial conjunctivitis caused by adenovirus, enterovirus or *Chlamydia* or *Neisseria* should be excluded. CNS lesions should be differentiated from bacterial meningitis or viral meningitis of etiology other than HSV such as enterovirus. Sepsis of bacterial etiology or drug-induced hepatitis should also be ruled out before making a definite diagnosis of organ failure due to HSV. It is important to be aware of other diseases caused by TORCH pathogens in neonatal infections (66).

Treatment strategies. In the therapeutic management of pregnant women , the timing of the infection and whether it was a first or repeat HSV infection play an important role. When there is a primary infection during the first two trimesters, viral culture from material collected from genital secretions from the 32nd week of pregnancy is recommended. The test of choice can be both culture and nucleic acid amplification test (NAAT). When a negative result is obtained in the next two tests, no lesions are observed in the genital area, and seroconversion is completed at the time of delivery, the attending physician may authorize a natural childbirth. Under such circumstances, the risk of HSV transmission to the baby is low, and the baby is additionally protected by antibodies from the mother. As for the management of primary herpes

zoster in the third trimester, most guidelines suggest cesarean section because of uncompleted seroconversion and the risk of perinatal transmission to the baby. In some cases where a cesarean section cannot be performed, intravenous acyclovir is recommended for the mother and the newborn. A woman with recurrent herpes already has circulating IgG that can pass through the placenta. Such a woman with temporary reactivation of the virus who is additionally asymptomatic has a very low risk of fetal infection at 0.02% – 0.05%. Studies have shown that the use of antiviral drugs from the 36th week of pregnancy reduces the spread of the virus and the risk of reactivation. This leads to a reduction in cesarean sections. Oral administration of acyclovir at a dose of 400mg 3x daily or 200mg 4x daily is recommended. As an alternative, 200mg of valacyclovir 2x daily can be used. The use of these drugs before 36 weeks is allowed in cases of severe maternal symptoms and pregnancies complicated by preterm labor. In a situation where no herpes lesions are observed in the pregnant woman, but the culture results are positive, a cesarean section should be performed. However, if all cultures are negative, a natural childbirth can be carried out. In an emergency situation of rupture of fetal membranes due to HSV, a cesarean section should be performed (62,64).

As for the treatment of congenital HSV infection in newborns, here too the standard is the administration of acyclovir. Regardless of symptoms or clinical findings, every newborn with this infection should receive it. The recommended daily dose is 60mg/kg, which should be given in 3 divided doses (a maximum of 20 mg at a time). The duration of treatment should depend on the clinical picture. Infants with SEM should be treated for 14 days, with CNS disease or disseminated form intravenous acyclovir should be given for 21 days. For patients with CNS involvement after treatment, PCR testing of cerebrospinal fluid should be performed to confirm the absence of HSV DNA. In very rare cases, the PCR result remains positive after 21 days of therapy. In such a situation, the administration of acyclovir should be continued for another week and the PCR test should be repeated. If the result is still positive such a patient should be consulted with an infectious disease specialist. Oral suppressive therapy is also used in children after acute congenital HSV infection. It involves the administration of acyclovir for 6 months. This therapy improves neurodevelopmental outcomes. With long-term use of acyclovir, neutrophil levels should be checked every 2-4 weeks after starting suppressive therapy. Studies have shown that longer periods of acyclovir use or higher doses do not improve neurological development. Valacyclovir should not be used in this therapy, as there are insufficient studies with its long-term use in infants. For infants with ocular HSV infection, topical applications should include: 1% trifluridine, 0.1% iododeoxyuridine or 0.15% gancyclovir in combination with parenteral antiviral therapy (61).

The only way to prevent HSV infection is to minimize the risk of exposure to the virus. Pregnant women should be asked about their partner's history at the first prenatal visit. If the partner has had herpes, the patient should be advised to limit oral and sexual intercourse in case of recurrence. You should also be advised to use condoms during pregnancy to reduce the risk of fetal infection even though there are no active lesions. There are currently no vaccines against HSV (67).

PARVOVIRUS B19 (B19V) INFECTION

Parvovirus B19 is a small, non-enveloped, single-stranded DNA virus from the Parvoviridae family. Humans are its only known reservoir. The virus exhibits tropism for erythroid progenitor cells in the bone marrow via the P antigen receptor, leading to temporary suppression of erythropoiesis (68).

Epidemiology. A resurgence in parvovirus B19 activity has been observed since 2023, affecting a wide demographic including women of reproductive age. Parvovirus B19, the virus responsible for erythema infectiosum (also known as fifth disease), typically follows cyclical outbreaks every few years. However, the pandemic-related mitigation measures (e.g., masking, school closures, social distancing) likely disrupted normal viral transmission patterns, resulting in a population with reduced immunity. This post-pandemic "immunity debt" may have contributed to the increased susceptibility and transmission seen in 2023 and 2024. Healthcare providers have reported more frequent presentations of the classic "slapped cheek" rash, arthralgia in adults, and in some cases, complications such as transient aplastic crisis in individuals with underlying hematologic conditions. Public health agencies are monitoring this resurgence, though most cases remain mild and self-limited. There is no vaccine for parvovirus B19, and treatment remains supportive. Seroprevalence increases with age, and by adulthood, about 50-65% of individuals have immunity from past exposure. However, pregnant women without prior exposure remain at risk of primary infection during outbreaks, particularly in household and daycare settings (68).

Clinical course in pregnancy and fetal symptoms. Although Parvovirus B19 is not teratogenic like rubella, CMV, or HSV, maternal infection during early pregnancy may result in significant fetal complications, particularly severe anemia, non-immune hydrops fetalis (NIHF), and fetal demise (69). These outcomes are most likely when infection occurs between 9 and 20 weeks' gestation.

Fetal parvovirus B19 infection primarily affects the developing hematopoietic system, resulting in severe anemia, high-output cardiac failure, and non-immune hydrops fetalis (NIHF). These complications can progress to fetal demise, especially if untreated.

1. Fetal loss occurs in up to 10% of maternal infections (69);
2. Hydrops fetalis develops in 3-6% of cases, often within 5 weeks of maternal infection related to the gestational age when the infection occurs, highest up to 10% in the first trimester. The mortality rate in hydropic fetuses reaches 30%, particularly when anemia is not addressed promptly (69).

Diagnosis. Routine screening for parvovirus B19 is not currently recommended for all pregnant women, but is indicated after known exposure or clinical suspicion.

1. Maternal serology: IgM (recent infection) and IgG (past infection or seroconversion);
2. Fetal assessment: Serial ultrasound monitoring, including middle cerebral artery peak systolic velocity (MCA-PSV) for signs of fetal anemia. When elevated up to 1.5 MoM it is highly suggestive of anemia;
3. If hydrops or anemia is detected, amniocentesis and PCR testing for viral DNA can confirm fetal infection;
4. Women should be counseled that prior immunity (IgG+) offers protection, and those with IgG-/IgM- results may benefit from repeat testing after 2–4 weeks if exposure is ongoing (68).

Management and prevention. Currently, no vaccine or specific antiviral treatment exists for Parvovirus B19. Management relies on surveillance, including ultrasound and Doppler studies. In confirmed fetal anemia, intrauterine transfusion (IUT) significantly improves outcomes. Preventive strategies include hand hygiene and minimizing exposure for pregnant women during outbreaks (69).

Conclusion. As a TORCH infection, parvovirus B19 poses a significant risk to the fetus, primarily through anemia and hydrops in early to mid-pregnancy. While often asymptomatic in the mother, its consequences can be severe without proper recognition and intervention. Awareness, timely diagnosis, and fetal surveillance are key to improving outcomes (68-70).

All infections classified under the TORCH group require the engagement and collaboration of multiple specialists, including obstetricians-gynecologists, neonatologists, pediatricians, infectious disease specialists, neurologists, ophthalmologists, and others. Prevention, early diagnosis, and appropriate treatment significantly reduce fetal morbidity and mortality.

REFERENCES

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 sierpnia 2018 r. z późn. zm. w sprawie standardu organizacyjnego opieki okołoporodowej. Available from: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230001324
2. European Centre for Disease Prevention and Control; WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2022 – 2021 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. doi:10.2900/818446.
3. Pawłowska M, Sobolewska-Pilarczyk M. Rekomendacje postępowania w profilaktyce wertykalnych zakażeń HBV i HCV. Przegl Epidemiol. 2016;70(1):119–20.
4. Breeze AC. Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 6th edn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007;92(2):F156. doi: 10.1136/adc.2006.102566.
5. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. Am J Reprod Immunol. 2010;63(6):425-33. doi:10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x
6. Ahmed M, Sood A, Gupta J. Toxoplasmosis in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020;255:44-50.doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.10.003.
7. Torgerson PR, Mastroiacovo P. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. Bull World Health Organ. 2013;91(7):501-508. doi:10.2471/BLT.12.111732
8. Rząd M, Kanecki K, Lewtak K, Goryński P, Tyszko P, Lewandowska-Andruszuk I, et al. Congenital toxoplasmosis among hospitalized infants in Poland in the years 2007-2021. Sci Rep. 2023;13(1):11060. doi:10.1038/s41598-023-38270-y
9. McAuley JB. Congenital Toxoplasmosis. J Pediatric Infect Dis Soc. 2014;3(Suppl 1):S30-S35. doi:10.1093/jpids/piu077
10. Garozzo MT, Garozzo R, Betta P, Cilauro S, Saporito A, D'Amico P, et al. Congenital toxoplasmosis: an observational retrospective study in the Eastern Sicily. Front Pediatr. 2025;13:1597001. doi:10.3389/fped.2025.1597001
11. Cerisola A, Francia M, Gesuele JP. Congenital toxoplasmosis. Semin Pediatr Neurol. 2025;54:101203. doi:10.1016/j.spen.2025.101203
12. Beltrán-Flores S, Flores-Arriaga J, Lema-Correa M. Toxoplasmosis congénita [Congenital toxoplasmosis]. Bol Med Hosp Infant Mex. 2014;71(6):373-376. doi:10.1016/j.bmhimx.2015.01.003

13. Fortin O, Mulkey SB. Neurodevelopmental outcomes in congenital and perinatal infections. Curr Opin Infect Dis. 2023 Oct 1;36(5):405-413. doi: 10.1097/QCO.0000000000000946.
14. Pomares C, Montoya JG. Laboratory Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis. J Clin Microbiol. 2016;54(10):2448-2454. doi:10.1128/JCM.00487-16
15. Lappalainen M, Hedman K. Serodiagnosis of toxoplasmosis. The impact of measurement of IgG avidity. Ann Ist Super Sanita. 2004;40(1):81-88.
16. Bollani L, Auriti C, Achille C, Garofoli F, De Rose DU, Meroni V, et al. Congenital Toxoplasmosis: The State of the Art. Front Pediatr. 2022;10:894573. doi:10.3389/fped.2022.894573
17. Bieńkowski C, Aniszewska M, Kowalczyk M, Popielska J, Zawadka K, Ołdakowska A, et al. Analysis of Preventable Risk Factors for Toxoplasma gondii Infection in Pregnant Women: Case-Control Study. J Clin Med. 2022;11(4):1105. doi:10.3390/jcm11041105
18. Schneider MO, Faschingbauer F, Kagan KO, Gross U, Enders M, Kehl S. Toxoplasma gondii Infection in Pregnancy - Recommendations of the Working Group on Obstetrics and Prenatal Medicine (AGG - Section on Maternal Disorders). Geburtshilfe Frauenheilkd. 2023;83(12):1431-1445. doi:10.1055/a-2111-7394
19. Milewska-Bobula B, Lipka B, Gołąb E, Dębski R, Marczyńska M, Paul M, et al. Proponowane postępowanie w zarażeniu Toxoplasma gondii u ciężarnych i ich dzieci. Przegl Epidemiol. 2015;69(2):403–410.
20. McLeod R, Boyer K, Karrison T, Kasha K, Swisher C, Roizen N, et al. Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: the National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study. Clin Infect Dis. 2006;42(10):1383-1394. doi:10.1086/501360
21. Maldonado YA, Read JS. Committee on Infectious Diseases. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. Pediatrics. 2017;139(2):e20163860. doi:10.1542/peds.2016-3860
22. Schmidt DR, Hogh B, Andersen O, Hansen SH, Dalhoff K, Petersen E. Treatment of infants with congenital toxoplasmosis: tolerability and plasma concentrations of sulfadiazine and pyrimethamine. Eur J Pediatr. 2006;165(1):19-25. doi:10.1007/s00431-005-1665-4
23. Sankaran D, Partridge E, Lakshminrusimha S. Congenital Syphilis-An Illustrative Review. Children (Basel). 2023;10(8):1310. doi:10.3390/children10081310

24. Stafford IA, Workowski KA, Bachmann LH. Syphilis Complicating Pregnancy and Congenital Syphilis. N Engl J Med. 2024 Jan 18;390(3):242-253. doi: 10.1056/NEJMra2202762.
25. Salomè S, Cambriglia MD, Montesano G, Capasso L, Raimondi F. Congenital Syphilis: A Re-Emerging but Preventable Infection. Pathogens. 2024;13(6):481. doi:10.3390/pathogens13060481
26. Satyaputra F, Hendry S, Braddick M, Sivabalan P, Norton R. The Laboratory Diagnosis of Syphilis. J Clin Microbiol. 2021;59(10):e0010021. doi:10.1128/JCM.00100-21
27. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potočnik M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35(3):574-588. doi:10.1111/jdv.16946
28. Centers for Disease Control and Prevention. Syphilis during pregnancy – STI treatment guidelines. Atlanta (GA): CDC; 2023 [cited 2025 Oct 3]. Available from: https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/syphilis-pregnancy.htm
29. Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, Mayfield J, Wendel GD Jr. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. Obstet Gynecol. 1999;93(1):5-8. doi:10.1016/s0029-7844(98)00338-x
30. WHO Guidelines for the Treatment of Treponema pallidum (Syphilis). Geneva: World Health Organization; 2016. 4, Recommendations for treatment of syphilis Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK384905/?ut
31. Wojas-Pelc A, Pastuszczak M, Serwin AB, Rudnicka I, Majewski S, Czajkowski R, et al. Syphilis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 2: Neurosyphilis, syphilis in pregnancy and congenital syphilis. Dermatol Rev. 2018;105(6):582-592. doi:10.5114/dr.2018.79170
32. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021;70(4):1-187. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1
33. Peeling RW, Mabey D, Chen XS, Garcia PJ. Syphilis. Lancet. 2023;402(10398):336-346. doi:10.1016/S0140-6736(22)02348-0
34. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. Lancet Infect Dis. 2017;17(6):e177-e188. doi:10.1016/S1473-3099(17)30143-3

35. Pontes KFM, Nardozza LMM, Peixoto AB, Werner H, Tonni G, Granese R, et al. Cytomegalovirus and Pregnancy: A Narrative Review. J Clin Med. 2024;13(2):640. doi:10.3390/jcm13020640
36. Leruez-Ville M, Chatzakis C, Lilleri D, Blazquez-Gamero D, Alarcon A, Bourgon N, et al. Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECCI). Lancet Reg Health Eur. 2024;40:100892. doi:10.1016/j.lanepe.2024.100892
37. Demmler-Harrison GJ, Miller JA; Houston Congenital Cytomegalovirus Longitudinal Study Group. Maternal cytomegalovirus immune status and hearing loss outcomes in congenital cytomegalovirus-infected offspring. PLoS One. 2020;15(10):e0240172. doi:10.1371/journal.pone.0240172
38. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. N Engl J Med. 2015;372(10):933-943. doi:10.1056/NEJMoa1404599
39. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects--Reviewing the Evidence for Causality. N Engl J Med. 2016;374(20):1981-1987. doi:10.1056/NEJMsr1604338
40. Miner JJ, Diamond MS. Zika Virus Pathogenesis and Tissue Tropism. Cell Host Microbe. 2017;21(2):134-142. doi:10.1016/j.chom.2017.01.004
41. Díaz C, Aragón N, Lopez-Medina E, Arango MC, Dávalos D, Contreras-Rengifo A. Craniofacial and dental features in children aged 3-5 years with congenital Zika syndrome. Clin Oral Investig. 2023;27(9):5181-5188. doi:10.1007/s00784-023-05137-5
42. WHO. Zika virus. Geneva: World Health Organization; [cited 2025 Oct 3]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus
43. CDC.Clinical considerations for pregnant women with possible Zika virus infections. . Atlanta (GA): CDC; [cited 2025 Oct 3]. Available from: https://www.cdc.gov/zika/hcp/clinical-pregnant/index.html
44. Shapiro-Mendoza CK, Rice ME, Galang RR, Fulton AC, VanMaldeghem K, Prado MV, et al. Pregnancy Outcomes After Maternal Zika Virus Infection During Pregnancy - U.S. Territories, January 1, 2016-April 25, 2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2017;66(23):615-621. doi:10.15585/mmwr.mm6623e1
45. CDC. Zika prevention. Atlanta (GA): CDC; [cited 2025 Oct 3]. Available from: https://www.cdc.gov/zika/prevention/index.html

46. Plotkin SA. Rubella eradication. Vaccine. 2001;19(25-26):3311-3319. doi:10.1016/s0264-410x(01)00073-1
47. Best JM. Rubella. Semin Fetal Neonatal Med. 2007;12(3):182-192. doi:10.1016/j.siny.2007.01.017
48. Banatvala JE, Brown DW. Rubella. Lancet. 2004;363(9415):1127-1137. doi:10.1016/S0140-6736(04)15897-2
49. Camejo Leonor M, Afzal M, Mendez MD. Rubella. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559040/
50. Riley LE, Hirsch MS, Lockwood CJ. Rubella in pregnancy. UpToDate. 2025. Available from: https://www.uptodate.com/contents/rubella-in-pregnancy
51. Lambert N, Strebel P, Orenstein W, Icenogle J, Poland GA. Rubella. Lancet. 2015;385(9984):2297-2307. doi:10.1016/S0140-6736(14)60539-0
52. Reef SE, Strebel P, Dabbagh A, Gacic-Dobo M, Cochi S. Progress toward control of rubella and prevention of congenital rubella syndrome--worldwide, 2009. J Infect Dis. 2011;204 Suppl 1:S24-S27. doi:10.1093/infdis/jir155
53. Winter AK, Moss WJ. Rubella. Lancet. 2022;399(10332):1336-1346. doi:10.1016/S0140-6736(21)02691-X
54. Cooper LZ. The history and medical consequences of rubella. Rev Infect Dis. 1985;7 (Suppl 1):S2-S10. doi:10.1093/clinids/7.supplement_1.s2
55. Reef SE, Plotkin SA. Rubella and Congenital Rubella Syndrome. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, editors. Vaccines. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2018
56. Leung AKC, Hon KL, Leong KF. Rubella (German measles) revisited. Hong Kong Med J. 2019;25(2):134-141. doi:10.12809/hkmj187785
57. de St Maurice Anabelle, MSD Manuals. Congenital rubella. MSD Manual Professional Edition. Available from: https://www.msdmanuals.com/professional/pediatrics/infections-in-neonates/congenital-rubella
58. Terracciano E, Amadori F, Pettinicchio V, Zaratti L, Franco E. Strategies for elimination of rubella in pregnancy and of congenital rubella syndrome in high and upper-middle income countries. J Prev Med Hyg. 2020;61(1):E98-E108. doi:10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.1.1310

59. Kimberlin DW, Baley J; Committee on infectious diseases; Committee on fetus and newborn. Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital herpes lesions. Pediatrics. 2013;131(2):e635-e646. doi:10.1542/peds.2012-3216
60. Melvin AJ, Mohan KM, Vora SB, Selke S, Sullivan E, Wald A. Neonatal Herpes Simplex Virus Infection: Epidemiology and Outcomes in the Modern Era. J Pediatric Infect Dis Soc. 2022;11(3):94-101. doi:10.1093/jpids/piab105
61. Fernandes ND, Arya K, Syed HA, Ward R. Congenital Herpes Simplex. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507897/
62. James SH, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infection: epidemiology and treatment. Clin Perinatol. 2015;42(1):47-viii. doi:10.1016/j.clp.2014.10.005
63. Deftereou TE, Trypidi A, Alexiadi CA, Theotokis P, Manthou ME, Meditskou S, et al. Congenital Herpes Simplex Virus: A Histopathological View of the Placenta. Cureus. 2022;14(9):e29101. doi:10.7759/cureus.29101
64. Straface G, Selmin A, Zanardo V, De Santis M, Ercoli A, Scambia G. Herpes simplex virus infection in pregnancy. Infect Dis Obstet Gynecol. 2012;2012:385697. doi:10.1155/2012/385697
65. Kimberlin DW. Herpes simplex virus infections of the newborn. Semin Perinatol. 2007;31(1):19-25. doi:10.1053/j.semperi.2007.01.003
66. Pinninti SG, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infections. Semin Perinatol. 2018;42(3):168-175. doi:10.1053/j.semperi.2018.02.004
67. Al Beloushi M, Saleh H, Ahmed B, Konje JC. Congenital and Perinatal Viral Infections: Consequences for the Mother and Fetus. Viruses. 2024;16(11):1698. doi:10.3390/v16111698
68. Dittmer FP, Guimarães CM, Peixoto AB, Pontes KFM, Bonasoni MP, Tonni G, et al. Parvovirus B19 Infection and Pregnancy: Review of the Current Knowledge. J Pers Med. 2024;14(2):139. doi:10.3390/jpm14020139
69. Betta P, Leonardi R, Mattia C, Saporito A, Gentile S, Trovato L, et al. Congenital Parvovirus B19 During the 2024 European Resurgence: A Prospective Single-Centre Cohort Study. Pathogens. 2025;14(8):798. doi:10.3390/pathogens14080798
70. Prasad S, Khalil A, Yinon Y, Regev N, Brawura-Biskupski-Samaha R, Massoud M, et al. Is parvovirus B19 infection upsurge in 2023-2024 associated with adverse pregnancy outcome? Ultrasound Obstet Gynecol. 2025;66(3):307-313. doi:10.1002/uog.29301

Received: 28.05.2025
Accepted for publication: 29.12.2025
Otrzymano: 28.05.2025 r.
Zaakceptowano do druku: 29.12.2025 r.

Address for correspondence:
Adres do korespondencji:
Wioletta Edyta Pawlak-Zalewska
Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok
email: viola103@o2.pl

10.32394/pe/216177

Wioletta Edyta Pawlak-Zalewska, Anna Monika Moniuszko, Julia Matras, Natalia Pakosz, Sambor Grygorczuk, Piotr Czupryna, Gabriela Trojan

TORCH: CURRENT STATE OF KNOWLEDGE AS OF 2025

TORCH – STAN WIEDZY NA ROK 2025

Department of the Infectious Diseases and Neuroinfection, Medical University of Bialystok
Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

STRESZCZENIE

Akronim TORCH odnosi się do grupy patogenów, które mogą prowadzić do poważnych powikłań ciąży, takich jak poronienie, zahamowanie wzrostu płodu oraz zakażenia wrodzone. Poniższy artykuł przedstawia aktualny stan wiedzy na temat tych infekcji oraz praktyczne wskazówki przede wszystkim dla położników, specjalistów chorób zakaźnych oraz lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej uczestniczących w opiece prenatalnej. Kompleks TORCH obejmuje *Toxoplasma gondii*, wirus różyczki (*Rubella virus*), wirus cytomegalii (*Cytomegalovirus, CMV*) oraz wirus opryszczki pospolitej (*Herpes simplex virus*). Definicja może być rozszerzona o dodatkowe patogeny, takie jak wirusy zapalenia wątroby typu B i C (HBV, HCV), wirus niedoboru odporności człowieka (HIV), wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV), *Treponema pallidum* (kiła), parwowirus B19 oraz wirus Zika. Badania przesiewowe w kierunku infekcji TORCH w czasie ciąży różnią się znacząco między krajami. Pomimo powszechnego dostępu do opieki medycznej oraz rosnącej świadomości wśród kobiet planujących ciążę, rutynowe badania przesiewowe w kierunku patogenów TORCH nie są powszechnie wdrażane. W Polsce procedury diagnostyczne w czasie ciąży określa standard organizacyjny opieki okołoporodowej ustanowiony przez Ministerstwo Zdrowia. Regulacja ta – zastępująca wcześniejsze zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników – nie rozróżnia badań obowiązkowych i zalecanych, lecz precyzuje jednolity zestaw badań do wykonania na określonych etapach ciąży. Badania przesiewowe przeprowadzane w czasie ciąży odgrywają kluczową rolę w wykrywaniu wcześniej nierozpoznanych zakażeń. W Polsce znacząca część nowych rozpoznań HIV, HBV i HCV u młodych kobiet dokonywana jest podczas rutynowych badań prenatalnych, co podkreśla znaczenie standaryzowanego badania serologicznego w opiece przed- i okołoporodowej zamiast polegania wyłącznie na diagnostyce przed ciążą. Jednak ze względu na odrębne profile epidemiologiczne i kliniczne, infekcje HIV, HBV i HCV nie są szczegółowo omawiane w niniejszym przeglądzie.

Słowa kluczowe: *TORCH, toksoplazmoza, Treponema pallidum, wirus różyczki, CMV, wirus Zika, parwowirus B19, HSV*

WSTĘP

Infekcje TORCH (akronim: *Toxoplasma gondii,* wirus różyczki, wirus cytomegalii, wirus opryszczki pospolitej, a także inne, takie jak wirusy zapalenia wątroby typu B i C, wirus niedoboru odporności człowieka HIV, wirus ospy wietrznej i półpaśca VZV, *Treponema pallidum*, parwowirus B19 oraz wirus Zika) u kobiet w ciąży często przebiegają bezobjawowo lub manifestują się łagodnymi, niespecyficznymi objawami. Pomimo powszechnego dostępu do opieki medycznej i rosnącej świadomości zdrowotnej wśród kobiet planujących ciążę, rutynowe badania przesiewowe w kierunku patogenów TORCH nie są konsekwentnie wdrażane. W Polsce procedury diagnostyczne w czasie ciąży określa standard organizacyjny opieki okołoporodowej ustanowiony przez Ministerstwo Zdrowia. Obecnie obowiązującym dokumentem jest Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 sierpnia 2018 r. w sprawie standardu organizacyjnego opieki perinatalnej, z późniejszymi zmianami. Regulacja ta – zastępująca wcześniejsze zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników – nie rozróżnia badań obowiązkowych i zalecanych, lecz precyzuje jednolity zestaw badań do wykonania na określonych etapach ciąży (1) (Tab. 1).

Tabela 1. Badania w kierunku chorób zakaźnych w czasie ciąży w Polsce

Badanie	I trymestr	II trymestr	III trymestr
HIV	☑ tak		☑ tak (powtórzyć)
Kiła (VDRL)	☑ tak		☑ tak (powtórzyć)
Różyczka (IgG, IgM)	☑ tak		
Toksoplazmoza (IgG, IgM)	☑ tak	☑ (jeśli IgG ujemne)	
HBsAg	☑ tak		☑ tak (po 32 tygodniu)
HCV	☑ tak		
GBS (*Streptococcus agalactiae*)			☑ tak (35-37 tydzień)

Badania przesiewowe przeprowadzane w czasie ciąży odgrywają kluczową rolę w wykrywaniu wcześniej nierozpoznanych zakażeń. W Polsce znacząca część nowych rozpoznań HIV, HBV i HCV u młodych kobiet dokonywana jest podczas rutynowych badań prenatalnych, co podkreśla znaczenie standaryzowanego badania serologicznego w opiece prenatalnej, zamiast polegania wyłącznie na diagnostyce przed ciążą (2,3). Jednak ze względu na odrębne profile epidemiologiczne i kliniczne, infekcje HIV, HBV i HCV nie są omawiane szczegółowo w niniejszym przeglądzie.

W wielu infekcjach TORCH jedynym dowodem na niedawne zakażenie jest serokonwersja, definiowana jako pojawienie się swoistych przeciwciał w surowicy krwi.

Rozpoznanie opiera się przede wszystkim na badaniach serologicznych, takich jak test immunoenzymatyczny (ELISA), pośredni test hemaglutynacji (IHA) lub pośredni test przeciwciał fluorescencyjnych (IFAT) (4).

Ciąża indukuje głęboką modulację immunologiczną, przesuwając odpowiedź immunologiczną matki w kierunku dominacji profilu cytokin Th2 (np. IL-4, IL-5, IL-6, IL-9). Choć adaptacja ta jest niezbędna dla tolerancji płodu, może jednocześnie utrudniać eliminację niektórych patogenów i przyczyniać się do wyników fałszywie dodatnich w badaniach serologicznych, komplikując interpretację diagnostyczną i leczenie (5).

TOKSOPLAZMOZA WRODZONA

Epidemiologia i czynniki ryzyka. Pierwszy udokumentowany przypadek toksoplazmozy w Polsce odnotowano w 1949 roku. Toksoplazmoza wrodzona pozostaje istotnym problemem w nowoczesnym położnictwie i neonatologii. Uznaje się ją za klasyczny przykład zarażenia oportunistycznego, które u osób z prawidłową odpornością przebiega zazwyczaj bezobjawowo lub jako łagodna, samoograniczająca się choroba, nie wymagająca leczenia. Jednak w przypadku aktywnej infekcji matki w czasie ciąży może dojść do transmisji przez łożysko, umożliwiając przejście trofozoitów *Toxoplasma gondii* do płodu (transmisja wertykalna). Ustalono, że zarażenie matki co najmniej sześć miesięcy przed poczęciem nie stanowi zagrożenia dla płodu (6).

Toksoplazmoza wrodzona wykazuje znaczną zmienność geograficzną częstości występowania. Na świecie szacuje się, że dochodzi do około 1,5 przypadków na 1 000 żywych urodzeń (7). W Polsce częstość jest niższa i wynosi około 2-3 przypadki na 10 000 żywych urodzeń (8). Prawdopodobieństwo transmisji wertykalnej wzrasta wraz z wiekiem ciążowym – od poniżej 10% w pierwszym trymestrze do 60-70% w trzecim trymestrze. Warto zauważyć, że choć wczesna infekcja matki wiąże się z mniejszym ryzykiem transmisji, to jednocześnie prowadzi do cięższych powikłań u płodu i noworodka (9).

Objawy kliniczne toksoplazmozy wrodzonej. W ciężkich infekcjach w pierwszym trymestrze noworodki mogą prezentować objawy przypominające sepsę noworodkową, z niekorzystnym rokowaniem. Chociaż 75-85% zakażonych noworodków donoszonych jest bezobjawowych w chwili urodzenia, wiele rozwija powikłania, takie jak toksoplazmoza oczna, miesiące lub nawet lata później.

Klasyczna triada Sabina-Pinkertona – zapalenie naczyniówki i siatkówki (chorioretinitis), wodogłowie (lub mikrocefalia) oraz zwapnienia wewnątrzczaszkowe –

obecnie rzadko występuje w pełnym zakresie. Wystąpienie któregokolwiek z tych objawów powinno skłonić do diagnostyki toksoplazmozy wrodzonej.

Dodatkowe objawy kliniczne często związane z toksoplazmozą wrodzoną obejmują niski ciężar urodzeniowy, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, napady drgawkowe, porażenia kończyn, trudności w połykaniu, zaburzenia oddychania oraz upośledzenie słuchu (10).

Toksoplazmoza wrodzona – wczesne i późne objawy. Toksoplazmoza wrodzona może także manifestować się bezpośrednio po urodzeniu zaburzeniami okulistycznymi, takimi jak mikroftalmia, niedorozwój gałki ocznej, mała rogówka, utrzymująca się błona źreniczna, zmiany kształtu i rozmiaru rogówki oraz zanik nerwu wzrokowego. Najczęściej jednak zmiany te ujawniają się kilka lat po porodzie. Dodatkowe powikłania okulistyczne mogą obejmować jaskrę oraz zajęcie mięśni zewnętrznych gałki ocznej, prowadzące do zeza, oczopląsu i upośledzenia widzenia.

Poza klasycznymi objawami toksoplazmoza wrodzona może prowadzić do wcześniactwa, wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu, hepatosplenomegalii, limfadenopatii, zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia płuc, diatezy krwotocznej, małopłytkowości, przedłużonej żółtaczki noworodkowej, biegunki oraz różnych zmian dermatologicznych (11,12).

Ze względu na te potencjalne powikłania diagnostyka toksoplazmozy wrodzonej jest kluczowa w przypadku niewyjaśnionych zakażeń ogólnoustrojowych lub ciężkiego stanu noworodka. Badania diagnostyczne powinny być wykonane w następujących sytuacjach (13):

1. Noworodki urodzone przez matki z pierwotną infekcją *T. gondii* w czasie ciąży
2. Noworodki z uogólnionymi objawami infekcji, po wykluczeniu innych przyczyn zakaźnych
3. Niemowlęta i dzieci z objawami neurologicznymi i opóźnieniem rozwoju psychoruchowego
4. Dzieci z wrodzonymi nieprawidłowościami okulistycznymi, zezem, oczopląsem lub zapaleniem naczyniówki i siatkówki (chorioretinitis)
5. Przypadki wykrycia licznych zwapnień wewnątrzczaszkowych
6. Dzieci z limfadenopatią lub hepatosplenomegalią, po wykluczeniu innych etiologii
7. Dzieci z niewyjaśnioną, niską gorączką o nieznanej przyczynie

Najnowsze dane wskazują, że śmiertelność okołoporodowa i noworodkowa związana z toksoplazmozą wrodzoną jest znacznie niższa niż wcześniejsze szacunki. W dużej polskiej

kohorcie szpitalnej z lat 2007–2021 odnotowano 8 zgonów wśród 1 505 noworodków z toksoplazmozą wrodzoną, co odpowiada wskaźnikowi śmiertelności około 0,5% (8).

Diagnostyka serologiczna zarażenia *Toxoplasma gondii.* Rozpoznanie zarażenia *T. gondii* opiera się przede wszystkim na badaniach serologicznych, polegających na wykrywaniu swoistych przeciwciał klasy IgM i IgG. Brak zarówno przeciwciał IgM, jak i IgG wskazuje na brak wcześniejszego zarażenia. Obecność przeciwciał IgG przy braku IgM sugeruje zarażenie przebyte w przeszłości. Natomiast jednoczesne występowanie przeciwciał IgG i IgM potwierdza zarażenie, lecz nie pozwala na określenie czasu ekspozycji (14).

Aby przezwyciężyć to ograniczenie, stosuje się test awidności IgG, po raz pierwszy opisany przez Hedmana i współpracowników. Awidność przeciwciał IgG wobec antygenów *T. gondii* zmienia się w przebiegu zarażenia: na wczesnym etapie jest niska, a z czasem stopniowo wzrasta. Ze względu na immunologiczne adaptacje ciąży, u kobiet ciężarnych przeciwciała IgG o niskiej awidności mogą utrzymywać się przez kilka miesięcy (15).

Zaawansowane metody diagnostyczne zarażenia *Toxoplasma gondii.* Ze względu na ograniczenia diagnostyki serologicznej i oceny awidności IgG, nie jest możliwe precyzyjne określenie czasu zarażenia ani dokładna ocena ryzyka transmisji płodowej. W celu uzupełnienia diagnostyki serologicznej, szczególnie w kontekście przesiewowej diagnostyki prenatalnej toksoplazmozy wrodzonej, szeroko stosuje się obecnie metodę PCR w czasie rzeczywistym (RT-PCR). Ta metoda molekularna umożliwia wykrywanie niskich stężeń DNA *T. gondii* (16).

RT-PCR została z powodzeniem zastosowana do wykrywania materiału genetycznego pasożyta we krwi, płynie mózgowo-rdzeniowym oraz płynie owodniowym. Technika ta pozwala na wczesne rozpoznanie i może zmniejszyć konieczność wykonywania bardziej inwazyjnych procedur prenatalnych.

Metody diagnostyki prenatalnej obejmują:

1. Ultrasonografię, pozwalającą na identyfikację wad płodu wskazujących na zarażenie wrodzone
2. Amniopunkcję, umożliwiającą wykrycie DNA *T. gondii* w płynie owodniowym
3. Kordocentezę, pozwalającą na oznaczenie przeciwciał IgM oraz obecności DNA *T. gondii* we krwi płodowej

U noworodków ultrasonografia czaszki przez ciemiączko przednie pozwala ocenić nieprawidłowości wewnątrzczaszkowe wynikające z zarażenia wrodzonego. Dodatkowo noworodki z grup wysokiego ryzyka wymagają specjalistycznych konsultacji okulistycznych, neurologicznych i laryngologicznych, ze szczególnym uwzględnieniem funkcji słuchu (10).

Badania i leczenie zarażenia *Toxoplasma gondii* w ciąży. Do chwili obecnej nie istnieje powszechnie przyjęty konsensus dotyczący rutynowego przesiewu zarażenia *T. gondii* u kobiet ciężarnych. W wielu krajach, w tym w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie, takie badania pozostają stosunkowo rzadkie. W krajach takich jak Francja czy Austria przesiew w kierunku zarażenia *T. gondii* jest obowiązkowy w pierwszym trymestrze ciąży. W Polsce badania przesiewowe są zalecane dla wszystkich kobiet ciężarnych, jednak ich wdrażanie może różnić się w zależności od lokalnych praktyk (17) (Tab. 2).

Table 2. Toxoplasmosis testing for pregnant women in Poland
Tabela 2. Badania w kierunku toksoplazmozy u kobiet w ciąży w Polsce

Trymestr	Badanie	Kto powinien być poddany badaniu?	Cel
Pierwszy trymestr (przed 10 tygodniem)	Serologia *Toxoplasma* IgG i IgM	Wszystkie kobiety w ciąży	Określenie wcześniejszego kontaktu z patogenem (IgG) oraz wykrycie niedawnej infekcji (IgM)
Drugi trymestr (21–26 tydzień)	Serologia *Toxoplasma* IgG i IgM (powtórzenie)	Tylko kobiety, które były IgG ujemne w pierwszym trymestrze	Identyfikacja niedawnej serokonwersji i rozpoczęcie dalszej diagnostyki
W przypadku podejrzenia zarażenia	Test awidności IgG *Toxoplasma*, PCR płynu owodniowego (po 18 tygodniu)	Kobiety z dodatnim IgM i niepewnym czasem zarażenia	Ocena czasu zarażenia oraz ryzyka transmisji wertykalnej

Kobiety, które w pierwszym trymestrze są IgG-dodatnie i IgM-ujemne, uznaje się za odporne i nie wymagają dalszych badań. Kobiety z wynikiem IgM-dodatnim lub IgG- i IgM-dodatnim wymagają dodatkowej diagnostyki (np. test awidności IgG, ultrasonografia lub PCR płynu owodniowego).

Najbardziej wiarygodnym wskaźnikiem zarażenia matki pozostaje serokonwersja – zmiana statusu przeciwciał IgG z ujemnego na dodatni w dwóch kolejnych badaniach krwi. Wczesne rozpoznanie aktywnej toksoplazmozy w ciąży jest kluczowe dla wdrożenia leczenia, oceny ryzyka dla płodu oraz dalszych badań diagnostycznych prenatalnych (8,18).

Leczenie zarażenia *T. gondii* w ciąży zależy od wieku ciążowego oraz potwierdzenia transmisji wrodzonej. Lek pierwszego wyboru stanowi spiramycyna, antybiotyk makrolidowy. Spiramycyna osiąga wysokie stężenia w łożysku, jednocześnie redukując obciążenie pasożytnicze i zmniejszając ryzyko transmisji płodowej nawet o 60%. Lek nie przenika przez barierę łożyskową, ale zwiększa aktywność fagocytarną komórek odpornościowych oraz wzmacnia czynniki ochronne organizmu, w szczególności IL-6.

W przypadkach wykrycia serokonwersji u kobiety ciężarnej lub wysokiego prawdopodobieństwa zarażenia płodu, spiramycyna podawana jest w dawce 6-9 milionów IU/dobę, podzielonej na 2-3 dawki. Cykl leczenia trwa 3 tygodnie, po czym stosuje się 2-tygodniową przerwę, kontynuując terapię aż do porodu lub potwierdzenia ostatecznej diagnozy.

Jeżeli zarażenie wrodzone zostanie potwierdzone (badania serologiczne, molekularne lub obrazowe), leczenie należy zmodyfikować, ponieważ spiramycyna jest nieskuteczna przy zarażeniu płodu. W takich przypadkach rozpoczyna się terapię skojarzoną z pirymetaminą, sulfadiazyną i kwasem folinowym po 14. tygodniu ciąży. Schemat ten jest obecnie uznawany za „złoty standard" w leczeniu toksoplazmozy wrodzonej (19).

Dodatkowo wykazano, że połączenie spiramycyny z kotrimoksazolem przenika przez łożysko i eliminuje pasożyty w tkankach płodu. Terapia skojarzona wydaje się skuteczniejsza niż monoterapia spiramycyną.

Leczenie toksoplazmozy wrodzonej u noworodków i niemowląt. W przypadku zarażenia wrodzonego u noworodków i niemowląt (zarówno objawowych, jak i bezobjawowych) zaleca się przedłużone leczenie po urodzeniu. Takie postępowanie jest szczególnie korzystne, gdyż znacznie zmniejsza ryzyko późnych powikłań neurologicznych i okulistycznych w okresie dzieciństwa i dojrzewania (16,20).

Standardowa terapia obejmuje pirymetaminę, sulfadiazynę i kwas folinowy. Pirymetamina i sulfadiazyna działają synergistycznie, hamując replikację pasożyta i zapobiegając przemianie tachyzoitów w lekooporne cysty tkankowe. Kwas folinowy jest niezbędny do zapobiegania toksyczności szpiku kostnego związanej z pirymetaminą (16).

Schemat dawkowania w zależności od wieku:

1. Noworodki i niemowlęta <3 miesięcy: pirymetamina 1 mg/kg/dobę (u bardzo małych noworodków można co drugi dzień), sulfadiazyna 50–100 mg/kg/dobę (maks. 750 mg), dawki podzielone, kwas folinowy równocześnie, kontrola morfologii początkowo co tydzień
2. Niemowlęta 3–9 miesięcy: pirymetamina 1 mg/kg/dobę, sulfadiazyna 50–100 mg/kg/dobę (maks. 1000 mg), dawki podzielone 2–4 razy/dobę, kwas folinowy jak wyżej
3. Niemowlęta/dzieci 10 miesięcy–2 lata: pirymetamina 1 mg/kg/dobę, sulfadiazyna 150 mg/kg/dobę (maks. 1500 mg), dawki podzielone, kwas folinowy, kontrola morfologii co 2–4 tygodnie

4. Dzieci 3–6 lat: pirymetamina 2 mg/kg/dobę jako dawka początkowa, następnie 1 mg/kg/dobę, sulfadiazyna 150 mg/kg/dobę (maks. 2000 mg) podzielona na dawki, kwas folinowy, kontrola morfologii co 2–4 tygodnie (16,21,22).

Czas trwania leczenia toksoplazmozy wrodzonej ustala się indywidualnie, w zależności od ciężkości zarażenia i reakcji klinicznej. Terapia powinna trwać co najmniej rok, gdyż krótsze schematy wiążą się z wyższym ryzykiem nawrotu oraz choroby oczu.

Podejście wielodyscyplinarne jest kluczowe i obejmuje rehabilitację, opiekę okulistyczną, chirurgiczną i neurologiczną. Niezbędne są także okresowe oceny pediatryczne, ze szczególnym uwzględnieniem rozwoju psychoruchowego dziecka (16,20).

ZAKAŻENIE *TREPONEMA PALLIDUM*

Kolejnym klinicznie istotnym patogenem z grupy TORCH jest *Treponema pallidum*, czynnik etiologiczny kiły. Pomimo, że wprowadzenie penicyliny oraz rutynowe badania prenatalne zmniejszyły częstość występowania choroby, kiła wrodzona pozostaje problemem globalnym ze względu na jej niedawne odradzanie się w wielu regionach, w tym w Europie Wschodniej i Ameryce Północnej.

Kiła wrodzona – wczesne i późne objawy. Kiła wrodzona jest konsekwencją zakażenia matki, które może wystąpić przed poczęciem lub w trakcie ciąży. Prowadzi to do powstania kiły wrodzonej w formie wczesnej lub późnej u potomstwa. Ryzyko zakażenia płodu *T. pallidum* zależy od poziomu bakteriemii u kobiety ciężarnej oraz wieku ciążowego w momencie infekcji. Transmisja jest najwyższa w przypadku wczesnej kiły matki (postać pierwotna i wtórna oraz świeża/wczesna utajona infekcja) – większość współczesnych przeglądów podaje ryzyko na poziomie 50-70% dla nieleczonych wczesnych zakażeń. Ryzyko transmisji zmniejsza się w późniejszych stadiach zakażenia matki: wczesna kiła utajona wiąże się z umiarkowanym ryzykiem transmisji (około 40%), natomiast późna kiła utajona daje ryzyko znacznie niskie (zwykle <10%). Nieleczona kiła matki wiąże się także ze znacząco zwiększonym ryzykiem niekorzystnych wyników ciąży, takich jak: martwe urodzenie, zgon noworodka, wcześniactwo oraz kliniczna kiła wrodzona (23,24).

Kiła wrodzona występuje w trzech formach czasowych: wczesnej (objawy w ciągu pierwszych 2 lat życia), późnej (po 2. roku życia) oraz w postaci resztkowych stygmatów. Wczesne objawy mogą obejmować: wodnisty wyciek z nosa („snuffles”), zmiany skórno-śluzówkowe (np. pęcherze, kłykciny płaskie), hepatosplenomegalię, osteochondritis oraz nieprawidłowości hematologiczne.

Późna kiła wrodzona odnosi się do nieleczonej infekcji wrodzonej, która ujawnia się po ukończeniu 2. roku życia. W większości przypadków charakteryzuje się triadą Hutchinsona, obejmującą: głuchotę odbiorczą, zapalenie rogówki śródmiąższowe oraz szeroko rozstawione górne siekacze centralne. Infekcja może również obejmować ośrodkowy układ nerwowy, prowadząc do opóźnienia rozwoju psychoruchowego, wodogłowia, napadów drgawkowych oraz porażeń nerwów czaszkowych. Typowe cechy kliniczne kiły wrodzonej obejmują deformację nosa siodełkowatego oraz przednie wygięcie kości piszczelowej (23,25).

Diagnostyka serologiczna zakażenia *Treponema pallidum*. Rozpoznanie zakażenia *T. pallidum* opiera się przede wszystkim na wykryciu krętków u płodu lub noworodka. Tradycyjne metody obejmują identyfikację *T. pallidum* przy użyciu mikroskopii ciemnego pola. Jednak najczęściej stosowane są nie-treponemalne testy serologiczne, takie jak RPR i VDRL, które pozwalają wykryć obecność swoistych przeciwciał IgM i IgG wobec *T. pallidum*. Testy te pełnią rolę badań przesiewowych w kierunku kiły oraz umożliwiają oznaczenie mian przeciwciał, odzwierciedlających aktywność choroby.

W celu potwierdzenia dodatnich wyników testów nie-treponemalnych stosuje się testy treponemalne, takie jak FTA-ABS czy TPHA, które charakteryzują się wysoką wartością predykcyjną w diagnostyce kiły (26).

Zgodnie z obecnymi zaleceniami europejskimi i światowymi, diagnostyka podejrzanej kiły wrodzonej powinna obejmować zarówno testy nie-treponemalne, jak i treponemalne. Testy nie-treponemalne (np. VDRL lub RPR) pozostają badaniami pierwszego wyboru w przesiewie, natomiast diagnostyka potwierdzająca powinna obejmować swoiste testy treponemalne (np. TPPA/TPHA lub testy immunoenzymatyczne). U noworodków zaleca się również ocenę miana przeciwciał w surowicy oraz, jeśli to możliwe, wykonanie testu PCR w kierunku *T. pallidum* na materiale pobranym ze zmian skórnych lub innych odpowiednich próbek (25,27).

Leczenie zakażenia *Treponema pallidum*. Leczenie zakażenia *T. pallidum* w ciąży jest kluczowe i wysoce skuteczne. Lekiem z wyboru pozostaje penicylina benzatynowa G, która znacząco redukuje ryzyko kiły wrodzonej oraz powikłań związanych z chorobą. Kluczowe znaczenie ma czas rozpoczęcia terapii – najlepiej przed trzecim trymestrem. Konieczne jest regularne monitorowanie serologiczne za pomocą testów nie-treponemalnych (np. VDRL lub RPR) w celu oceny skuteczności leczenia (28).

Leczenie pierwszego wyboru u kobiet ciężarnych obejmuje:

1. Penicylina benzatynowa G: pojedyncza dawka domięśniowa 2,4 miliona jednostek w przypadku kiły pierwotnej, wtórnej lub wczesnej utajonej; w kile utajonej późnej lub o

nieznanym czasie trwania – 2,4 miliona jednostek domięśniowo raz w tygodniu przez trzy tygodnie

2. W przypadku zaburzeń krzepnięcia, w tym stosowania leków przeciwzakrzepowych: doksycyklina 100 mg doustnie dwa razy dziennie przez 14 dni, lub ceftriakson w dawce 1,0–2,0 g/dobę, podawany domięśniowo (IM) lub dożylnie (IV) przez 14 dni
3. W przypadku alergii na penicylinę: zalecane jest odczulanie a następnie podanie penicyliny
4. Monitorowanie serologiczne: testy nie-treponemalne (RPR/VDRL) należy wykonywać co miesiąc aż do porodu, aby ocenić skuteczność leczenia i określić potrzebę ponownego leczenia (czterokrotny wzrost mian przeciwciał lub brak spadku czterokrotnego w ciągu trzech miesięcy).

Pojedyncze podanie penicyliny benzatynowej G u kobiet ciężarnych zmniejsza ryzyko zakażenia wrodzonego u płodu o około 98% (29).

Aktualne zalecenia dotyczące leczenia kiły wrodzonej u noworodków i niemowląt w Polsce. Postępowanie w przypadku wrodzonego zakażenia *T. pallidum* w Polsce opiera się na krajowych zaleceniach Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego oraz wytycznych europejskich opracowanych przez International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI) i European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). Zalecenia te są zgodne z międzynarodowymi standardami proponowanymi przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) oraz Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Decyzje terapeutyczne zależą od stanu klinicznego noworodka lub niemowlęcia, historii leczenia matki w czasie ciąży oraz wyników dostępnych badań diagnostycznych (27,30-32).

Noworodki i niemowlęta z potwierdzoną lub prawdopodobną kiłą wrodzoną (objawowe lub noworodki wysokiego ryzyka): krystaliczna penicylina G (benzylopenicyliny): dawka 150 000 IU/kg masy ciała, podanie dożylne (IV), w sześciu dawkach co 4 godziny, czas trwania 10–14 dni. Alternatywnie: penicylina prokainowa, dawka 50 000 IU/kg masy ciała, podanie domięśniowe (IM), raz dziennie, czas trwania 10 dni.

Noworodki urodzone przez matki nieodpowiednio leczone lub z nieznaną historią leczenia (bezobjawowe):

1. Zaleca się pełny 10–14-dniowy cykl leczenia IV krystaliczną penicyliną lub IM penicyliną prokainową, jak opisano powyżej
2. Jeśli nie można zapewnić odpowiedniej kontroli po leczeniu, wskazane jest leczenie profilaktyczne.

Noworodki urodzone przez matki odpowiednio leczone w czasie ciąży (z udokumentowaną odpowiedzią serologiczną), z prawidłowym badaniem fizykalnym i nieodczynową serologią noworodka (RPR/VDRL):

1. Pojedyncza dawka penicyliny benzatynowej G, dawka 50 000 IU/kg masy ciała, podanie domięśniowe (IM), raz (30,33).

Monitorowanie diagnostyczne i obserwacja:

1. Serologiczne badania kontrolne (RPR/VDRL) w 3., 6. i 12. miesiącu życia w celu potwierdzenia spadku mian przeciwciał i osiągnięcia seronegatywności
2. Niemowlęta z utrzymującymi się lub rosnącymi mianami wymagają ponownej oceny i rozważenia ponownego leczenia
3. Niezbędna jest opieka wielodyscyplinarna, obejmująca konsultacje neurologiczne, dermatologiczne, audiologiczne i okulistyczne
4. Badania neuroobrazowe oraz analiza płynu mózgowo-rdzeniowego zalecane są w wybranych przypadkach, zwłaszcza przy podejrzeniu zajęcia OUN.

Ważne uwagi:

1. Leczenie w warunkach szpitalnych jest wymagane we wszystkich przypadkach potwierdzonej lub podejrzanej kiły wrodzonej
2. Jedynie penicylina jest skuteczna w leczeniu; ceftriakson i inne antybiotyki są nieskuteczne
3. W przypadku alergii na penicylinę konieczne jest odczulanie przed leczeniem (28,30).

ZAKAŻENIE WIRUSEM CYTOMEGALII (CMV)

Wirus cytomegalii (CMV), należący do rodziny *Herpesviridae*, jest najczęstszą wrodzoną infekcją wirusową na świecie. Po pierwotnym zakażeniu CMV ustanawia dożywotnią latencję, utrzymując się głównie w monocytach i granulocytach. Chociaż zakażenie często przebiega bezobjawowo, wrodzona infekcja CMV może prowadzić do ciężkiej chorobowości noworodków, w szczególności do niedosłuchu czuciowo-nerwowego, niepełnosprawności intelektualnej oraz mózgowego porażenia dziecięcego (34,35).

Epidemiologia. Wrodzone zakażenie CMV dotyczy około 0,5-2% żywych urodzeń na całym świecie. Ryzyko transmisji wertykalnej jest najwyższe w przypadku pierwotnego zakażenia matki i wynosi od 20-30% w pierwszym trymestrze do ponad 70% w trzecim trymestrze ciąży. Jednak zakażenia nabyte we wczesnym okresie ciąży wiążą się ze znacznie większym ryzykiem ciężkich następstw u płodu, w tym strukturalnych nieprawidłowości mózgu (36).

Drogi transmisji i diagnostyka serologiczna. CMV przenosi się poprzez bezpośredni kontakt z zakażonymi płynami ustrojowymi, takimi jak ślina, mocz, krew, mleko matki oraz wydzieliny narządów płciowych, a także drogą kontaktów seksualnych. Zakażenie CMV u ciężarnej można sklasyfikować na trzy typy:

1. Zakażenie pierwotne – występujące u kobiety wcześniej seronegatywnej (IgG–, IgM–), u której w czasie ciąży dochodzi do serokonwersji
2. Reaktywacja utajonego zakażenia CMV
3. Reinfekcja nowym szczepem CMV u kobiety, która miała wcześniejszy kontakt z wirusem.

Dwa ostatnie typy określane są łącznie jako zakażenia niepierwotne.

Obecnie nie zaleca się rutynowych badań przesiewowych w kierunku CMV u kobiet w ciąży, ponieważ większość zakażeń przebiega bezobjawowo, a dostępne testy serologiczne mają ograniczoną wartość predykcyjną w ocenie ryzyka transmisji zakażenia na płód. Badania przesiewowe mogą być rozważane jedynie u kobiet z podwyższonym ryzykiem zakażenia (np. pracownic żłobków i przedszkoli lub osób mających częsty kontakt z małymi dziećmi), jednak nie są zalecane w populacji ogólnej ciężarnych (35,36).

Wskazania do diagnostyki CMV i powtarzania badań w czasie ciąży. Diagnostyka CMV w ciąży jest zazwyczaj zarezerwowana dla kobiet z podwyższonym ryzykiem zakażenia. Początkowe badania serologiczne (IgG i IgM) wykonuje się zwykle w pierwszym trymestrze ciąży.

1. Kobiety seronegatywne (IgG–, IgM–): zaleca się powtarzanie badań co 4 tygodnie do 14.–16. tygodnia ciąży w celu wykrycia serokonwersji świadczącej o zakażeniu pierwotnym
2. Kobiety z niejednoznacznym wynikiem IgG: powinny być traktowane jako seronegatywne i poddane ponownemu badaniu w celu wykluczenia zakażenia pierwotnego
3. Kobiety z nowo wykrytym dodatnim IgM: wskazana jest dalsza diagnostyka, w tym oznaczenie CMV metodą PCR we krwi matki, w celu potwierdzenia aktywnego zakażenia pierwotnego. W przypadku dodatniego IgM przy jednoczesnym dodatnim IgG należy wykonać badanie awidności IgG. Niska awidność sugeruje zakażenie w ciągu ostatnich 3 miesięcy, natomiast awidność pośrednia wymaga powtórzenia badania po 2–3 tygodniach w celu oceny zmian awidności przeciwciał
4. Badania po 16. tygodniu ciąży: rutynowe powtarzanie badań serologicznych nie jest zalecane, chyba że w badaniu ultrasonograficznym stwierdzi się cechy sugerujące

zakażenie CMV płodu, takie jak zwapnienia śródczaszkowe, wentrykulomegalia lub wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu.

Takie ukierunkowane postępowanie diagnostyczne jest zalecane ze względu na bezobjawowy przebieg większości zakażeń CMV u matek oraz ograniczoną wartość predykcyjną badań serologicznych w ocenie ryzyka transmisji zakażenia na płód w populacji ogólnej (36,37).

Patogeneza i objawy kliniczne. CMV jest wirusem DNA o podwójnej nici, należącym do rodziny *Herpesviridae*, który po pierwotnym zakażeniu ustanawia dożywotnią latencję. Wirus wykazuje wysokie powinowactwo do tkanek nerwowych i naczyniowych, prowadząc do stanu zapalnego, dysfunkcji śródbłonka oraz destrukcji tkanek w wielu narządach. Nasilenie objawów klinicznych u zakażonych noworodków zależy od momentu zakażenia matki w trakcie ciąży. Zakażenia w pierwszym trymestrze wiążą się z najwyższym ryzykiem ciężkich następstw, w tym małogłowia, hepatosplenomegalii, zwapnień śródczaszkowych, wentrykulomegalii, zapalenia naczyniówki i siatkówki oraz ciężkich zaburzeń neurorozwojowych. Zakażenia nabyte w późnym okresie ciąży mogą manifestować się izolowanym niedosłuchem lub pozostawać bezobjawowe w chwili urodzenia, jednak prowadzić do powikłań o opóźnionym początku, takich jak postępująca utrata słuchu lub zaburzenia funkcji poznawczych (34,38).

Postępy w diagnostyce. Wczesna i dokładna diagnostyka wrodzonego zakażenia CMV ma kluczowe znaczenie dla wdrożenia terminowego leczenia. Jednakże, biorąc pod uwagę, że choroba płodu ma zazwyczaj charakter postępujący, a pierwsze objawy mogą być wykrywane w badaniach obrazowych, ultrasonografia oraz rezonans magnetyczny odgrywają istotną rolę diagnostyczną. Wczesne nieprawidłowości wykrywane w badaniu ultrasonograficznym obejmują nieprawidłową objętość płynu owodniowego, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu (FGR), wodobrzusze, wysięk opłucnowy, obrzęk skóry, placentomegalię, hiperechogeniczne jelita, splenomegalię oraz zwapnienia wątroby. Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym pojawiają się później, po kilku tygodniach, i obejmują wentrykulomegalię, małogłowie, torbiele skroniowe oraz izolowane zwapnienia mózgowe. Spośród tych objawów jedynie małogłowie wiąże się z niekorzystnym rokowaniem w 95% przypadków. Należy podkreślić, że nieprawidłowości OUN obserwowane w badaniach USG i MRI nie są swoiste dla zakażenia CMV, lecz stanowią ogólny wskaźnik zakażenia wewnątrzmacicznego (34,35).

Strategie leczenia. Leczenie przeciwwirusowe wykazało obiecujące wyniki w poprawie długoterminowych rokowań u objawowych noworodków z wrodzonym zakażeniem CMV. Gancyklowir oraz jego doustny prolek – walgancyklowir – stanowią podstawowe opcje

terapeutyczne, zmniejszając replikację wirusa oraz przede wszystkim ograniczając nasilenie niedosłuchu. Walacyklowir w dawce 8 g/dobę jest obecnie najczęściej stosowanym, najlepiej przebadanym i najbardziej obiecującym lekiem w zapobieganiu wrodzonemu zakażeniu CMV oraz transmisji wertykalnej; zaleca się jego jak najwcześniejsze wdrożenie i kontynuację do uzyskania wyniku badania CMV PCR z płynu owodniowego. Noworodki z objawami ze strony ośrodkowego układu nerwowego lub izolowanym niedosłuchem czuciowo-nerwowym powinny być leczone walgancyklowirem przez okres 6 miesięcy, najlepiej rozpoczynając terapię przed ukończeniem 1. miesiąca życia (lub, w razie konieczności, między 1. a 3. miesiącem), z dalszą obserwacją co najmniej do 6. roku życia w celu zapewnienia specjalistycznej opieki. Gancyklowir wykazał skuteczność w zapobieganiu długoterminowym następstwom u objawowych noworodków, którzy nie mogą przyjmować leków drogą enteralną lub w przypadkach bardzo ciężkiego przebiegu choroby (35,36).

Profilaktyka i rozwój szczepionek. Zapobieganie wrodzonemu zakażeniu CMV pozostaje istotnym priorytetem zdrowia publicznego. Profilaktyka pierwotna, obejmująca interwencje higieniczne, regularne mycie rąk oraz unikanie bezpośredniego kontaktu ze śliną i moczem małych dzieci, może znacząco zmniejszyć ryzyko zakażenia u kobiet w ciąży. Bierna immunizacja z zastosowaniem swoistej immunoglobuliny anty-CMV była badana jako potencjalna strategia profilaktyczna u ciąż wysokiego ryzyka, jednak dotychczasowe wyniki pozostają niejednoznaczne. Opracowanie skutecznej szczepionki przeciwko CMV stanowi jeden z głównych celów prowadzonych badań, a jej powodzenie mogłoby istotnie zmniejszyć częstość wrodzonych zakażeń CMV oraz związaną z nimi chorobowość. Profilaktyka wtórna obejmująca stosowanie walacyklowiru w dawce 8 g/dobę, rozpoczętego wcześnie i kontynuowanego do czasu wykonania amniopunkcji, wykazała istotne zmniejszenie ryzyka transmisji wertykalnej (34,36,38).

Podsumowanie. W ostatnich latach dokonano istotnego postępu w zrozumieniu wrodzonego zakażenia CMV, obejmującego epidemiologię, diagnostykę, leczenie i profilaktykę. Udoskonalenie metod diagnostycznych umożliwiło wcześniejsze rozpoznanie choroby, a leczenie przeciwwirusowe przyczyniło się do poprawy wyników klinicznych u objawowych noworodków. Nadal jednak istnieją poważne wyzwania, w tym wdrożenie programów badań przesiewowych na szeroką skalę oraz opracowanie skutecznej szczepionki. Trwające badania nad nowymi strategiami terapeutycznymi i profilaktycznymi dają nadzieję na zmniejszenie globalnego obciążenia wrodzonym zakażeniem CMV. Dalsze działania w zakresie zdrowia publicznego oraz badania kliniczne są niezbędne do poprawy wyników zdrowotnych matek i noworodków (36).

ZAKAŻENIE WIRUSEM ZIKA

Wirus Zika (ZIKV) jest neurotropowym flawiwirusem przenoszonym głównie przez komary z rodzaju *Aedes*. Jego pojawienie się jako istotnego teratogenu podczas epidemii w latach 2015–2016 zwróciło uwagę na ciężkie zagrożenia dla płodu wynikające z zakażenia matki, szczególnie w pierwszym trymestrze ciąży (39,40).

Patofizjologia. Wirus Zika atakuje komórki progenitorowe układu nerwowego, prowadząc do apoptozy, zaburzeń neurogenezy oraz zaniku kory mózgowej. Wrodzony zespół Zika (*Congenital Zika Syndrome*, CZS) obejmuje spektrum nieprawidłowości, takich jak małogłowie, zwapnienia śródczaszkowe, hipoplazja kory mózgowej, wady narządu wzroku oraz artrogrypoza (40,41).

Wirus Zika jest przenoszony przede wszystkim przez zakażone komary z rodzaju *Aedes* (*Stegomyia*), głównie *Aedes aegypti*, występujące w regionach tropikalnych i subtropikalnych. Komary *Aedes* najczęściej kąsają w ciągu dnia. Przenoszą one również wirusy dengi, chikungunyi oraz miejskiej żółtej febry. ZIKV może być przekazywany z matki na płód w czasie ciąży, a także drogą kontaktów seksualnych, poprzez transfuzję krwi i preparatów krwiopochodnych oraz prawdopodobnie podczas transplantacji narządów (42,43).

Zakażenie wirusem Zika w czasie ciąży wiąże się z ciężkimi powikłaniami płodowymi, przede wszystkim z rozwojem wrodzonego zespołu Zika (CZS). CZS obejmuje szereg wad wrodzonych, w tym małogłowie, nieprawidłowości budowy mózgu, deficyty neurologiczne, zaburzenia widzenia, niedosłuch oraz przykurcze stawowe. Ryzyko wystąpienia tych anomalii jest szczególnie wysokie w przypadku zakażenia we wczesnym okresie ciąży i wynosi odpowiednio: 8% w pierwszym trymestrze, 6% w drugim oraz 3,8% w trzecim trymestrze ciąży (44).

Wady wrodzone związane z zakażeniem wirusem Zika mogą wystąpić niezależnie od tego, czy ciężarna miała objawy kliniczne zakażenia w trakcie ciąży. Około 1 na 20 kobiet (5,3%) z objawowym zakażeniem ZIKV w ciąży urodziło dziecko z wadami wrodzonymi związanymi z wirusem Zika, w porównaniu do około 1 na 25 kobiet (4,2%) zakażonych ZIKV bezobjawowo w czasie ciąży (39,40).

Diagnostyka i obrazowanie. Kobiety w ciąży z potencjalnym narażeniem na zakażenie ZIKV powinny zostać objęte ustrukturyzowaną diagnostyką obejmującą:

1. Badania serologiczne – wykrywanie swoistych przeciwciał IgM i IgG przeciwko ZIKV
2. RT-PCR – potwierdzenie aktywnego zakażenia poprzez wykrycie RNA wirusa we krwi, moczu lub płynie owodniowym

3. Badanie ultrasonograficzne – wykonywane co 3–4 tygodnie, kluczowe dla oceny mózgu płodu i wykrywania małogłowia, zwapnień śródczaszkowych oraz innych nieprawidłowości
4. Rezonans magnetyczny (MRI) – stosowany wyłącznie w celu wyjaśnienia specyficznych wątpliwości wynikających z badania USG
5. Amniopunkcja – wykonywana wyłącznie po 15. tygodniu ciąży, u kobiet z potwierdzonym zakażeniem, w celu oceny zajęcia płodu (43).

Postępowanie. Obecnie nie istnieją zatwierdzone terapie przeciwwirusowe skierowane przeciwko zakażeniu wirusem Zika. Postępowanie ma charakter objawowy i koncentruje się na monitorowaniu stanu matki i płodu oraz działaniach profilaktycznych. Najskuteczniejszą strategią pozostaje profilaktyka pierwotna, obejmująca kontrolę wektorów oraz zapobieganie transmisji drogą płciową (44,45).

Zapobieganie zakażeniu wirusem Zika w czasie ciąży oraz w okresie przedkoncepcyjnym. Zakażenie wirusem Zika stanowi istotne zagrożenie dla kobiet w ciąży ze względu na możliwość transmisji wertykalnej, która może prowadzić do ciężkich wad wrodzonych, takich jak małogłowie oraz inne zaburzenia neurorozwojowe. Zalecane działania profilaktyczne obejmują:

1. Unikanie podróży do obszarów endemicznych – kobiety ciężarne lub planujące ciążę powinny unikać podróży do regionów z aktywną transmisją wirusa Zika, w szczególności do części Ameryki Łacińskiej, Karaibów, Afryki oraz Azji Południowo-Wschodniej
2. Stosowanie środków ochrony przed ukłuciami komarów – w obszarach ryzyka zaleca się używanie repelentów, noszenie odzieży z długimi rękawami i nogawkami oraz korzystanie z moskitier w celu ograniczenia ekspozycji na ukłucia komarów
3. Bezpieczne praktyki seksualne – ponieważ wirus Zika może być przenoszony drogą płciową, zaleca się stosowanie prezerwatyw lub abstynencję seksualną u partnerów powracających z obszarów endemicznych, zwłaszcza w okresie planowania ciąży.

Zalecane okresy odczekania przed podjęciem próby poczęcia po potencjalnej ekspozycji na ZIKV:

1. Kobiety narażone na zakażenie wirusem Zika powinny odczekać co najmniej 8 tygodni od wystąpienia objawów lub od ostatniej możliwej ekspozycji (w przypadku zakażenia bezobjawowego) przed podjęciem próby zajścia w ciążę.

2. Mężczyźni narażeni na zakażenie wirusem Zika powinni odczekać co najmniej 6 miesięcy od wystąpienia objawów lub od ostatniej możliwej ekspozycji przed odbyciem stosunku płciowego bez zabezpieczenia z partnerką planującą ciążę.

Powyższe zalecenia są zgodne z wytycznymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (42,43,45).

ZAKAŻENIE WIRUSEM RÓŻYCZKI

Wirus różyczki, należący do rodziny *Togaviridae*, zazwyczaj powoduje łagodną, samoograniczającą się chorobę u dzieci i młodych dorosłych. Jednak zakażenie matki w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, może prowadzić do poronienia, urodzenia martwego płodu lub rozwoju zespołu różyczki wrodzonej (congenital rubella syndrome, CRS), charakteryzującego się ciężkimi wadami płodu (46,47).

Epidemiologia. Różyczka jest wywoływana przez jednoniciowego wirusa RNA należącego do rodzaju *Rubivirus*. Wirus zawiera białko E1, za pośrednictwem którego wnika do komórki drogą endocytozy zależnej od receptora, a następnie replikuje się w nosogardle oraz węzłach chłonnych. Po tym etapie dochodzi do rozsiewu wirusa w organizmie. Okres inkubacji wynosi 14–21 dni. Wirus jest wrażliwy na temperatury powyżej 56°C, promieniowanie ultrafioletowe oraz skrajne wartości pH (<6,8 lub >8,1) (48,49).

Częstość występowania zespołu różyczki wrodzonej przed wprowadzeniem szczepień w 1969 roku wynosiła 0,8–4,0 na 1 000 żywych urodzeń w okresach epidemicznych oraz 0,1–0,2 na 1 000 żywych urodzeń w okresach endemicznych. Różyczka w populacji dziecięcej dotyczy obu płci w podobnym stopniu, bez istotnej przewagi zachorowań u którejkolwiek z nich. Natomiast w populacji dorosłych kobiety są bardziej podatne na zakażenie. W krajach, w których różyczka występuje endemicznie, szacowana zapadalność wynosi 1,30/100 000 populacji. Po wprowadzeniu szczepień zaobserwowano wzrost zachorowań wśród starszych nastolatków i młodych dorosłych. Do czynników ryzyka zwiększających zapadalność należą: brak lub niepełne szczepienie, podróże do regionów o wysokiej częstości występowania wirusa oraz niedobory odporności. Znaczna część przypadków CRS na świecie występuje w krajach rozwijających się, które nie uwzględniają szczepienia przeciw różyczce w narodowych programach szczepień. W ostatnich latach liczba krajów włączających szczepienie przeciw różyczce do obowiązkowych programów szczepień wzrosła z 84 (43%) do 132 (68%) (48-50).

Patogeneza i objawy kliniczne. Człowiek jest jedynym rezerwuarem wirusa różyczki. Wirus przenosi się drogą kropelkową. W zespole różyczki wrodzonej zakażenie płodu następuje w fazie wiremii u matki, poprzez łożysko. W przypadku zakażenia przed 10. tygodniem ciąży

wady płodu występują w 90% przypadków. Im później dochodzi do zakażenia w czasie ciąży, tym mniejsze jest ryzyko wystąpienia wad wrodzonych. Patogeneza zespołu różyczki wrodzonej ma charakter wieloczynnikowy, a mechanizmy uszkodzenia płodu przez wirusa pozostają nadal nie w pełni poznane. Na podstawie badań stwierdzono, że zanim u matki dojdzie do wytworzenia odpowiedzi immunologicznej, wirus rozprzestrzenia się drogą krwi i dociera do różnych tkanek, w tym do łożyska, powodując ich uszkodzenie. Proces ten zachodzi poprzez dwa mechanizmy: bezpośredni efekt cytopatyczny oraz indukowane przez wirusa hamowanie podziałów komórkowych. Wydaje się, że uszkodzenie naczyń prowadzące do ich niewydolności odgrywa kluczową rolę w patogenezie tego zespołu. Innym skutkiem zakażenia wirusem różyczki jest powstawanie ognisk martwicy w nabłonku kosmków łożyskowych oraz w komórkach śródbłonka naczyń włosowatych. Prowadzi to do ich złuszczania do światła naczyń, co wskazuje, że wirus jest transportowany do krążenia płodowego w postaci zakażonych komórek śródbłonka. Skutkiem tego jest zakażenie i uszkodzenie narządów płodu, wynikające z ich niedokrwienia. Zwykle narządy te są hipoplastyczne. Innym mechanizmem patogenetycznym jest zahamowanie rozwoju komórek prekursorowych. Wirus różyczki może pozostawać w stanie utajenia w narządach, takich jak soczewka oka, co umożliwia jego ponowną replikację. Wirusa można również izolować z płynu mózgowo-rdzeniowego, moczu lub nosogardła niemowląt urodzonych z CRS. Dodatnie wyniki wymazów mogą utrzymywać się do 1. roku życia u dotkniętych chorobą niemowląt (51,52).

Zakażenie wirusem różyczki charakteryzuje się uogólnioną, plamisto-grudkową wysypką, która stopniowo obejmuje całe ciało. Występowanie gorączki i limfadenopatii poprzedzających pojawienie się wysypki umożliwia różnicowanie choroby. U dorosłych zwykle nie obserwuje się objawów prodromalnych, natomiast u dzieci i młodzieży mogą one występować. Wiremia jest wykrywalna przez około tydzień przed pojawieniem się wysypki. Ustępowanie wysypki wskazuje na rozwój humoralnej odpowiedzi immunologicznej. W przypadku zakażenia kobiety ciężarnej następstwa dla płodu zależą od momentu zakażenia matki. Należy jednak podkreślić, że nie istnieje bezpieczny okres ciąży, a zakażenie płodu może wystąpić na każdym jej etapie. W 90% przypadków dzieci urodzonych z CRS ekspozycja na wirusa różyczki miała miejsce w pierwszych 10 tygodniach ciąży, co wiąże się ze 100% ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych. Do 17. tygodnia ciąży ryzyko zakażenia wynosi 60%, a ryzyko wad wrodzonych – 50%. Od 18. tygodnia ciąży ryzyko zakażenia spada do 25%, a ryzyko wad wrodzonych zmniejsza się praktycznie do zera. Po pierwszym trymestrze częstość i ciężkość wad wrodzonych ulegają znacznemu zmniejszeniu, co związane jest z coraz lepszą ochroną płodu przez rozwijające się mechanizmy odpowiedzi immunologicznej humoralnej i

komórkowej. Istotne znaczenie ma również bierne przenikanie przeciwciał matczynych. Dodatkowo, kluczowe etapy organogenezy są w dużej mierze zakończone (53).

Zespół różyczki wrodzonej (CRS) objawia się zespołem symptomów wynikających z zaburzeń organogenezy. Klasyczna triada Gregga obejmuje niedosłuch odbiorczy, wrodzoną zaćmę oraz wady serca, takie jak przetrwały przewód tętniczy. Inne objawy mogą obejmować małogłowie, hepatosplenomegalię, zahamowanie wzrastania oraz zaburzenia neurologiczne (54).

1. Niedosłuch odbiorczy – upośledzenie słuchu spowodowane uszkodzeniem ucha wewnętrznego lub nerwu słuchowego
2. Wrodzona zaćma – zmętnienie soczewki obecne od urodzenia, często prowadzące do zaburzeń widzenia
3. Wady serca – najczęściej przetrwały przewód tętniczy oraz zwężenie tętnicy płucnej.

Triada ta jest uważana za patognomoniczną dla CRS i odzwierciedla jednoczesne zaburzenie rozwoju narządów podczas embriogenezy spowodowane zakażeniem wirusem różyczki in utero. Inne objawy CRS obejmują: wrodzone wady serca (45%), małogłowie (27%), zaćmę (25%), niską masę urodzeniową (23%), hepatosplenomegalię (19%), plamicę (17%), upośledzenie umysłowe (13%), zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenie mózgu (10%). Objawy te wskazują, że różyczka jest chorobą przewlekłą, prowadzącą do trwałego uszkodzenia istotnych narządów. Spośród wad serca najczęściej występuje przetrwały przewód tętniczy, a następnie zwężenie tętnicy płucnej. Równie często obserwuje się ubytki przegrody. Należy zaznaczyć, że mogą występować także inne wady, takie jak zwężenie zastawki aortalnej, tetralogia Fallota, koarktacja aorty, atrezja zastawki trójdzielnej czy zwężenia naczyń układowych. Wśród objawów ocznych najczęstsze są zaćma jądrowa, małoocze oraz barwnikowe zwyrodnienie siatkówki. Zaćma często ma charakter jednostronny. Jeśli chodzi o zaburzenia słuchu, które wysuwają się na pierwszy plan spośród wszystkich wymienionych wad, najczęściej rozpoznaje się głuchotę odbiorczą. Uważa się, że wirus przedostaje się do ucha wewnętrznego przez prążek naczyniowy w obrębie ślimaka. Badania płodów i noworodków wykazały uszkodzenie nabłonka właśnie w tej okolicy. Uszkodzenie mózgu obserwuje się wyłącznie w przypadku zakażeń we wczesnym okresie ciąży. Zazwyczaj prowadzi ono do łagodnego lub ciężkiego upośledzenia umysłowego ze spastyczną diplegią. Klasycznym objawem CRS jest wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu, spowodowane zmniejszonym lub spowolnionym podziałem zakażonych komórek (55).

Postępy w diagnostyce. Rozpoznanie różyczki jest trudne ze względu na fakt, że objawy mogą być nieswoiste, bardzo łagodne lub całkowicie bezobjawowe. Diagnostyka opiera

się głównie na obrazie klinicznym, potwierdzanym badaniami laboratoryjnymi. Podstawowe metody obejmują: oznaczanie przeciwciał przeciwko wirusowi różyczki (badania serologiczne), bezpośrednią izolację wirusa oraz reakcję PCR. Materiałem do badań u noworodków z podejrzeniem CRS mogą być próbki płynu mózgowo-rdzeniowego, moczu, krwi oraz wymazy z nosogardła. Hodowle wirusowe mają istotne ograniczenia i są bardzo czasochłonne, dlatego nie są rutynowo wykorzystywane w diagnostyce zakażenia, jednak stanowią cenne narzędzie epidemiologiczne. Zdecydowanie najczęściej stosowanym badaniem w diagnostyce zakażenia poporodowego jest wykrywanie swoistych przeciwciał IgM metodą immunoenzymatyczną. W przypadku narażenia kobiety ciężarnej na zakażenie wirusem różyczki należy jak najszybciej pobrać próbkę krwi w celu oznaczenia poziomu swoistych przeciwciał IgG. Wynik dodatni może świadczyć o przebytym w przeszłości kontakcie z wirusem, co wiąże się z ochroną matki i płodu. Natomiast wynik ujemny wymaga oznaczenia poziomu swoistych przeciwciał IgM w ciągu 3 tygodni, aby wykluczyć pierwotne zakażenie wirusem. Należy również pamiętać, że wyniki fałszywie dodatnie mogą zależeć od zastosowanej metody wykrywania immunoglobulin, ale mogą być także związane z zakażeniem parwowirusem, mononukleozą zakaźną lub obecnością czynnika reumatoidalnego.

Podczas opieki prenatalnej nad kobietą ciężarną badania serologiczne w kierunku różyczki powinny być wykonywane już podczas pierwszej wizyty w celu oceny ryzyka zakażenia i poinformowania pacjentki. Wrodzone zakażenie wirusem różyczki może być rozpoznane prenatalnie poprzez wykrycie swoistych przeciwciał IgM w krwi płodu lub poprzez identyfikację RNA wirusa w płynie owodniowym, krwi płodu lub materiale z biopsji kosmówki. Umożliwia to zastosowanie reakcji RT-PCR. Należy jednak pamiętać, że kordocenteza powinna być wykonywana po 22. tygodniu ciąży. Przeprowadzenie tego badania wcześniej może prowadzić do wyników fałszywie ujemnych z powodu niedojrzałości układu immunologicznego płodu oraz immunosupresji wywołanej przez wirusa. Innymi, choć nieswoistymi, przesłankami mogą być: niedokrwistość, trombocytopenia, podwyższony poziom gamma-glutamylotransferazy lub interferonu we krwi płodu. Utrzymywanie się lub wzrost miana swoistych przeciwciał IgG przeciwko różyczce u niemowlęcia między 6. a 12. miesiącem życia potwierdza wrodzone zakażenie wirusem różyczki (56).

Zakażenie wirusem różyczki należy w pierwszej kolejności różnicować z innymi chorobami przebiegającymi z wysypką, takimi jak odra, zakażenia herpeswirusowe, mononukleoza zakaźna, zakażenie cytomegalowirusem, parwowirus B19 i inne. Nie należy również pomijać pozostałych chorób z grupy TORCH, ponieważ wiele z nich daje podobny obraz kliniczny (49).

Strategie leczenia. Obecnie nie istnieje swoiste leczenie wrodzonych zakażeń wirusem różyczki. W przypadku wystąpienia objawów stosuje się leczenie objawowe, dostosowane do obrazu klinicznego. Pacjenci z CRS wymagają stałej opieki specjalistycznej nie tylko w okresie noworodkowym, ale przez całe życie, zwłaszcza w kontekście monitorowania występowania objawów opóźnionych. W piśmiennictwie pojawiają się doniesienia o stosowaniu interferonu oraz amantadyny w pojedynczych przypadkach CRS, jednak ich skuteczność pozostaje niejednoznaczna i z tego powodu jest kwestionowana. W niektórych krajach, jeśli zakażenie zostanie rozpoznane przed 18. tygodniem ciąży, ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia ciężkich wad wrodzonych, lekarz prowadzący wspólnie z pacjentką mogą podjąć decyzję o zakończeniu ciąży (57).

Profilaktyka różyczki opiera się przede wszystkim na szczepieniach ochronnych, a wirus różyczki uznawany jest za możliwy do eradykacji. Szczepienie zapewnia odporność niemal na całe życie. Szczepionka zawiera żywe, atenuowane wirusy i najczęściej podawana jest w skojarzeniu ze szczepionką przeciwko odrze i śwince (szczepionka trójskładnikowa – MMR). Dzieci matek zaszczepionych przeciwko różyczce otrzymują biernie przekazane przeciwciała, które zapewniają ochronę przez 6-9 miesięcy po urodzeniu. Kobiety w ciąży nie powinny być szczepione, a kobiety zaszczepione powinny unikać zajścia w ciążę przez co najmniej miesiąc po szczepieniu, aby zapobiec zakażeniu płodu, które jest możliwe nawet w przypadku osłabionej postaci wirusa. Ponadto noworodki z CRS mogą wydalać wirusa z moczem i innymi wydzielinami nawet do 1. roku życia. Osoby z najbliższego otoczenia noworodka powinny być odporne na zakażenie wirusem różyczki. W niektórych przypadkach stosuje się izolację kontaktową (58).

ZAKAŻENIE WIRUSEM HSV

Wirus opryszczki pospolitej (*Herpes simplex* virus, HSV) typu 1 i 2, należący do rodziny Herpesviridae, może powodować ciężkie zakażenia noworodków. Do transmisji HSV dochodzi najczęściej okołoporodowo podczas porodu drogami natury, zwłaszcza w przypadku pierwotnego zakażenia matki w późnym okresie ciąży. Zakażenie wrodzone, choć rzadkie, może prowadzić do znacznej chorobowości i śmiertelności (59,60).

Epidemiologia, patogeneza i obraz kliniczny. HSV jest dużym, otoczkowym wirusem DNA o podwójnej nici. Należy do rodziny Herpesviridae i najczęściej występuje w dwóch typach: HSV-1 oraz HSV-2. Wirusy te przenoszą się przez błony śluzowe, ślinę lub przez uszkodzoną skórę. Aby doszło do zakażenia, wirus musi związać się z receptorami na błonie komórkowej, po czym dochodzi do fuzji otoczki wirusa z błoną komórkową. Następnie wirus

transportowany jest do jądra komórkowego, gdzie uwalnia swoje DNA. HSV jest wirusem neurotropowym, co oznacza, że w przebiegu zakażenia pierwotnego lokalizuje się w zwojach czuciowych korzeni grzbietowych, gdzie pozostaje w stanie latencji i okresowo ulega reaktywacji, np. w stanach obniżonej odporności. Zakażenia HSV-1 tradycyjnie wiązane są głównie z okolicą twarzy i skórą powyżej pasa, natomiast HSV-2 najczęściej obejmuje narządy płciowe i skórę poniżej pasa. Należy jednak podkreślić, że oba typy wirusa mogą występować w obu lokalizacjach, a zarówno HSV-1, jak i HSV-2 mogą powodować opryszczkę noworodków (61).

Zgodnie z danymi epidemiologicznymi częstość wrodzonego zakażenia HSV wynosi od 1 na 3 000 do 1 na 20 000 żywych urodzeń. Najczęściej do zakażenia noworodka dochodzi podczas porodu, w wyniku kontaktu z zakażonymi wydzielinami dróg rodnych matki. Możliwe jest również zakażenie wstępujące przez kanał rodny, a także w następstwie pęknięcia lub uszkodzenia błon płodowych. Ryzyko zakażenia dziecka u matki, która nabyła pierwotne zakażenie narządów płciowych krótko przed porodem (około 6 tygodni), wynosi 25-60%. Tak wysokie ryzyko wynika z obecności dużych ilości wirusa w wydzielinie pochwowej i szyjkowej oraz z faktu, że organizm matki nie zdążył jeszcze wytworzyć wystarczającej ilości przeciwciał, które mogłyby zostać biernie przekazane przez łożysko i chronić płód. Jeśli natomiast u matki doszło do reaktywacji zakażenia HSV w pierwszej połowie ciąży lub wcześniej, ryzyko zakażenia płodu wynosi <2%. Do czynników zwiększających ryzyko transmisji zakażenia z matki na płód należą: status serologiczny matki, sposób porodu (poród drogami natury vs. cięcie cesarskie), przedłużony okres pęknięcia błon płodowych oraz zastosowanie elektrod skórnych u płodu (62).

Wpływ HSV na płód może prowadzić do różnorodnych objawów klinicznych. Dotychczas nie ustalono jednoznacznego mechanizmu, w jaki sposób HSV zakaża płód. Patomechanizm zakażenia może być związany z procesem zapalnym, w wyniku którego dochodzi do uszkodzenia syncytiotrofoblastu, co umożliwia wirusowi przedostanie się do krążenia płodowego. Jak wiadomo, po przebyciu zakażenia pierwotnego wirus pozostaje w zwojach czuciowych. Badania sugerują możliwość transneuronalnej migracji HSV do endometrium, co mogłoby prowadzić do transmisji wirusa do macicy w czasie ciąży. Innym mechanizmem jest ekspresja wszystkich mediatorów wnikania wirusa w trofoblaście pozakosmówkowym (EVT), co czyni go podatnym na zakażenie. Zakażenie komórek śródbłonka w mikrokrążeniu matczynym również może prowadzić do transmisji wirusa. Trudności diagnostyczne wynikają dodatkowo z faktu, że większość kobiet jest bezobjawowa lub prezentuje nieswoiste objawy, co sprzyja opóźnionemu rozpoznaniu i zwiększa

chorobowość oraz śmiertelność. W badaniu makroskopowym łożysko często wygląda prawidłowo, a obraz histopatologiczny jest zazwyczaj nieswoisty dla zakażenia HSV (63).

Zakażenie noworodków wirusem HSV klasyfikuje się na trzy zespoły: (1) Choroba skóry, oczu i jamy ustnej (SEM, Skin, Eye, Mouth), (2) Choroba ośrodkowego układu nerwowego (CNS) z lub bez zajęcia SEM, (3) zakażenie uogólnione obejmujące wiele narządów (disseminated disease). Najwyższe ryzyko śmiertelności występuje w zakażeniu uogólnionym, zwłaszcza przy braku szybkiej terapii przeciwwirusowej (64).

1. Dzieci z zespołem SEM. Ten typ zakażenia cechuje niska śmiertelność, ale znaczna chorobowość. Nieleczona postać SEM predysponuje do rozwoju zakażenia uogólnionego lub zapalenia mózgu.
2. Encefalopatia z zajęciem skóry i/lub oczu oraz jamy ustnej. W tej grupie następstwa neurologiczne są bardzo wysokie.
3. Zakażenie uogólnione HSV. Dotyczy niemal wszystkich narządów i ryzyko śmierci sięga 80% bez leczenia.

Badania wykazały, że w zakażeniu uogólnionym zwykle dochodzi do niewydolności wątroby i nadnerczy, a stan kliniczny może objawiać się wstrząsem z rozsianym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym. Inne objawy obejmują niewydolność oddechową, sepsę wirusową, żółtaczkę oraz pęcherzykową wysypkę, która jest uznawana za patognomoniczną dla tego typu zakażenia (choć u około 20% noworodków objaw ten nie występuje). Śmiertelność nieleczonych pacjentów osiąga 80%, a rokowanie dla niemowląt z postacią uogólnioną i zajęciem CNS jest niepomyślne (64).

Postępy w diagnostyce. Rozpoznanie zakażenia HSV opiera się głównie na obrazie klinicznym, czyli charakterystycznych zmianach na skórze i błonach śluzowych. Hodowla komórkowa: HSV dobrze namnaża się w hodowlach, co czyni je dobrą metodą diagnostyczną w przypadku podejrzenia wrodzonego zakażenia. Materiałem może być wymaz ze zmian skórnych. Wynik dodatni można potwierdzić przeciwciałami fluorescencyjnymi, testami immunoenzymatycznymi (EIA) lub przez typowanie wirusa w hodowli. Jeśli hodowla pozostaje ujemna po 5 dniach, wynik uznaje się za jednoznacznie negatywny. Wynik dodatni utrzymujący się 12-24 godziny po porodzie wskazuje na aktywne namnażanie wirusa, co pozwala stwierdzić zakażenie, a nie tylko ekspozycję noworodka. Badanie okulistyczne i MRI mózgu: wszystkie noworodki z podejrzeniem HSV powinny być zbadane przez okulistę oraz poddane rezonansowi magnetycznemu, który jest najdokładniejszą metodą wykrywania zmian mózgowych. PCR: Pozwala wykryć DNA wirusa w płynie mózgowo-rdzeniowym, stosowane do potwierdzenia zakażenia CNS u noworodków, starszych dzieci i dorosłych w przypadkach

encefalopatii HSV. Metoda ta umożliwia także wykrycie wirusa w materiałach pobranych ze zmian skórnych. Należy pamiętać, że PCR z PMR (płynu mózgowo-rdzeniowego) bywa ujemny, szczególnie przy wczesnym pobraniu materiału. W przypadku powtarzającego się wyniku ujemnego i obecności objawów sugerujących HSE wykonuje się badania histopatologiczne i hodowlę wirusa z biopsji mózgu. Hodowle z PMR zwykle są nieprzydatne w diagnostyce, gdyż często dają wynik negatywny. Interpretacja PCR u kobiet w ciąży: Wynik dodatni PCR w ciąży oznacza aktywne zakażenie, wiąże się z ryzykiem transmisji wertykalnej do płodu i pozwala wykryć DNA wirusa nawet w bardzo niskich stężeniach. Inne metody: wykrywanie przeciwciał (metody laboratoryjne i serologiczne) stanowi uzupełnienie diagnostyki (61,65).

W diagnostyce różnicowej zakażenia HSV należy uwzględnić wiele innych chorób, ponieważ obraz kliniczny infekcji tym wirusem jest bardzo szeroki. Przy obserwacji zmian skórnych należy brać pod uwagę m.in. erythema toxicum neonatorum (ETN), które objawia się plamami, rumieniem i grudkami przekształcającymi się w pęcherzyki; obraz ten może występować od urodzenia lub pojawić się do 24-48 godzin po porodzie. Innym schorzeniem skóry są wrodzone pęcherze ssania (congenital sucking blisters) – niezanikające, owalne, grube pęcherze z płynem, lokalizujące się jednostronnie lub obustronnie. Należy także wykluczyć inne choroby skóry, takie jak przejściowa pęcherzykowa melanosis niemowlęca, trądzik niemowlęcy, acropustuloza niemowlęca. W przypadku objawów ocznych należy wykluczyć zapalenie spojówek wirusowe lub bakteryjne wywołane przez adenowirusy, enterowirusy, Chlamydia lub Neisseria. Zmiany w OUN należy różnicować z bakteryjnym lub wirusowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (inne wirusy niż HSV, np. enterowirusy). Przed postawieniem ostatecznej diagnozy niewydolności narządowej spowodowanej HSV należy także wykluczyć sepsę bakteryjną lub polekowe zapalenie wątroby. Ważne jest również uwzględnienie innych chorób wywoływanych przez patogeny TORCH w zakażeniach noworodków (66).

Sposoby leczenia. W leczeniu ciężarnych kluczowe znaczenie ma czas zakażenia oraz to, czy było to zakażenie pierwotne czy nawrotowe. Przy zakażeniu pierwotnym w I i II trymestrze zaleca się od 32. tygodnia ciąży wykonanie hodowli wirusa z wydzielin genitalnych lub testu NAAT. Gdy w kolejnych dwóch badaniach wynik jest ujemny, nie obserwuje się zmian w okolicy narządów płciowych, a serokonwersja nastąpiła do porodu – lekarz może dopuścić poród naturalny, gdyż ryzyko transmisji wirusa na dziecko jest niskie, a noworodek chroniony przez przeciwciała matki. W przypadku pierwotnego zakażenia w III trymestrze większość wytycznych zaleca cięcie cesarskie ze względu na brak pełnej serokonwersji i ryzyko transmisji

okołoporodowej; jeśli cięcie nie jest możliwe, stosuje się acyklowir dożylnie u matki i noworodka. Kobiety z nawrotem zakażenia mają przeciwciała IgG przechodzące przez łożysko, a w przypadku braku objawów ryzyko zakażenia płodu wynosi 0,02-0,05%. Badania wykazały, że stosowanie leków przeciwwirusowych od 36. tygodnia ciąży zmniejsza ryzyko reaktywacji wirusa i ogranicza liczbę cięć cesarskich; zaleca się acyklowir doustnie 400 mg 3×/dobę lub 200 mg 4×/dobę, a alternatywnie walacyklowir 200 mg 2×/dobę. Leki te można stosować wcześniej w przypadku ciężkich objawów matki lub ciąży zagrożonej przedwczesnym porodem. W sytuacji braku widocznych zmian, ale dodatnich wyników hodowli – wykonuje się cięcie cesarskie, natomiast przy ujemnych hodowlach dopuszczalny jest poród naturalny. W przypadku pęknięcia błon płodowych w zakażeniu HSV – cięcie cesarskie jest obowiązkowe (62,64).

W leczeniu wrodzonego zakażenia HSV u noworodków standardem jest podawanie acyklowiru każdemu noworodkowi z potwierdzonym zakażeniem, niezależnie od objawów. Zalecana dawka dzienna wynosi 60 mg/kg podzielona na 3 dawki (maksymalnie 20 mg jednorazowo). Czas leczenia zależy od obrazu klinicznego – w postaci SEM przez 14 dni, przy zajęciu OUN lub uogólnionej – 21 dni dożylnie. Po leczeniu choroby CNS należy wykonać PCR PMR w celu potwierdzenia braku DNA HSV; w rzadkich przypadkach wynik PCR pozostaje dodatni po 21 dniach – wtedy leczenie kontynuuje się o tydzień dłużej, a badanie powtarza. Jeśli wynik nadal dodatni – konieczna jest konsultacja z specjalistą chorób zakaźnych. Stosuje się również terapię supresyjną doustną u dzieci po ostrym zakażeniu wrodzonym HSV przez 6 miesięcy, co poprawia wyniki neurodewelopmentalne; należy kontrolować poziom neutrofili co 2-4 tygodnie. Dłuższe stosowanie lub większe dawki nie poprawiają rozwoju neurologicznego. Walacyklowir nie jest stosowany w tej terapii u niemowląt z powodu braku badań długoterminowych. W przypadku zakażenia ocznych HSV stosuje się leczenie miejscowe: 1% trifluridyna, 0,1% jododeoksyurydyna lub 0,15% gancyklowir w połączeniu z terapią parenteralną (61).

Jedynym sposobem zapobiegania zakażeniu HSV jest minimalizacja ryzyka ekspozycji na wirusa. Kobiety w ciąży powinny być pytane o historię zakażeń partnera podczas pierwszej wizyty prenatalnej. Jeśli partner miał opryszczkę, należy zalecić ograniczenie kontaktów oralnych i seksualnych w przypadku nawrotu. Pacjentka powinna być również poinformowana o konieczności stosowania prezerwatyw w czasie ciąży w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia płodu, nawet jeśli nie występują aktywne zmiany skórne. Obecnie nie istnieją szczepionki przeciwko HSV (67).

ZAKAŻENIE PARWOWIRUSEM B19 (B19V)

Parwowirus B19 jest małym, nieosłonkowym wirusem DNA o pojedynczej nici, należącym do rodziny Parvoviridae. Jedynym znanym rezerwuarem wirusa jest człowiek. Wirus wykazuje tropizm do erytroidalnych komórek progenitorowych w szpiku kostnym poprzez receptor antygenu P, prowadząc do tymczasowego zahamowania erytropoezy (68).

Epidemiologia. Od 2023 roku obserwuje się wzrost aktywności parwowirusa B19, obejmujący szeroką grupę demograficzną, w tym kobiety w wieku rozrodczym. Parwowirus B19, odpowiedzialny za rumień zakaźny (tzw. piątą chorobę), zwykle wywołuje cykliczne epidemie co kilka lat. Jednak środki ograniczające transmisję wirusów w czasie pandemii (np. noszenie masek, zamknięcia szkół, dystans społeczny) prawdopodobnie zaburzyły normalny wzorzec transmisji, prowadząc do populacji z ograniczoną odpornością. Ten tzw. „dług immunologiczny" po pandemii mógł przyczynić się do zwiększonej podatności i transmisji wirusa obserwowanej w 2023 i 2024 roku. W placówkach ochrony zdrowia zgłaszano częstsze przypadki klasycznej wysypki „spoliczkowanej twarzy", bólu stawów u dorosłych, a w niektórych przypadkach powikłań, takich jak przejściowy kryzys aplastyczny u osób z chorobami hematologicznymi. Agencje zdrowia publicznego monitorują ten wzrost zachorowań, choć większość przypadków ma przebieg łagodny i samoograniczający się. Nie istnieje szczepionka przeciwko parwowirusowi B19, a leczenie pozostaje objawowe. Seroprewalencja wzrasta z wiekiem i w wieku dorosłym około 50-65% osób posiada odporność nabytą w wyniku wcześniejszego kontaktu z wirusem. Kobiety w ciąży bez wcześniejszego kontaktu pozostają narażone na zakażenie pierwotne w czasie epidemii, szczególnie w środowisku domowym i przedszkolnym (68).

Przebieg kliniczny w ciąży i objawy płodu. Chociaż parwowirus B19 nie jest teratogenny jak różyczka, CMV czy HSV, zakażenie matki we wczesnej ciąży może prowadzić do istotnych powikłań u płodu, w tym ciężkiej anemii, nieimmunologicznego obrzęku uogólnionego (NIHF) oraz obumarcia płodu (69). Największe ryzyko występuje przy zakażeniu między 9. a 20. tygodniem ciąży.

Zakażenie płodu parwowirusem B19 głównie dotyczy rozwijającego się układu krwiotwórczego, prowadząc do ciężkiej anemii, niewydolności serca wysokiego rzutu oraz nieimmunologicznego obrzęku uogólnionego (NIHF). Powikłania te mogą prowadzić do obumarcia płodu, szczególnie jeśli nie są odpowiednio leczone.

1. Utrata płodu występuje w do 10% zakażeń matki (69)

2. Obrzęk uogólniony rozwija się w 3-6% przypadków, często w ciągu 5 tygodni od zakażenia matki, w zależności od wieku ciążowego w chwili zakażenia, z najwyższym ryzykiem do 10% w I trymestrze.

Śmiertelność wśród płodów z NIHF wynosi do 30%, szczególnie gdy anemia nie zostaje szybko rozpoznana i leczona (69).

Rozpoznanie. Rutynowe badania przesiewowe w kierunku parwowirusa B19 nie są obecnie zalecane dla wszystkich kobiet w ciąży, ale wskazane są po udokumentowanej ekspozycji lub przy podejrzeniu klinicznym.

1. Serologia matki – IgM (zakażenie niedawne) i IgG (przebyte zakażenie lub serokonwersja)
2. Ocena płodu – seria badań ultrasonograficznych, w tym pomiar prędkości skurczowej w środkowej tętnicy mózgowej (MCA-PSV) w celu wykrycia oznak anemii płodu; gdy wartość wzrasta do 1,5 MoM, jest to silnie sugerujące anemię
3. W przypadku wykrycia obrzęku lub anemii, amniopunkcja i test PCR w kierunku DNA wirusa mogą potwierdzić zakażenie płodu
4. Kobiety powinny być poinformowane, że wcześniejsza odporność (IgG+) zapewnia ochronę, a osoby z wynikami IgG-/IgM- mogą skorzystać z powtórnego badania po 2–4 tygodniach, jeśli ekspozycja nadal trwa (68).

Postępowanie i profilaktyka. Obecnie nie istnieje szczepionka ani specyficzne leczenie przeciwwirusowe dla parwowirusa B19. Postępowanie opiera się na monitorowaniu, w tym badaniach ultrasonograficznych i Dopplera. W przypadku potwierdzonej anemii płodu, przetoczenie wewnątrzmaciczne (IUT) znacząco poprawia rokowanie. Strategie zapobiegawcze obejmują higienę rąk i minimalizowanie ekspozycji kobiet w ciąży podczas epidemii (69).

Podsumowanie. Jako zakażenie TORCH, parwowirus B19 stanowi istotne zagrożenie dla płodu, głównie poprzez anemię i obrzęk uogólniony we wczesnej i środkowej ciąży. Choć często przebiega bezobjawowo u matki, konsekwencje mogą być poważne bez odpowiedniego rozpoznania i interwencji. Świadomość, wczesne rozpoznanie i monitorowanie płodu są kluczowe dla poprawy wyników klinicznych (68-70).

Wszystkie infekcje zaliczane do grupy TORCH wymagają współpracy i zaangażowania wielu specjalistów, w tym położników-ginekologów, neonatologów, pediatrów, specjalistów chorób zakaźnych, neurologów, okulistów i innych. Profilaktyka, wczesne rozpoznanie i odpowiednie leczenie znacząco zmniejszają chorobowość i śmiertelność płodu.

PIŚMIENNICTWO

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 sierpnia 2018 r. z późn. zm. w sprawie standardu organizacyjnego opieki okołoporodowej. Available from: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230001324
2. European Centre for Disease Prevention and Control; WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2022 – 2021 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. doi:10.2900/818446.
3. Pawłowska M, Sobolewska-Pilarczyk M. Rekomendacje postępowania w profilaktyce wertykalnych zakażeń HBV i HCV. Przegl Epidemiol. 2016;70(1):119–20.
4. Breeze AC. Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 6th edn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007;92(2):F156. doi: 10.1136/adc.2006.102566.
5. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. Am J Reprod Immunol. 2010;63(6):425-33. doi:10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x
6. Ahmed M, Sood A, Gupta J. Toxoplasmosis in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020;255:44-50.doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.10.003.
7. Torgerson PR, Mastroiacovo P. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. Bull World Health Organ. 2013;91(7):501-508. doi:10.2471/BLT.12.111732
8. Rząd M, Kanecki K, Lewtak K, Goryński P, Tyszko P, Lewandowska-Andruszuk I, et al. Congenital toxoplasmosis among hospitalized infants in Poland in the years 2007-2021. Sci Rep. 2023;13(1):11060. doi:10.1038/s41598-023-38270-y
9. McAuley JB. Congenital Toxoplasmosis. J Pediatric Infect Dis Soc. 2014;3(Suppl 1):S30-S35. doi:10.1093/jpids/piu077
10. Garozzo MT, Garozzo R, Betta P, Cilauro S, Saporito A, D'Amico P, et al. Congenital toxoplasmosis: an observational retrospective study in the Eastern Sicily. Front Pediatr. 2025;13:1597001. doi:10.3389/fped.2025.1597001
11. Cerisola A, Francia M, Gesuele JP. Congenital toxoplasmosis. Semin Pediatr Neurol. 2025;54:101203. doi:10.1016/j.spen.2025.101203
12. Beltrán-Flores S, Flores-Arriaga J, Lema-Correa M. Toxoplasmosis congénita [Congenital toxoplasmosis]. Bol Med Hosp Infant Mex. 2014;71(6):373-376. doi:10.1016/j.bmhimx.2015.01.003

13. Fortin O, Mulkey SB. Neurodevelopmental outcomes in congenital and perinatal infections. Curr Opin Infect Dis. 2023 Oct 1;36(5):405-413. doi: 10.1097/QCO.0000000000000946.
14. Pomares C, Montoya JG. Laboratory Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis. J Clin Microbiol. 2016;54(10):2448-2454. doi:10.1128/JCM.00487-16
15. Lappalainen M, Hedman K. Serodiagnosis of toxoplasmosis. The impact of measurement of IgG avidity. Ann Ist Super Sanita. 2004;40(1):81-88.
16. Bollani L, Auriti C, Achille C, Garofoli F, De Rose DU, Meroni V, et al. Congenital Toxoplasmosis: The State of the Art. Front Pediatr. 2022;10:894573. doi:10.3389/fped.2022.894573
17. Bieńkowski C, Aniszewska M, Kowalczyk M, Popielska J, Zawadka K, Ołdakowska A, et al. Analysis of Preventable Risk Factors for Toxoplasma gondii Infection in Pregnant Women: Case-Control Study. J Clin Med. 2022;11(4):1105. doi:10.3390/jcm11041105
18. Schneider MO, Faschingbauer F, Kagan KO, Gross U, Enders M, Kehl S. Toxoplasma gondii Infection in Pregnancy - Recommendations of the Working Group on Obstetrics and Prenatal Medicine (AGG - Section on Maternal Disorders). Geburtshilfe Frauenheilkd. 2023;83(12):1431-1445. doi:10.1055/a-2111-7394
19. Milewska-Bobula B, Lipka B, Gołąb E, Dębski R, Marczyńska M, Paul M, et al. Proponowane postępowanie w zarażeniu Toxoplasma gondii u ciężarnych i ich dzieci. Przegl Epidemiol. 2015;69(2):403–410.
20. McLeod R, Boyer K, Karrison T, Kasha K, Swisher C, Roizen N, et al. Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: the National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study. Clin Infect Dis. 2006;42(10):1383-1394. doi:10.1086/501360
21. Maldonado YA, Read JS. Committee on Infectious Diseases. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. Pediatrics. 2017;139(2):e20163860. doi:10.1542/peds.2016-3860
22. Schmidt DR, Hogh B, Andersen O, Hansen SH, Dalhoff K, Petersen E. Treatment of infants with congenital toxoplasmosis: tolerability and plasma concentrations of sulfadiazine and pyrimethamine. Eur J Pediatr. 2006;165(1):19-25. doi:10.1007/s00431-005-1665-4
23. Sankaran D, Partridge E, Lakshminrusimha S. Congenital Syphilis-An Illustrative Review. Children (Basel). 2023;10(8):1310. doi:10.3390/children10081310

24. Stafford IA, Workowski KA, Bachmann LH. Syphilis Complicating Pregnancy and Congenital Syphilis. N Engl J Med. 2024 Jan 18;390(3):242-253. doi: 10.1056/NEJMra2202762.
25. Salomè S, Cambriglia MD, Montesano G, Capasso L, Raimondi F. Congenital Syphilis: A Re-Emerging but Preventable Infection. Pathogens. 2024;13(6):481. doi:10.3390/pathogens13060481
26. Satyaputra F, Hendry S, Braddick M, Sivabalan P, Norton R. The Laboratory Diagnosis of Syphilis. J Clin Microbiol. 2021;59(10):e0010021. doi:10.1128/JCM.00100-21
27. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potočnik M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35(3):574-588. doi:10.1111/jdv.16946
28. Centers for Disease Control and Prevention. Syphilis during pregnancy – STI treatment guidelines. Atlanta (GA): CDC; 2023 [cited 2025 Oct 3]. Available from: https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/syphilis-pregnancy.htm
29. Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, Mayfield J, Wendel GD Jr. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. Obstet Gynecol. 1999;93(1):5-8. doi:10.1016/s0029-7844(98)00338-x
30. WHO Guidelines for the Treatment of Treponema pallidum (Syphilis). Geneva: World Health Organization; 2016. 4, Recommendations for treatment of syphilis Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK384905/?ut
31. Wojas-Pelc A, Pastuszczak M, Serwin AB, Rudnicka I, Majewski S, Czajkowski R, et al. Syphilis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 2: Neurosyphilis, syphilis in pregnancy and congenital syphilis. Dermatol Rev. 2018;105(6):582-592. doi:10.5114/dr.2018.79170
32. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021;70(4):1-187. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1
33. Peeling RW, Mabey D, Chen XS, Garcia PJ. Syphilis. Lancet. 2023;402(10398):336-346. doi:10.1016/S0140-6736(22)02348-0
34. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. Lancet Infect Dis. 2017;17(6):e177-e188. doi:10.1016/S1473-3099(17)30143-3

35. Pontes KFM, Nardozza LMM, Peixoto AB, Werner H, Tonni G, Granese R, et al. Cytomegalovirus and Pregnancy: A Narrative Review. J Clin Med. 2024;13(2):640. doi:10.3390/jcm13020640
36. Leruez-Ville M, Chatzakis C, Lilleri D, Blazquez-Gamero D, Alarcon A, Bourgon N, et al. Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECCI). Lancet Reg Health Eur. 2024;40:100892. doi:10.1016/j.lanepe.2024.100892
37. Demmler-Harrison GJ, Miller JA; Houston Congenital Cytomegalovirus Longitudinal Study Group. Maternal cytomegalovirus immune status and hearing loss outcomes in congenital cytomegalovirus-infected offspring. PLoS One. 2020;15(10):e0240172. doi:10.1371/journal.pone.0240172
38. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. N Engl J Med. 2015;372(10):933-943. doi:10.1056/NEJMoa1404599
39. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects--Reviewing the Evidence for Causality. N Engl J Med. 2016;374(20):1981-1987. doi:10.1056/NEJMsr1604338
40. Miner JJ, Diamond MS. Zika Virus Pathogenesis and Tissue Tropism. Cell Host Microbe. 2017;21(2):134-142. doi:10.1016/j.chom.2017.01.004
41. Díaz C, Aragón N, Lopez-Medina E, Arango MC, Dávalos D, Contreras-Rengifo A. Craniofacial and dental features in children aged 3-5 years with congenital Zika syndrome. Clin Oral Investig. 2023;27(9):5181-5188. doi:10.1007/s00784-023-05137-5
42. WHO. Zika virus. Geneva: World Health Organization; [cited 2025 Oct 3]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus
43. CDC.Clinical considerations for pregnant women with possible Zika virus infections. . Atlanta (GA): CDC; [cited 2025 Oct 3]. Available from: https://www.cdc.gov/zika/hcp/clinical-pregnant/index.html
44. Shapiro-Mendoza CK, Rice ME, Galang RR, Fulton AC, VanMaldeghem K, Prado MV, et al. Pregnancy Outcomes After Maternal Zika Virus Infection During Pregnancy - U.S. Territories, January 1, 2016-April 25, 2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2017;66(23):615-621. doi:10.15585/mmwr.mm6623e1
45. CDC. Zika prevention. Atlanta (GA): CDC; [cited 2025 Oct 3]. Available from: https://www.cdc.gov/zika/prevention/index.html

46. Plotkin SA. Rubella eradication. Vaccine. 2001;19(25-26):3311-3319. doi:10.1016/s0264-410x(01)00073-1
47. Best JM. Rubella. Semin Fetal Neonatal Med. 2007;12(3):182-192. doi:10.1016/j.siny.2007.01.017
48. Banatvala JE, Brown DW. Rubella. Lancet. 2004;363(9415):1127-1137. doi:10.1016/S0140-6736(04)15897-2
49. Camejo Leonor M, Afzal M, Mendez MD. Rubella. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559040/
50. Riley LE, Hirsch MS, Lockwood CJ. Rubella in pregnancy. UpToDate. 2025. Available from: https://www.uptodate.com/contents/rubella-in-pregnancy
51. Lambert N, Strebel P, Orenstein W, Icenogle J, Poland GA. Rubella. Lancet. 2015;385(9984):2297-2307. doi:10.1016/S0140-6736(14)60539-0
52. Reef SE, Strebel P, Dabbagh A, Gacic-Dobo M, Cochi S. Progress toward control of rubella and prevention of congenital rubella syndrome--worldwide, 2009. J Infect Dis. 2011;204 Suppl 1:S24-S27. doi:10.1093/infdis/jir155
53. Winter AK, Moss WJ. Rubella. Lancet. 2022;399(10332):1336-1346. doi:10.1016/S0140-6736(21)02691-X
54. Cooper LZ. The history and medical consequences of rubella. Rev Infect Dis. 1985;7 (Suppl 1):S2-S10. doi:10.1093/clinids/7.supplement_1.s2
55. Reef SE, Plotkin SA. Rubella and Congenital Rubella Syndrome. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, editors. Vaccines. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2018
56. Leung AKC, Hon KL, Leong KF. Rubella (German measles) revisited. Hong Kong Med J. 2019;25(2):134-141. doi:10.12809/hkmj187785
57. de St Maurice Anabelle, MSD Manuals. Congenital rubella. MSD Manual Professional Edition. Available from: https://www.msdmanuals.com/professional/pediatrics/infections-in-neonates/congenital-rubella
58. Terracciano E, Amadori F, Pettinicchio V, Zaratti L, Franco E. Strategies for elimination of rubella in pregnancy and of congenital rubella syndrome in high and upper-middle income countries. J Prev Med Hyg. 2020;61(1):E98-E108. doi:10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.1.1310

59. Kimberlin DW, Baley J; Committee on infectious diseases; Committee on fetus and newborn. Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital herpes lesions. Pediatrics. 2013;131(2):e635-e646. doi:10.1542/peds.2012-3216
60. Melvin AJ, Mohan KM, Vora SB, Selke S, Sullivan E, Wald A. Neonatal Herpes Simplex Virus Infection: Epidemiology and Outcomes in the Modern Era. J Pediatric Infect Dis Soc. 2022;11(3):94-101. doi:10.1093/jpids/piab105
61. Fernandes ND, Arya K, Syed HA, Ward R. Congenital Herpes Simplex. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507897/
62. James SH, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infection: epidemiology and treatment. Clin Perinatol. 2015;42(1):47-viii. doi:10.1016/j.clp.2014.10.005
63. Deftereou TE, Trypidi A, Alexiadi CA, Theotokis P, Manthou ME, Meditskou S, et al. Congenital Herpes Simplex Virus: A Histopathological View of the Placenta. Cureus. 2022;14(9):e29101. doi:10.7759/cureus.29101
64. Straface G, Selmin A, Zanardo V, De Santis M, Ercoli A, Scambia G. Herpes simplex virus infection in pregnancy. Infect Dis Obstet Gynecol. 2012;2012:385697. doi:10.1155/2012/385697
65. Kimberlin DW. Herpes simplex virus infections of the newborn. Semin Perinatol. 2007;31(1):19-25. doi:10.1053/j.semperi.2007.01.003
66. Pinninti SG, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infections. Semin Perinatol. 2018;42(3):168-175. doi:10.1053/j.semperi.2018.02.004
67. Al Beloushi M, Saleh H, Ahmed B, Konje JC. Congenital and Perinatal Viral Infections: Consequences for the Mother and Fetus. Viruses. 2024;16(11):1698. doi:10.3390/v16111698
68. Dittmer FP, Guimarães CM, Peixoto AB, Pontes KFM, Bonasoni MP, Tonni G, et al. Parvovirus B19 Infection and Pregnancy: Review of the Current Knowledge. J Pers Med. 2024;14(2):139. doi:10.3390/jpm14020139
69. Betta P, Leonardi R, Mattia C, Saporito A, Gentile S, Trovato L, et al. Congenital Parvovirus B19 During the 2024 European Resurgence: A Prospective Single-Centre Cohort Study. Pathogens. 2025;14(8):798. doi:10.3390/pathogens14080798
70. Prasad S, Khalil A, Yinon Y, Regev N, Brawura-Biskupski-Samaha R, Massoud M, et al. Is parvovirus B19 infection upsurge in 2023-2024 associated with adverse pregnancy outcome? Ultrasound Obstet Gynecol. 2025;66(3):307-313. doi:10.1002/uog.29301

Received: 28.05.2025
Accepted for publication: 29.12.2025
Otrzymano: 28.05.2025 r.
Zaakceptowano do druku: 29.12.2025 r.

Address for correspondence:
Adres do korespondencji:
Wioletta Edyta Pawlak-Zalewska
Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok
email: viola103@o2.pl