



MGR INŻ. KATARZYNA BUSKA, SPECJALISTA DS. SZKOLEŃ  
I INFORMACJI NAUKOWEJ

DR N. FARM. INŻ. PATRYK MATUSZEK, KIEROWNIK DZIAŁU SZKOLEŃ  
I INFORMACJI NAUKOWEJ, PRODUCT MANAGER DS. BORELIOZY  
EUROIMMUN POLSKA

## Diagnostyka infekcji z grupy TORCH

**W**ady wrodzone, uszkodzenia wielonarządowe u dziecka czy utrata ciąży – to tylko niektóre z konsekwencji zakażeń z grupy TORCH w trakcie ciąży. Patogeny z grupy TORCH (*Toxoplasma gondii*, *Rubella virus*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus* i inne) są najczęstszym powodem tzw. zakażeń wrodzonych. U pacjentek w ciąży powyższe infekcje powodują skąpe objawy kliniczne lub ich brak. Z tego względu diagnostyka oparta o identyfikację przeciwciał specyficznych wobec wymienionych patogenów jest jednym z najlepszych narzędzi umożliwiających wykrycie aktywnego zakażenia niebezpiecznego dla płodu.

Początkowo akronim TORCH był wspólnym określeniem dla grupy chorób zakaźnych wywoływanych przez: *Toxoplasma gondii*, *Rubella virus*, *Cytomegalovirus* i *Herpes simplex virus*. Są to najczęstsze **infekcje wywołujące wady wrodzone w okresie płodowym** (1). Z biegiem czasu stało się jasne, że ten prosty skrót nie oddaje różnorodności czynników zakaźnych, które mogą powodować zakażenia niebezpieczne dla płodu. Obecnie w skrócie TORCH pod literą „O” kryje się określenie „Other” (Inne) obejmujące m.in.: kiłę, odrę, ospę (półpasiec), parwowirusa B19, VZV, WZW C czy HIV.

### Transmisja zakażenia

Na wystąpienie i manifestację infekcji wrodzonych ma wpływ wiele niezależnych czynników. Jednym z kluczowych jest tzw. **status immunologiczny** (przyszłej) **matki**. Istotny jest również moment transmisji zakażenia – zaawansowanie ciąży bądź infekcja w trakcie porodu.

**Wewnątrzmaciczne zakażenia**, czyli zakażenia nabyte w życiu płodowym, są klasyfikowane jako infekcje wrodzone. Czynniki zakaźne mogą wpływać na rozwój płodu poprzez ingerencję w dostęp płodu do substancji odżywczych oraz na wymianę gazową, co w efekcie może prowadzić do poronienia lub wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu. Infekcje *in utero* na wczesnych etapach ciąży wpływają negatywnie na organogenezę (tych narządów, do których dany patogen wykazuje tropizm).

Do zakażenia może dojść również w trakcie porodu lub w okresie poporodowym. Do **zakażeń okołoporodowych** dochodzi m.in. w wyniku aktywnej infekcji *Chlamydia trachomatis* czy HSV w obrębie dróg rodnych – wówczas dziecko ma kontakt z patogenem podczas porodu.

Już po narodzinach dziecka należy je chronić przed chorobami zakaźnymi, takimi jak krztusiec, które mogą być dla niego szczególnie niebezpieczne. **U niemowląt obserwuje się wysoki wskaźnik śmiertelności w wyniku zapalenia płuc spowodowanego infekcją pałeczką krztuśca** (*Bordetella pertussis*) (2, 3). Osoby charakteryzujące się brakiem lub niską odpornością na to zakażenie są bardziej podatne na zachorowanie i mogą być rezerwuarem transmisji patogenu na dziecko.

Prawdopodobieństwo zakażenia wewnątrzmacicznego w dużym stopniu jest zależne od rodzaju patogenu. Wrodzona toksoplazmoza jest bardziej prawdopodobna na późniejszych etapach ciąży, podczas gdy ryzyko wewnątrzmacicznego zakażenia *Rubella* występuje głównie w I trymestrze (3).

### Status immunologiczny pacjentki (brak lub występowanie odporności)

Status immunologiczny pacjentki ma kluczowe znaczenie dla występowania zakażeń wrodzonych. Ze zwiększonym ryzykiem zakażeń płodu związane są **infekcje pierwotne w trakcie ciąży**. Jako przykład można wymienić zachorowanie na różyczkę, mogące powodować wady płodu jedynie w przypadku zakażenia występującego u pacjentki po raz pierwszy w życiu. W krajach, w których wprowadzono obowiązkowe szczepienia na różyczkę, w dużej mierze zagrożenie zakażeniem wrodzonym zostało wyeliminowane, mimo to nawet u 20% kobiet w wieku rozrodczym może nie występować ochronny poziom przeciwciał (4).

### Manifestacje kliniczne zakażeń wrodzonych

**Toksoplazmoza.** Czynnikiem chorobotwórczym toksoplazmozy jest pierwotniak *Toxoplasma gondii*. Do zakażeń u ludzi dochodzi poprzez spożycie cyst pasożyta. Mogą one znajdować się w pokarmie zanieczyszczonym odchodami zakażonego kota lub w produktach mięsnych (surowe mięso pochodzące od zakażonych zwierząt). Wrodzone zakażenia *Toxoplasma gondii* obserwuje się w przypadku pierwotnego zakażenia u kobiety ciężarnej (5). Częstość zakażeń przełożyskowych rośnie wraz z zaawansowaniem ciąży. Jednakże najpoważniejsze uszkodzenia płodu występują wówczas, gdy do zakażenia doszło we wczesnym okresie ciąży (przed 24. tygodniem), i są tym większe, im wcześniej doszło do infekcji (5, 6, 7). W ciężkich po-

stacjach infekcji dochodzi do poronienia lub wielonarządowych powikłań. **Klasyczna triada wrodzonej toksoplazmozy to zapalenie naczyńki i siatkówki, zwapnienia wewnątrzczaskowe i wodogłowie.** U większości niemowląt z wrodzoną toksoplazmozą choroba początkowo przebiega bezobjawowo, ale w 80–90% przypadków w późniejszym okresie życia mogą rozwinąć się zaburzenia wzroku i choroby neurologiczne (8).

**Różyczka.** Czynnikiem chorobotwórczym różyczki jest rozpowszechniony na całym świecie wirus różyczki (*Rubella virus*). Ryzyko przeniesienia wirusa jest zależne od czasu zakażenia: największe jest w I trymestrze (80–90% przy pierwotnym zakażeniu), a najmniejsze w III (1, 9). **Różyczka może przebiegać bezobjawowo u kobiety ciężarnej, podczas gdy płód jest narażony na poważne powikłania – od poronienia do licznych wad wrodzonych.** Infekcja wrodzona występująca przed 16. tygodniem ciąży może doprowadzić do wystąpienia zespołu różyczki wrodzonej (CRS – Congenital Rubella Syndrome), na który składają się: głuchota (60%), choroby serca pod postacią zwężenia tętnicy płucnej, ubytków w przegrodzie międzykomorowej oraz przetrwałego przewodu tętniczego Botalla (45%), jak również wady ze strony narządu wzroku (25%) (10,

11). Uszkodzenie trzech wymienionych narządów zwane jest **trjadią Gregga**. W wielu krajach ostra infekcja wirusem różyczki jest brana pod uwagę jako medyczne wskazanie do przerwania ciąży (12). Aż w dwóch trzecich przypadków wrodzona różyczka u noworodków może przebiegać bezobjawowo, ale rozwijać powikłania w ciągu pierwszych 5 lat życia. W przypadku późnej różyczki wrodzonej dochodzi do zaburzenia rozwoju psychomotorycznego i niewydolności trzustki (12, 13).

**CMV.** Większość zakażeń wirusem cytomegalii u dorosłych przebiega bezobjawowo, w wyjątkowych sytuacjach objawy pierwotnej infekcji mogą przypominać mononukleozę. Ryzyko transmisji CMV *in utero* jest najwyższe (około 32–60%) w wyniku pierwotnej infekcji matki (11, 14, 15). Stan obniżonej odporności matki w ciąży może skutkować reinfekcją, która również może prowadzić do wrodzonego zakażenia (16). Ryzyko zakażenia płodu w czasie cytomegalii występuje w każdym trymestrze, jednak największe obserwuje się na początku ciąży. Wśród objawów wrodzonej cytomegalii dominują: żółtaczkę, powiększenie wątroby i śledziony, trombocytopenia, obrzęk uogólniony, zapalenie siatkówki i naczyńki oraz głuchota (11, 17). **Zakażenie wirusem cytomegalii należy do najczęstszych infekcji wrodzonych wy-**

**stępujących u noworodków i jest główną przyczyną utraty słuchu w późniejszym wieku (11).**

**HSV-1 i HSV-2.** Opryszczka pospolita jest chorobą rozpowszechnioną na całym świecie i zwykle przebiega bezobjawowo lub jest problemem natury kosmetycznej. Znane są dwa typy wirusa: infekcja *Herpes simplex* typu 1 (HSV-1) obejmuje okolice ust i nosa, natomiast *Herpes simplex* typu 2 (HSV-2) – okolice genitaliów. **Ponad 90% światowej populacji jest seropozytywne wobec HSV-1, a przeciwciała przeciwko HSV-2 są stwierdzane w 7–20% (18).** Obecność przeciwciał nie zapobiega nawrotom lub powtórny zakażeniom. Ryzyko dla płodu związane z infekcją wirusem *Herpes* dotyczy głównie przypadków zakażeń pierwotnych (1, 11, 19). Reaktywacja utajonej infekcji wiąże się z najniższym ryzykiem (2%) przeniesienia zakażenia z matki na płód (16). Zakażenia wewnątrzmaciczne mogą występować, ale są wyjątkowo rzadkie (1, 11). **Do infekcji płodu dochodzi przede wszystkim w trakcie porodu naturalnego** poprzez kontakt z zakażonymi zmianami w okolicach intymnych. Za większość infekcji dotyczących narządów rodnych odpowiada podtyp HSV-2, jednak coraz częstsze stają się infekcje genitalne wywołane podtypem pierwszym, szczególnie w grupie młodych, dojrzewają-



► cych kobiet (20, 21). Chorobę u noworodków ze względu na objawy można podzielić na: zmiany rozsiane uogólnione (25%), zakażenie centralnego układu nerwowego (30%) oraz zakażenie ograniczone do skóry, oczu i ust (45%) (11). Śmiertelność dotyczy około 30% noworodków, u których stwierdza się postać rozsianą, i 4% ze stwierdzonym zajęciem centralnego układu nerwowego (22).

**Other – pozostałe istotne zakażenia zagrażające ciąży.** Do czynników wywołujących zakażenia w grupie „Inne” (pozostałe) najczęściej zalicza się kiłę, odrę, ospę (półpasiec), parwowirusa B19, VZV, WZW C, HIV, a do wywołujących zakażenia okołoporodowe – *Chlamydia trachomatis* i HSV-2. **Ze względu na rosnącą wiedzę medyczną na temat zakażeń w ciąży bądź okołoporodowych pojęcie TORCH wciąż się rozszerza.** Jednym z zakażeń rozważanych do włączenia do grupy TORCH są **infekcje wirusem zika** w ciąży. Najnowsze doniesienia potwierdziły, że wirus zika jest przenoszony przezłożyskowo do rozwijającego się płodu i jest potencjalnie teratogenny, powodując wady rozwojowe płodu zbiorczo określane jako zespół wrodzonych zakażeń zika (CZS – Congenital Zika Syndrome) (23).

## Diagnostyka zakażeń z grupy TORCH

Diagnostyka chorób zakaźnych prowadzona jest w oparciu o:

- techniki detekcji patogenu (diagnostyka bezpośrednia),
- techniki detekcji przeciwciał specyficznych dla patogenu (diagnostyka pośrednia).

Bezpośrednia diagnostyka chorób zakaźnych, w tym z grupy TORCH, polega na detekcji patogenów (wirusów/bakterii) w badanym materiale biologicznym. Powszechnie stosowaną metodą jest wysoce specyficzna łańcuchowa reakcja polimerazy (PCR), która umożliwia wykrycie materiału genetycznego (DNA lub RNA) patogenu w badanej próbce. Technika ta ma wiele zalet: jest szybka, swoista i umożliwia diagnostykę wczesnych infekcji w okresie okna serologicznego. Podstawowym ograniczeniem tej metody jest jednak sposób pobrania materiału. Wynik dodani jest możliwy tylko wtedy, gdy w pobranej próbce będzie obecny patogen.

Diagnostyka serologiczna zakażeń z grupy TORCH polega na **identyfikacji w surowicy pacjentki obecności przeciwciał** specyficznych wobec określonych patogenów. Analizę wykonuje się w dwóch klasach przeciwciał: IgM i IgG (włącznie z awidnością), co pozwala określić, czy jest to obecnie trwające czy przebyte zakażenie, lub ustalić, że nigdy nie doszło do kontaktu z tymi czynnikami chorobotwórczymi.

**Obecność przeciwciał IgM** zazwyczaj wskazuje na świeże zakażenie wirusem, bakterią lub pasożytem. Nie można jednak wykluczyć sytuacji, w której obecne przeciwciała IgM są przetrwałe. W takiej sytuacji nie oznaczają świeżego zakażenia, lecz są skutkiem przebytej infekcji. Testami stosowanymi w diagnostyce świeżych zakażeń są najczęściej testy ilościowe typu ELISA.

**Obecność przeciwciał klasy IgG** wskazuje na **przebyte zakażenie** jednym z czynników zespołu TORCH. Jednakże czujność powinny budzić bardzo wysokie wyniki lub znaczący wzrost miana przeciwciał IgG (min. 4-krotny) pomiędzy dwoma badaniami – może to świadczyć o niedawnym lub aktywnym zakażeniu. W celu oceny stężenia przeciwciał IgG niezbędne zatem będzie wykonanie ilościowego testu ELISA. W przypadku wątpliwości dotyczących znaczenia klinicznego zidentyfikowanych przeciwciał pomocne jest również wykonanie badania w kierunku ich **awidności i zastosowanie kolejnych metod analitycznych (np. PCR)**.

Termin „awidność” oznacza siłę wiązania przeciwciał z antygenem. We wczesnej fazie infekcji siła ta jest słaba, mówimy wówczas o niskoawidnych przeciwciałach. Wraz z postępem zakażenia przeciwciała IgG stają się coraz lepiej dopasowane do antygeny, przez co wiązanie antygen-przeciwciała staje się mocniejsze. W takim przypadku przeciwciała nazywamy wysokoawidnymi. Ponieważ **awidność wzrasta wraz z czasem trwania infekcji, badanie to jest często rozstrzygające w sytuacjach niejasnych (np. przy obecnych przetrwałych przeciwciałach IgM)**. Badanie awidności przeciwciał IgG najczęściej wykonuje się za pomocą testów ELISA z dodatkowym etapem inkubacji z mocznikiem, który powoduje zerwanie słabych wiązań antygen-przeciwciała (niska awidność), nie wpływa natomiast na wiązanie w przypadku awidności wysokiej.

## Kto i kiedy powinien wykonać badanie?

**U pacjentek w ciąży badania w kierunku patogenów z grupy TORCH powinny być przeprowadzone w I trymestrze ciąży.** Zalecenia Ministerstwa Zdrowia (24) dotyczą w szczególności wykonania do 10. tygodnia ciąży badań w kierunku kiły, toksoplazmozy, różyczki, wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) oraz zakażenia wirusem HIV. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego powinny być to **badania ilościowe**.

## Nowość w diagnostyce TORCH

Wykonanie badań już na etapie **planowania ciąży** pozwala na ustalenie **statusu immunologicznego** przyszłej matki. Takim pacjentkom (szczególnie przy braku podejrzenia aktywnej infekcji) można zaproponować wykonanie **badania przesiewowego wieloparametrycznymi** testami typu **Immunoblot**. Profil **TORCH 10 EUROIMMUN** umożliwia skryning obecności specyficznych przeciwciał IgG wobec **10 patogenów jednocześnie**. U pacjentek, u których testy wykażą brak specyficznych przeciwciał w klasie IgG (seronegatywnych), lekarz ma możliwość oceny ryzyka wystąpienia infekcji pierwotnej w trakcie ciąży. Pozwoli to również na zaplanowanie szczepień (w przypadku różyczki, ospy, krztuśca) oraz przekazanie informacji dotyczących profilaktyki i unikania ekspozycji na zakażenie. U takich pacjentek niezbędna jest kontrola obecności przeciwciał w czasie ciąży. Pojawienie się przeciwciał po raz pierwszy w trakcie ciąży może oznaczać aktywnie toczącą się infekcję zagrażającą dziecku.

## Podsumowanie

Zakażenia bakteryjne i wirusowe są istotnym zagadnieniem w położnictwie. Choroby przez nie wywoływane mogą stanowić **zagrożenie dla płodu**, wpływać na stan zdrowia dziecka w dalszych okresach życia. Zasadą postępowania jest zastosowanie **odpowiednich procedur diagnostycznych**, takich jak detekcja patogenu metodą PCR, ocena obecności przeciwciał w klasach IgG, IgM czy badania awidności przeciwciał. Potwierdzając zakażenie w ciąży,

w wielu przypadkach możemy wcześniej wdrożyć właściwe leczenie. Należy jednak zawsze pamiętać o kluczowej roli **profilak-**

**tyki i oceny odporności** u pacjentek. Dokonujący się postęp medycyny, szczepienia, nowe metody diagnostyki i terapii sprawia-

ją, że w istotny sposób zmniejszamy ryzyko zaistnienia wielu procesów chorobowych w okresie ciąży.

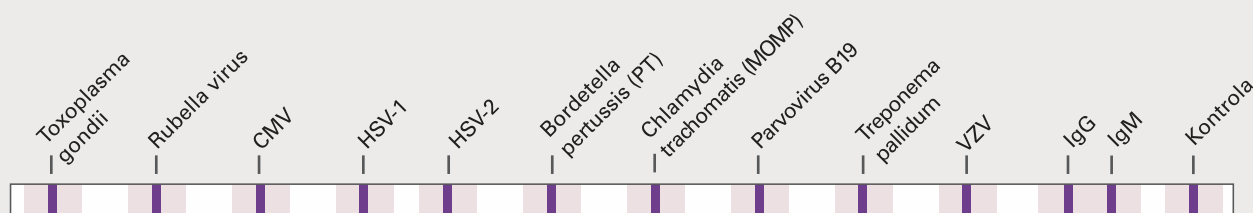
## PIŚMIENNICTWO

1. A. Shet. *Congenital and perinatal infections: throwing new light with an old TORCH*. The Indian Journal of Pediatrics 2011; 78.1: 88–95.
2. D.A. Brooks, R. Clover. *Pertussis infection in the United States: role for vaccination of adolescents and adults*. The Journal of the American Board of Family Medicine 2006; 19.6: 603–611.
3. S. Vergnano, P.T. Heath. *Fetal and neonatal infections*. Medicine 2013; 41.12: 723–729.
4. T. Wysokinska et al. *The prevalence of anti-rubella antibodies in women of childbearing age in Poland*. Vaccine 2004; 22.15: 1899–1902.
5. G. Pappas, N. Roussos, M.E. Falagas. *Toxoplasmosis snapshots: global status of Toxoplasma gondii seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis*. International Journal for Parasitology 2009; 39.12: 1385–1394.
6. B. Milewska-Bobula et al. *Proponowane postępowanie w zarażeniu Toxoplasma gondii u ciężarnych i ich dzieci*. Przegląd Epidemiologiczny 2015; 69: 403–410.
7. C. Paquet et al. *Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada 2013; 35.1: 78–79.
8. Ch.B. Wilson et al. *Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital Toxoplasma infection*. Pediatrics 1980; 66.5: 767–774.
9. E. Miller, J.E. Cradock-Watson, Th.M. Pollock. *Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy*. The Lancet 1982; 320.8302: 781–784.
10. S.R. Lambert. *Congenital rubella syndrome: the end is in sight*. British Journal of Ophthalmology 2007; 91.11: 1418–1419.
11. P. Sieroszewski, L. Bober, W. Kłosiński. *Zakażenia podczas ciąży*. Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia 2012; 5: 65–84.
12. C.S. Peckham. *Clinical and laboratory study of children exposed in utero to maternal rubella*. Archives of Disease in Childhood 1972; 47.254: 571–577.
13. J.E. Banatvala, D.W. Brown. *Rubella*. The Lancet 2004; 363.9415: 1127–1137.
14. C. Tian, A. Ali Syed, J.-H. Weitkamp. *Congenital Infections, Part I: Cytomegalovirus, Toxoplasma, Rubella, and Herpes Simplex*. NeoReviews 2010; 11.8: e436–e446.
15. M. Boeckh, A.P. Geballe. *Cytomegalovirus: pathogen, paradigm, and puzzle*. The Journal of Clinical Investigation 2011; 121.5: 1673–1680.
16. E.P. de Jong et al. *How to use... neonatal TORCH testing*. Archives of Disease in Childhood – Education & Practice 2013; 98 (3): 93–98.
17. Ch. Hillyer. *Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptual immunity: S. Boppana, L. Rivera, K. Fowler, et al.* N Engl J Med 344: 1366–1371, 2001. Transfusion Medicine Reviews 2002; 16.2: 181.
18. A. Sauerbrei et al. *Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in Thuringia, Germany, 1999 to 2006*. Euro Surveill 2011; 16.44: 1–7.
19. C. Ratanajamit et al. *Adverse pregnancy outcome in women exposed to acyclovir during pregnancy: a population-based observational study*. Scandinavian Journal of Infectious Diseases 2003; 35: 255–259.
20. R.Y. Kropp et al. *Neonatal herpes simplex virus infections in Canada: results of a 3-year national prospective study*. Pediatrics 2006; 117.6: 1955–1962.
21. C.M. Roberts, J.R. Pfister, S.J. Spear. *Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes infection in college students*. Sexually Transmitted Diseases 2003; 30.10: 797–800.
22. D.W. Kimberlin et al. *Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections*. Pediatrics 2001; 108.2: 230–238.
23. D.A. Schwartz. *The Origins and Emergence of Zika Virus, the Newest TORCH Infection: What's Old Is New Again*. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 2016, <http://www.archivesofpathology.org/doi/pdf/10.5858/arpa.2016-0429-ED?code=coap-site>.
24. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 września 2012 r. w sprawie standardów postępowania medycznego przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych z zakresu opieki okołoporodowej sprawowanej nad kobietą w okresie fizjologicznej ciąży, fizjologicznego porodu, połogu oraz opieki nad noworodkiem, Dz.U. 2012 poz. 1100.

## Test EUROIMMUN EUROLINE TORCH 10



- **Najszerszy profil** do oznaczania **statusu immunologicznego** pacjentki (przeciwciał IgG) przeciw czynnikom zakaźnym istotnym w ciąży
- Wygodne **badanie przesiewowe**
- **Unikalny zestaw antygenów** rozszerzający diagnostykę TORCH o: kiła, krztusiec, Chlamydia trachomatis i parwovirus B19
- **1 pasek – 10 parametrów**



Oczyszczona fosfoproteina p150 – marker późnej fazy zakażenia

Różnicowanie HSV-1 od HSV-2 za pomocą specyficznych glikoprotein C1 i G2

Specyficzne gatunkowo główne białko błony zewnętrznej – diagnostyka różnicowa w obrębie Chlamydia spp.

