



Management of pregnancy with Zika virus infection

รศ.นพ.เอกชัย โควาวิสารัช

นายแพทย์ทรงคุณวุฒิ

กลุ่มงานสูตินรีเวชศาสตร์

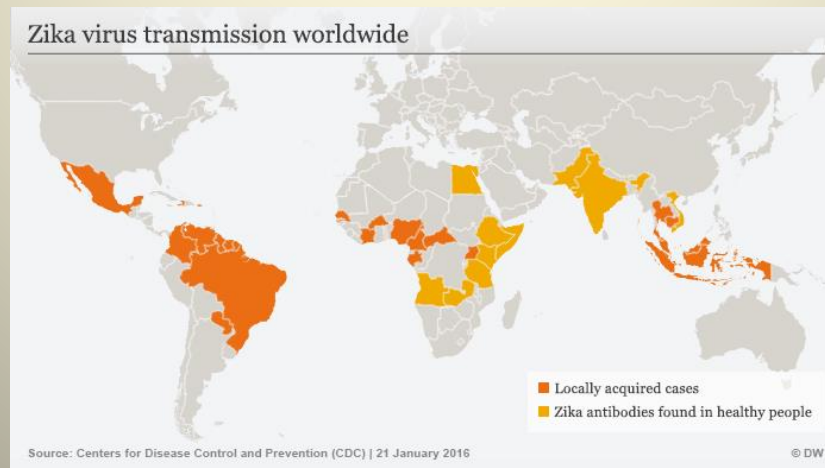
โรงพยาบาลราชวิถี

ประธานอนุกรรมการกิจการพิเศษ

ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

Introduction

- Zika virus : Flavivirus, : RNA virus
 - Zika fever symptoms : fever, maculopapular rash, conjunctivitis and joint pain and it is transmitted by *Aedes* mosquito
 - Incubation period : 4-7 days



Flavivirus

>70 species

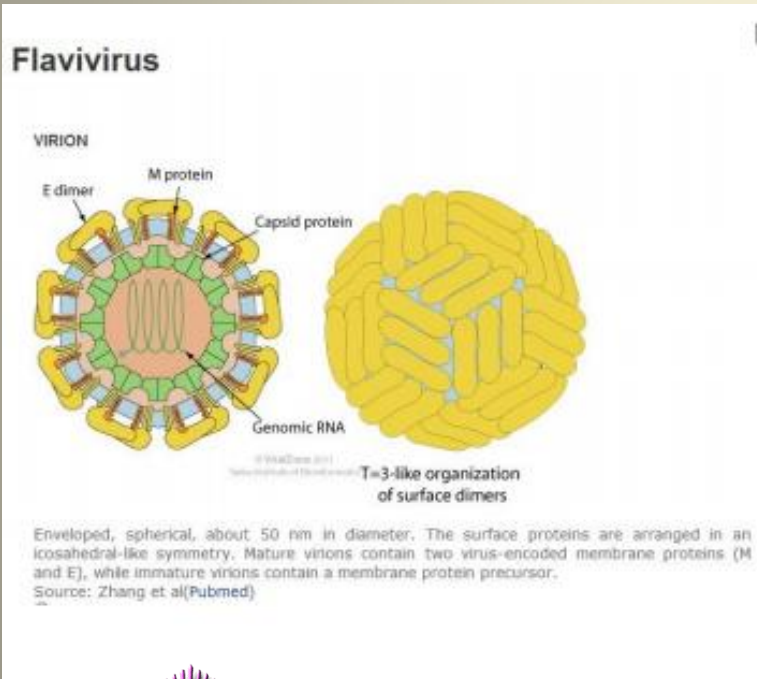
Classification

By vector

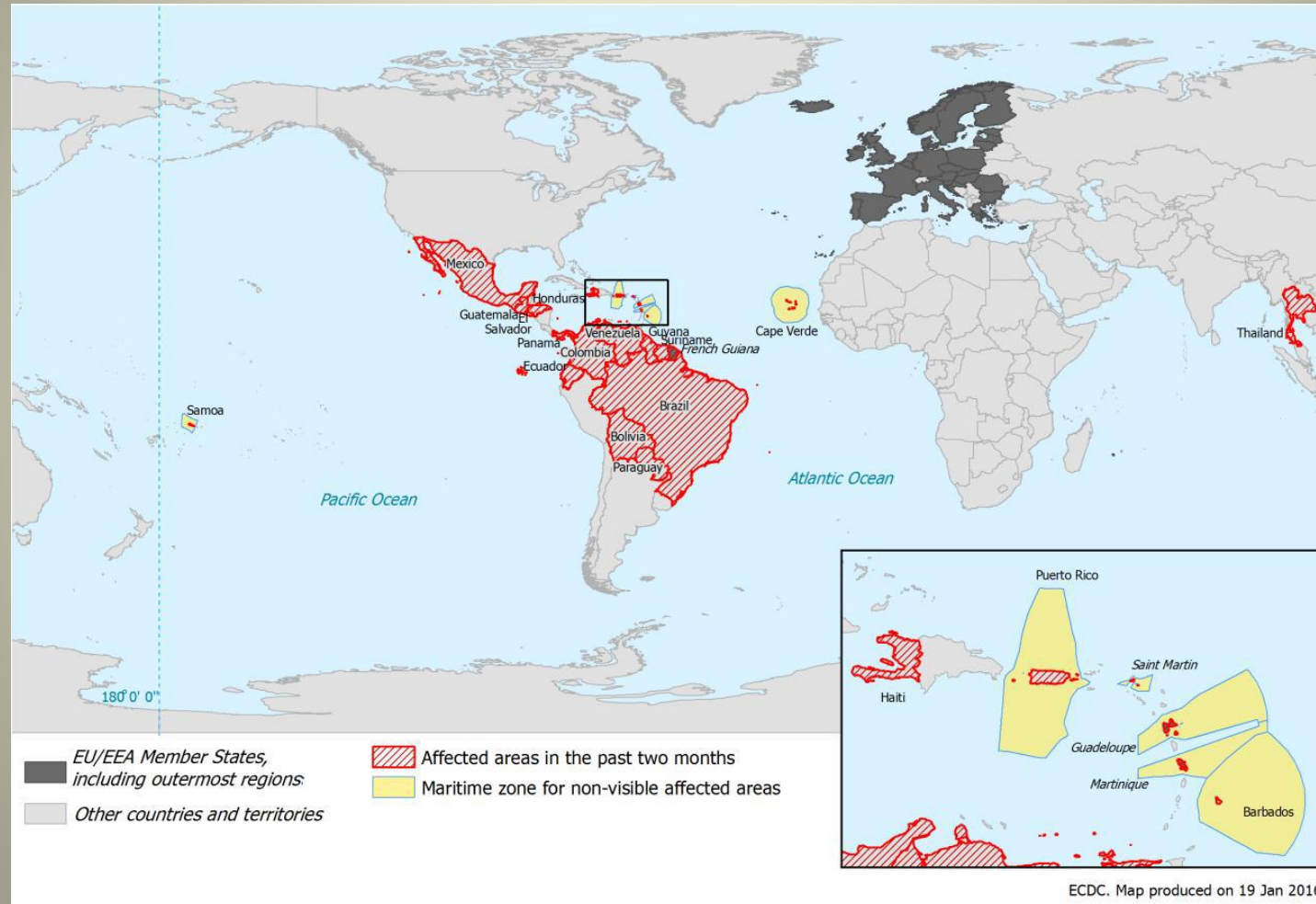
1. Tick-borne
2. Mosquito-borne

By disease

1. Encephalitis
2. Viral hemorrhagic fever

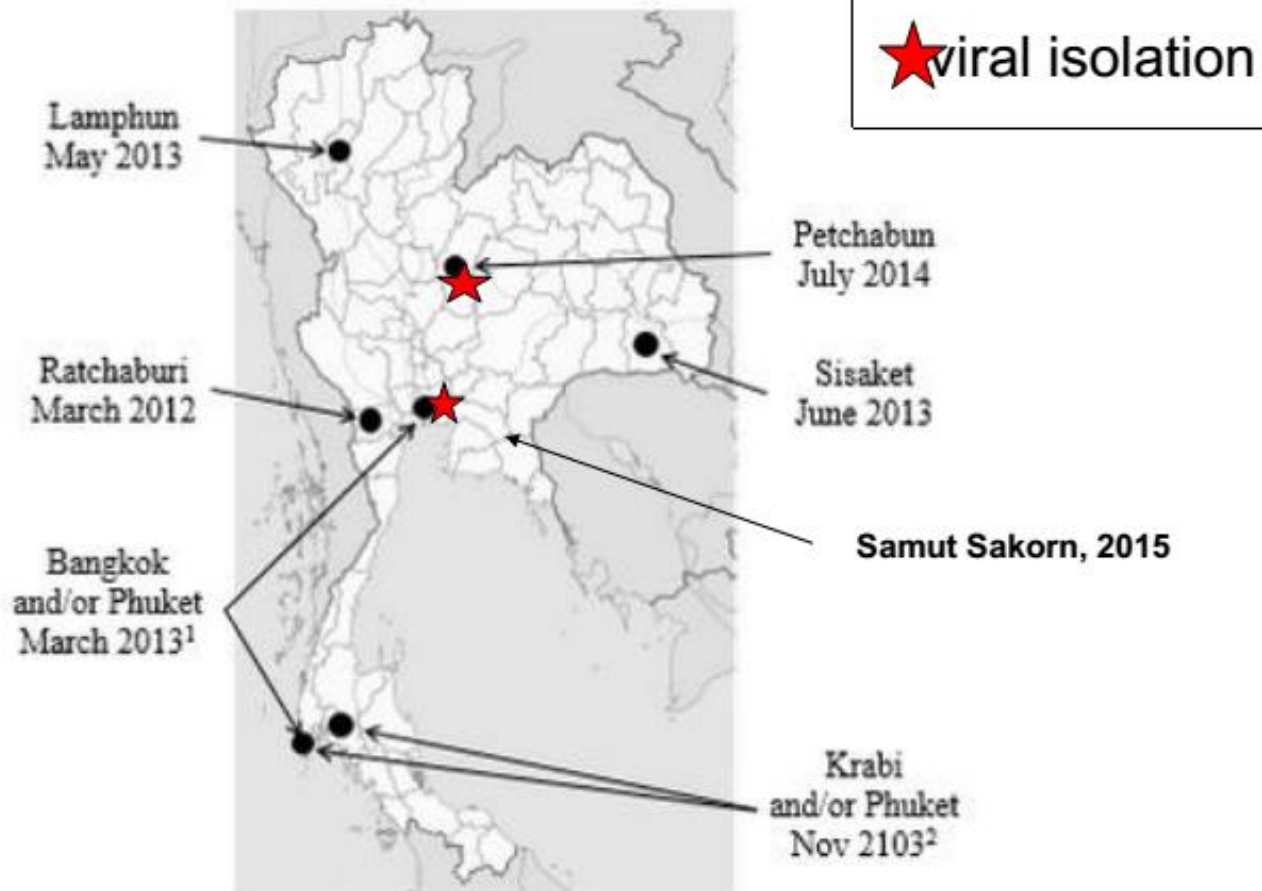


Countries or territories with reported confirmed autochthonous cases of Zika virus infection in the past two months, as of 19 January 2016



ECDC. Map produced on 19 Jan 2016

Up to date



1. โรคไข้ซิกากับภาวะคีโชนะเล้กแต่กำเนด
2. หลักฐานที่บ่งบอกว่า โรคไข้ซิกาทำให้เกิดภาวะคีโชนะเล้กแต่กำเนด
3. รู้ได้อย่างไรว่ามีภาวะคีโชนะเล้กแต่กำเนด
4. อุบัติการณ์ของภาวะคีโชนะเล้กแต่กำเนด
5. สาเหตุของภาวะคีโชนะเล้กแต่กำเนด
6. การวินิจฉัยแยกโรคภาวะคีโชนะเล้กแต่กำเนด



7. ปัญหาของการวินิจฉัยภาวะศีรษะเล็กแต่กำเนิด
8. การวินิจฉัยโรคไข้ชิก้าในหญิงตั้งครรภ์
9. พยากรณ์โรค ไข้ชิก้า
10. สรุป



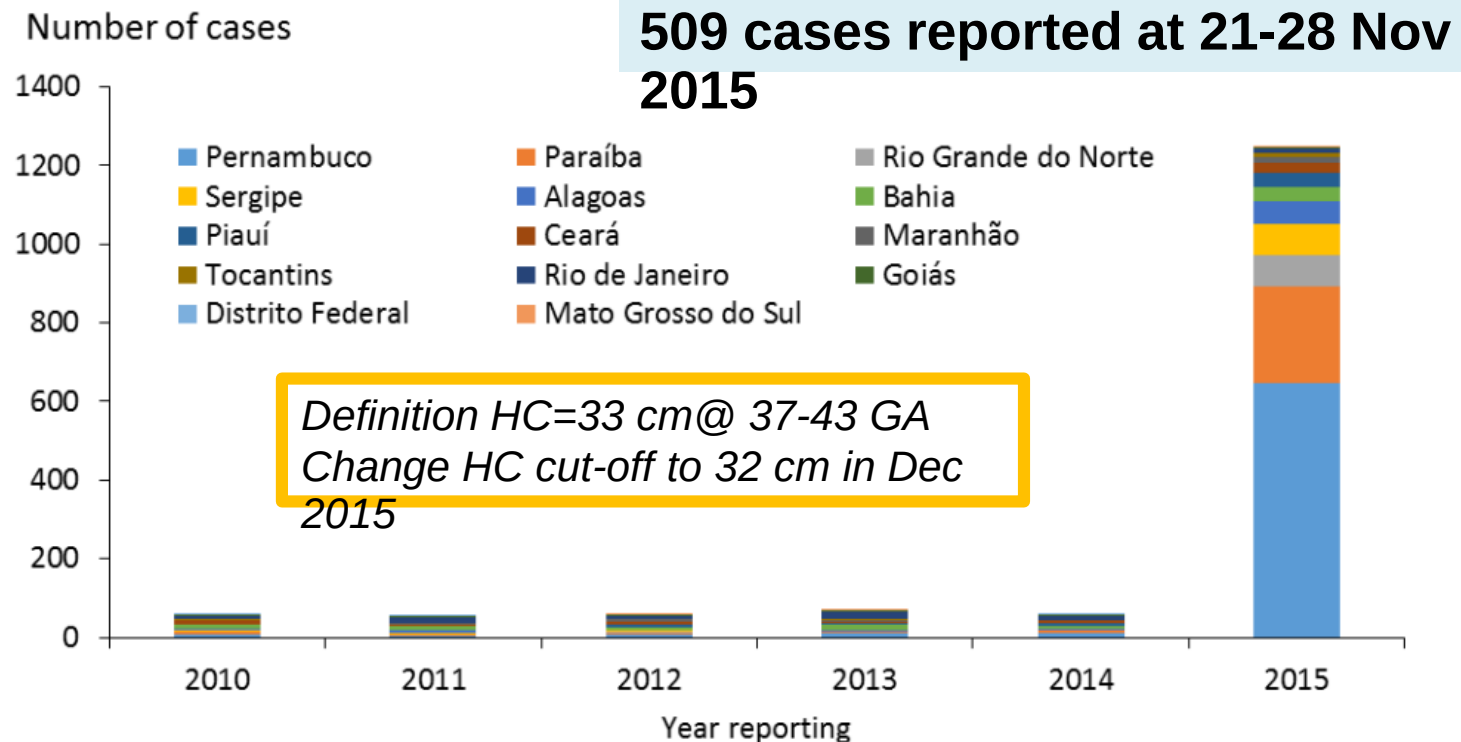
1. โรคไข้ซิกากับภาวะศีรษะเล็กแต่กำเนิด

- เนื่องจากในเดือนตุลาคม พ.ศ.2558 ประเทศบราซิลได้รายงานอุบัติการณ์ของภาวะศีรษะเล็กแต่กำเนิด (Congenital microcephaly) เพิ่มขึ้นอย่างมากและเฉียบพลันถึง 10 เท่าในบริเวณรัฐทางภาคอีสาน เช่น Pernambuco, Rio Grande do Norte และ Sergipe กระทรวงสุขภาพของบราซิลเสนอแนะที่เป็นไปได้ว่า อุตติการณ์ที่เพิ่มขึ้นของภาวะศีรษะเล็กแต่กำเนิด สัมพันธ์กับการระบาด (outbreak) ของโรคไข้ซิกา (Zika virus infection) ^(1,2)



Zika virus epidemic in Brazil: microcephaly increase > 20 times in 2015 following the epidemic

Figure 3. Notified cases of microcephaly in Brazil from 2010 to 2015, with 14 states under investigation, as of 28 November 2015



Baseline of notification of microcephaly for Brazil: 2010 (n=153), 2011 (n=139), 2012 (n=175), 2013 (n=167) and 2014 (n=147).

<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virus-america-association-with-microcephaly-rapid-risk-assessment.pdf>

Ministério da Saúde (Brazil). Ministério da Saúde divulga novos dados de microcefalia [Internet]. 2015 [cited 2015 Nov 30].

Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/oministerio/principal/secretarias/svs/noticias-svs/21020-ministerio-da-saude-divulga-novos-dados-demicrocefalia>.

Zika virus epidemic in Brazil: potential association with microcephaly

Table 1. Summary of number of microcephaly cases per 1 000 live births reported annually in the fourteen Brazilian states that investigate microcephaly; 2010–2014; 2015 data as of 28 November

State	2009–2013 ^a	2010–2014 ^b		2015, as of 28 November		
	Yearly average number of live births (LB)	Yearly average number of microcephaly cases	Number of microcephaly per 1 000 LB	Number of microcephaly cases	Number of microcephaly cases per 1 000 LB*	Ratio between 2015/2010–2014
Pernambuco	140 264	8.6	0.06	646	4.61	77
Paraíba	47 998	4.2	0.09	248	5.17	57
Rio Grande do Norte	47 698	1.8	0.04	79	1.66	42
Sergipe	34 477	1.6	0.05	77	2.23	45
Alagoas	44 331	3.4	0.08	59	1.33	17
Bahia	211 660	10.6	0.05	37	0.17	3
Piauí	48 989	3	0.06	36	0.73	12
Ceará	128 112	6.6	0.05	25	0.2	4
Rio de Janeiro	219 876	12.4	0.06	13	0.06	1
Tocantins	24 586	1.2	0.05	12	0.49	10
Maranhão	119 069	3	0.03	12	0.1	3
Goiás	90 559	3	0.03	2	0.02	0.7
Distrito Federal	43 935	2.6	0.06	1	0.02	0.3
Mato Grosso do Sul	41 421	0.8	0.02	1	0.02	1
Total	1 242 975	62.8	0.05	1248	1	20

Adapted from [48]

* The denominator used for this calculation is the average number of live births per year (2009–2013)

<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virus-americas-association-with-microcephaly-rapid-risk-assessment.pdf>

Ministério da Saúde (Brazil). Ministério da Saúde divulga novos dados de microcefalia [Internet]. 2015 [cited 2015 Nov 30]. Available from:

<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/oministerio/principal/secretarias/svs/noticias-svs/21020-ministerio-da-saude-divulga-novos-dados-demicrocefalia>.

Departamento de Informatica do SUS. Informações de Saúde (TABNET): Demográficas e Socioeconômicas [Internet]. 2015 [cited 2015 Nov 25]. Available from:

<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>

- การติดต่อโรคจากแม่สู่ลูกของโรคฟลาวิไวรัส (Flavivirus) เช่น เด็งกี (Dengue) และโรคไข้เวสไนล์ (West Nile fever) โดยมีรายงานว่าทำให้เกิดคลอดก่อนกำหนด ทารกพิการแต่กำเนิด และภาวะทารกมีศีรษะเล็กแต่กำเนิด⁽³⁾
- ในสัปดาห์แรกของปี พ.ศ.2559 ของบราซิล มีรายงานพบมีภาวะศีรษะเล็ก 3,530 ราย โดยมีทารกเสียชีวิต 46 ราย ใน 20 รัฐ และ Federal District⁽⁴⁾



2. หลักฐานที่บ่งบอกว่า โรคไข้ชิก้าทำให้เกิดภาวะศีรษะเล็กแต่กำเนิด

จากรายงานของบราซิลได้รายงาน⁽⁵⁾ กลุ่มทารกแรกคลอด 35 ราย มีภาวะศีรษะเล็กแต่กำเนิด จำนวน 25 ราย คิดเป็นร้อยละ 71 โดยมารดาของทารกเหล่านี้มีอาการสงสัยมีการติดเชื้อโรคไข้ชิก้า แต่ไม่มีการตรวจยืนยัน และทารกเหล่านี้ได้รับการเจาะหลังไปตรวจโรคไข้ชิก้าแต่ไม่ได้ผลในขณะที่เขียนรายงานฉบับนี้

- แต่รายงานฉบับนี้มีข้อจำกัด 4 ข้อ



The main findings of the first 35 cases reported by the Brazilian Society of Medical Genetics-Zika Embryopathy Task Force Registry, 2015

Characteristic	n (%)	Defect	n(%)
Reported maternal rash during pregnancy		<u>Head circumference >3 SD</u>	<u>25 (71)</u>
First trimester	21 (57)	Head circumference >2 SD to 3 SD	10 (29)
Second trimester	5 (14)	Excessive and redundant scalp skin	11 (31)
Not reported	9 (26)	Talipes (clubfoot)	5 (14)
Sex		Arthrogryposis (contractures)	4 (11)
Female	21 (60)	Other defects (microphthalmia)	1 (3)
Male	14 (40)	Abnormal funduscopic examination (11)	2 (18)
Gestational age at birth (34)*		Neurologic examination	
Term	31 (91)	<u>Any abnormality</u>	<u>17 (49)</u>
Preterm	3 (9)	Hypertonia/Spasticity	13 (37)
Weight		Hyperreflexia	7 (20)
≥2,500g	26 (74)	Irritability	7 (20)
<2,500g	9 (26)	Tremors	4 (11)
		Seizures	3 (9)
		Neuroimaging (27)	
		<u>Any abnormality</u>	<u>27 (100)</u>
		Calcifications	20 (74)
		Ventricular enlargement	12 (44)
		Neuronal migration disorders (lissencephaly, pachygyria)	9 (33)

71%

35 cases of microcephaly reported to the registry, 74% of mothers reported a rash illness during pregnancy, 71% of infants had severe microcephaly (>3 SD below the mean), approximately half had at least one neurologic abnormality, and among 27 who had neuroimaging studies, all were abnormal.

- ธันวาคม 2558 ในประเทศบราซิลมีการยืนยันการติดเชื้อไข้ซิกา เพียง 2 รายคือ โดย 2 รายตรวจพบ RNA ของไวรัสซิกาในน้ำคร่ำของมารดาที่ตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดว่ามีภาวะศีรษะเล็กแต่กำเนิด⁽⁵⁾ และ มกราคม 2559 ประเทศบราซิลได้รายงานมารดา 4 รายโดยมารดาที่แท้ง 2 ราย และมารดาที่ทารกมีภาวะศีรษะเล็กที่ตายไม่นานหลังคลอด 2 ราย ทั้ง 4 รายมาจากบราซิลและตรวจพบมีการติดเชื้อไวรัสซิกาที่บ่งชี้ว่าทารกมีการติดเชื้อระหว่างตั้งครรภ์⁽⁴⁾



Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly — Brazil, 2015

An outbreak of Zika virus infection, a flavivirus transmitted by *Aedes* mosquitoes, was first recognized in northeastern Brazil in early 2015. In September, a sharp increase in the number of reported cases of microcephaly was reported in areas affected by the outbreak.

What is added by this report?

The Brazil Ministry of Health developed a case definition for Zika virus–related microcephaly (head circumference ≥ 2 standard deviations [SD] below the mean for sex and gestational age at birth). A task force and registry were established to

Zika virus RNA was identified in the amniotic fluid of two women whose fetuses had been found to have microcephaly by prenatal ultrasound.

- The MOH of Brazil recommended pregnant women to avoid the consumption of alcohol, drugs, medications without prescription, and contact people with fever or infection.
- Specific recommendations to protection from mosquito bites, such as keeping doors and windows closed or screened, wearing trousers and long-sleeved shirts, and using repellents authorised during pregnancy.

- ในรัฐปารานา (Parana) ประเทศบราซิล มีการตรวจยืนยันว่ามีไวรัสในรกของมารดา 1 รายที่แท้งค้าง (missed abortion) ในไตรมาสแรก⁽⁴⁾



- ในรายงาน (10 ก.พ. 2559)⁽⁶⁾ ในขณะนี้ ได้ยืนยันการพบ
ไข้ชิกานในเนื้อเยื่อสมองของทารกที่มีภาวะศีรษะเล็กแต่
กำเนิดในมารดาที่มีประวัติไข่ออกฝิ่นในปลายไตรมาส
แรก (13 สัปดาห์) แต่ตรวจพบภาวะศีรษะเล็กแต่กำเนิด
เมื่ออายุครรภ์ 29 สัปดาห์และได้ยุติการตั้งครรภ์เมื่ออายุ
ครรภ์ 32 สัปดาห์ และผลการผ่าชั้นสูตรศพ พบว่ามีไข้ชิก
านในเนื้อเยื่อสมองของทารก แต่ไม่มีการตรวจเลือด
ยืนยันในมารดาแต่อย่างใด



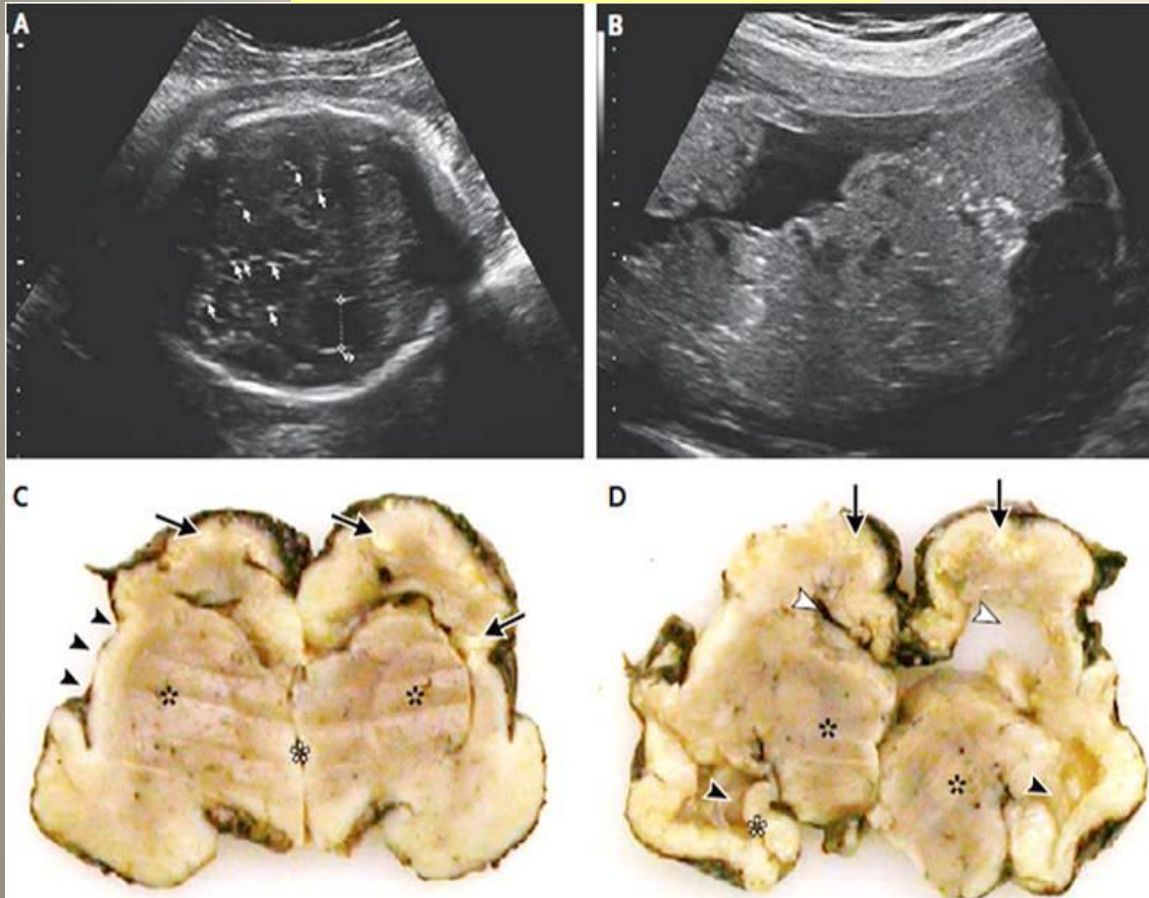
Zika Virus Associated with Microcephaly:

A case report

- **An expectant mother had a febrile illness with rash at the end of the first trimester while she was in Brazil.**
- **Ultrasonography at 29 weeks of gestation revealed microcephaly with calcifications in the fetal brain and placenta.**
- **A fetal autopsy revealed**
 - **microencephaly**
 - **almost complete agyria**
 - **hydrocephalus**
 - **multifocal dystrophic calcifications in the cortex and subcortical white matter**
 - **cortical displacement and mild focal inflammation.**
- **ZIKV was found in the fetal brain tissue on RT-PCR, with consistent findings on electron microscopy.**
- **The complete genome of ZIKV was recovered from the fetal brain.**

Zika Virus Associated with Microcephaly: US, Gross

numerous calcifications
Brain **Placenta**



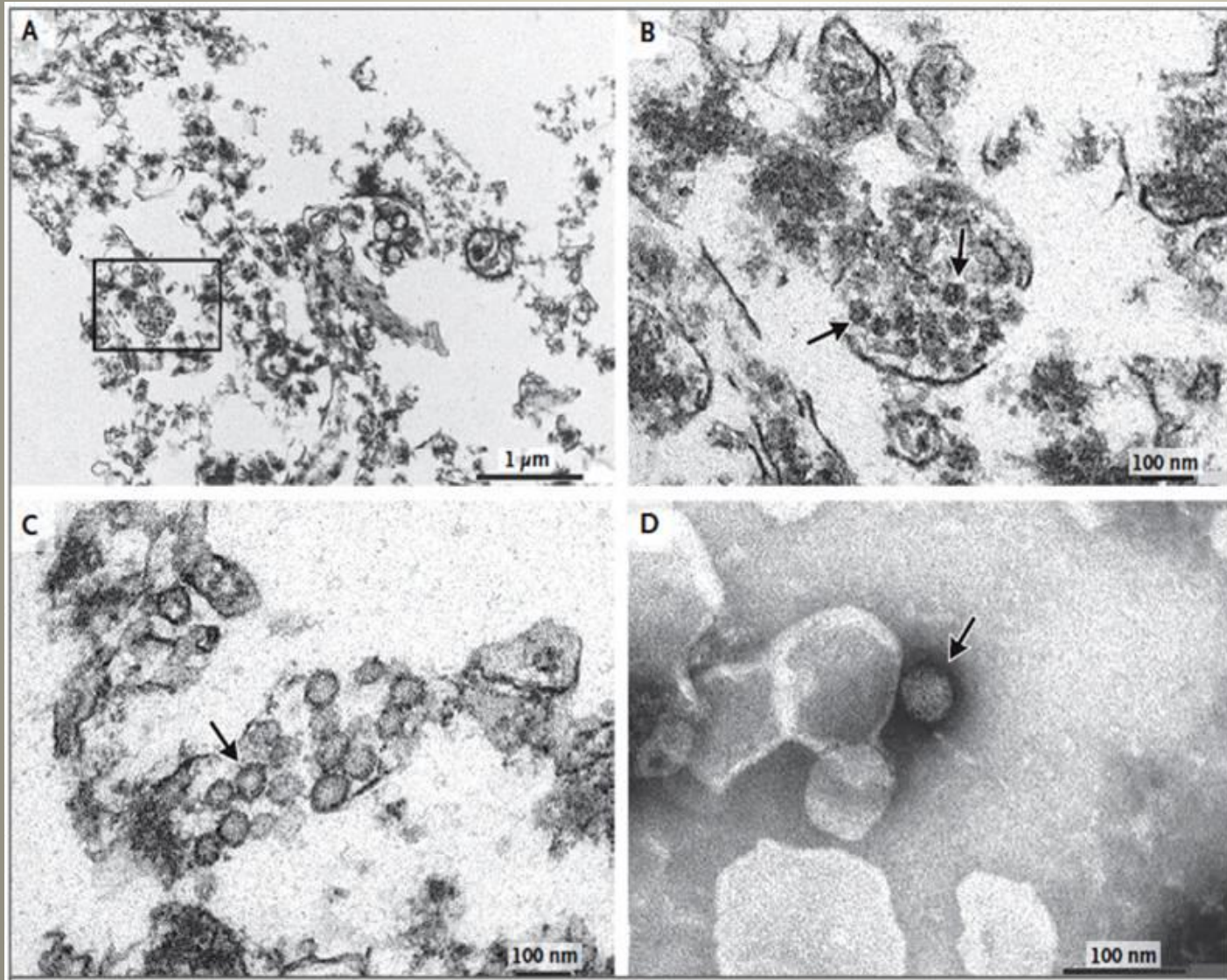
Panel A shows **numerous calcifications** in various parts of the brain (some marked with arrows) and the **dilated occipital horn of the lateral ventricle** (marked with a measurement bar)

Panel B shows numerous **calcifications in the placenta**.

Panel C shows multifocal **cortical and subcortical white calcifications** (arrows) and almost **complete loss of gyration of the cortex**. The basal ganglia are developed but poorly delineated (black asterisks), and the **sylvian fissures are widely open on both sides** (arrowheads on the left). The third ventricle is not dilated (white asterisk).

Panel D shows **dilated body of the lateral ventricles** (white arrowheads); the left is collapsed. **Temporal horns of the lateral ventricles** (black arrowheads) are also dilated.

Zika Virus Associated with Microcephaly: EM



Electron Microscopy of Ultrathin Sections of Fetal Brain and Staining of a Flavivirus-like Particle.

Panel A shows a damaged brain cell with a cluster of dense virions located in the disrupted endoplasmic reticulum. Remains of membranes derived from different cellular compartments and filamentous structures are also seen.

A magnified view of the boxed area with virions clearly visible (arrows) is shown in Panel B.

Panel C shows a group of enveloped structures with a bright interior, presumably indicating viral replication (arrow).

Panel D shows a negatively stained viral particle with morphologic characteristics consistent with those of Flaviviridae viruses (arrow).

- งานวิจัยล่าสุด (4 มี.ค. 2559) รายงานพบความผิดปกติของทารกในครรภ์จากการตรวจ ultrasound ร้อยละ 29 (12/42) โดยทารกที่มีภาวะศีรษะเล็กตั้งแต่อยู่ในครรภ์ที่ยืนยันแล้วเพียงร้อยละ 8.3 (1/12) โดยมีอีกร้อยละ 8.3 (1/12) ที่ทารกที่มีภาวะศีรษะเล็ก แต่ยังไม่คลอด⁽⁷⁾



Prospective Prospective study in 88 pregnant women with rash within 5 days

Variable	ZIKV-Positive Women (N = 72)	ZIKV-Negative Women (N = 16)	P Value ^a
Demographics			
Age — yr			0.94†
Median (IQR)	29 (26–34)	28 (26–33)	
Range	17–46	20–36	
Other family members ill — no./total no. (%)	36/64 (56.2)	5/16 (31.2)	0.10
Partner ill — no./total no. (%)	12/57 (21.1)	1/16 (6.2)	0.27
Use of repellent — no./total no. (%)	19/47 (40.4)	3/10 (30.0)	0.73
History of dengue — no./total no. (%)	22/70 (31.4)	9/16 (56.2)	0.08
Socioeconomic status — no./total no. (%)‡			
Income ≤2× minimum wage	24/65 (36.9)	2/13 (15.4)	0.20
Income >2 to ≤5× minimum wage	26/65 (40.0)	5/13 (38.5)	1.00
Income >5× minimum wage	15/65 (23.1)	6/13 (46.2)	0.10
Week of gestation at time of infection			
Median (IQR)	20 (14–26)	17 (10–23)	0.60†
Range	5–38	7–39	
Distribution — no. (%)			
>4 to ≤13 wk	17/72 (23.6)	5/16 (31.2)	0.53
>13 to ≤26 wk	38/72 (52.8)	8/16 (50.0)	1.00
>26 to ≤39 wk	17/72 (23.6)	3/16 (18.8)	1.00

Brasil P. NEJM 2016, March 4.



Prospective study in 88 pregnant women with rash within 5 days

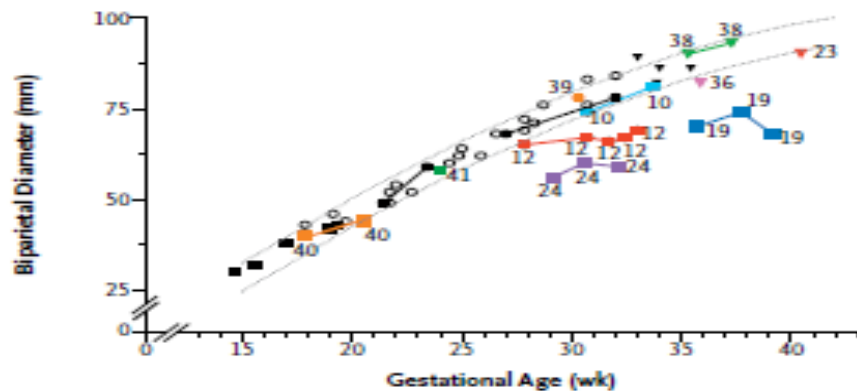


Symptoms — no./total no. (%)			
Rash§	72/72 (100.0)	16/16 (100.0)	
Any			0.47 †
Median duration	4	5.5	
Range	2–14	2–60	
Macular	37/72 (51.4)	8/16 (50.0)	1.00
Maculopapular	32/72 (44.4)	2/16 (12.5)	0.02
Other	3/72 (4.2)	6/16 (37.5)	0.001
Pruritus	69/72 (95.8)	14/15 (93.3)	0.54
Arthralgia or arthritis	46/72 (63.9)	7/16 (43.8)	0.16
Conjunctival injection	42/72 (58.3)	2/15 (13.3)	0.002
Headache	38/72 (52.8)	9/16 (56.3)	1.00
Fatigue or malaise	35/72 (48.6)	7/16 (43.8)	0.79
Retro-orbital pain	34/69 (49.3)	5/16 (31.3)	0.27
Myalgia	30/72 (41.7)	8/16 (50.0)	0.59
Lymphadenopathy	29/72 (40.3)	1/15 (6.7)	0.015
Localized	15/29 (51.7)	0/1	1.00
Generalized	14/29 (48.3)	1/1 (100.0)	1.00
Paresthesia	27/58 (46.6)	4/10 (40.0)	0.75
Edema	23/64 (35.9)	4/16 (25.0)	0.56

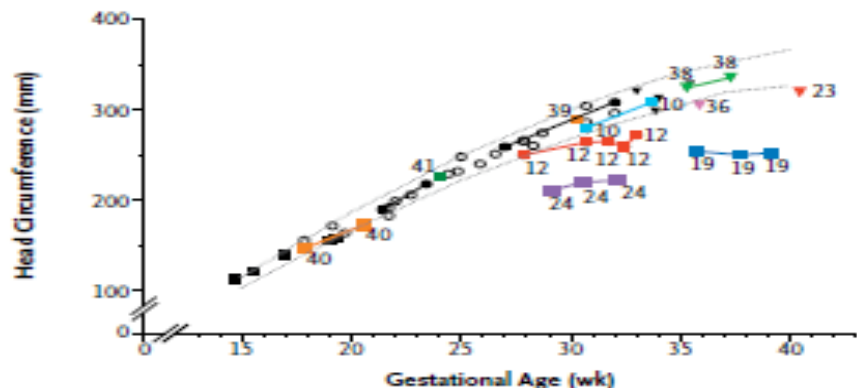
Brasil P. NEJM
2016, March 4.

■ First-trimester infection ○ Second-trimester infection ▼ Third-trimester infection

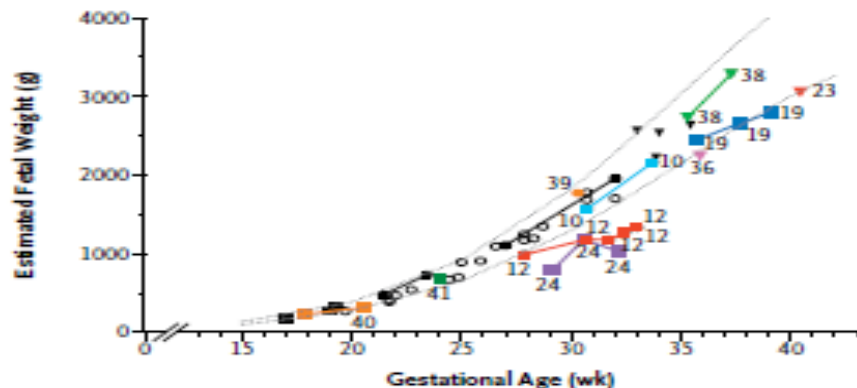
A Biparietal Diameter



B Head Circumference



C Estimated Fetal Weight



Prospective study in 88 pregnant women with rash within 5 days

- Fetal US in 42 ZIKV-positive women
- Fetal abnormalities were detected in 12 of the 42 ZIKV-positive women (29%) (and in none of the 16 ZIKV-negative women.)
- Adverse findings:
 - fetal deaths at 36 and 38 weeks of gestation (2 fetuses),
 - IUGR with or without microcephaly (5 fetuses),
 - ventricular calcifications or other CNS lesions (7 fetuses)
 - abnormal amniotic fluid volume or cerebral or umbilical artery flow (7 fetuses).

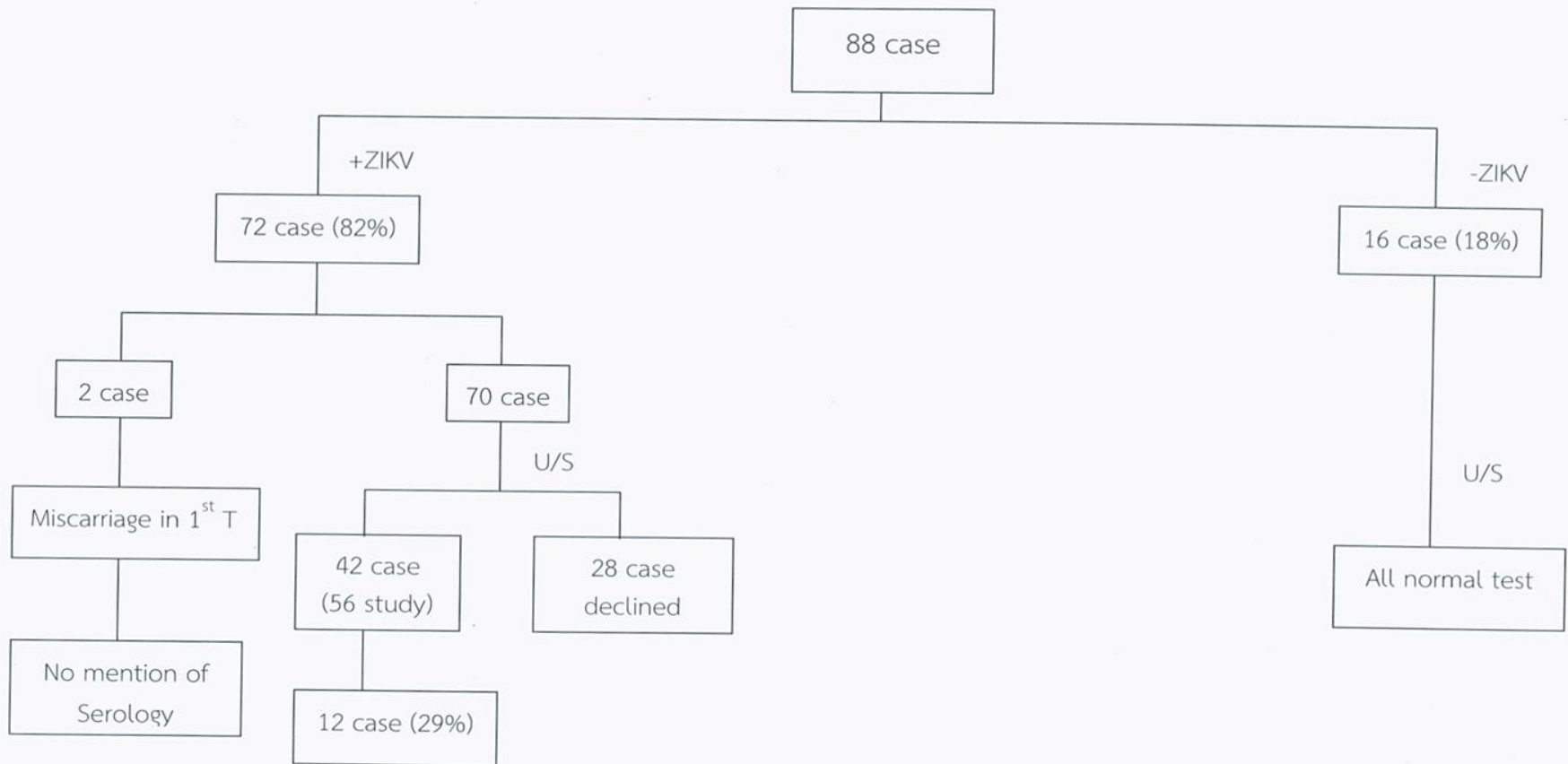
Prospective study in 88 pregnant women with rash within 5 days

Fetus No.	Week of Gestation at Infection	Week of Gestation at Ultrasound Examination	Abnormal Findings on Doppler Ultrasonography	Findings at Birth
19	8	35	Microcephaly, cerebral calcifications, abnormal middle cerebral artery, intrauterine growth restriction	Microcephaly, cerebral calcifications on CT, global cerebral atrophy, macular lesions
40	8	20	Choroid plexus cyst, cerebellar atrophy (transverse diameter <5th percentile)	Still in utero
24	12	29	Microcephaly, cerebral calcification, Blake's cyst, agenesis vermis, club foot, intrauterine growth restriction	Still in utero
41	12	24	Mega cisterna magna (>95th percentile)	Still in utero
39	21	30	Cerebellar and cerebral right periventricular calcifications	Still in utero
17	22	26	Middle cerebral artery flow <5th percentile	Still in utero
12	22	27	Microcephaly, placental insufficiency as assessed by Doppler study, oligohydramnios, intrauterine growth restriction	Small for gestational age, head circumference proportional to body size, macular lesions
10	25	30	Normal first ultrasonogram, fetal death detected at 36 weeks on repeat ultrasonogram	Stillbirth
36	26	35	Microcephaly, abnormal umbilical artery flow (>95th percentile on the pulsatile index), intrauterine growth restriction	Small for gestational age, head circumference proportional to body size
38	27	35	Cerebral calcifications, ventriculomegaly, brachycephaly	Still in utero
2	30	34	None	Normal at birth
3	31	33	None	Normal at birth
53	32	38	Fetal death	Stillbirth
23	35	40	Anhydramnios, intrauterine growth restriction	Normal growth measure, poor sucking reflex, EEG abnormalities

* EEG denotes electroencephalogram, and CT computed tomography.

Brasil P. NEJM 2016, March 4.

88% of case had $\oplus$ v results for dengue sp IgG at study entry



12 case (29%)

- 5 case IUGR $\bar{c}/\bar{s}$ Microcephaly
- 4 case Cerebral calcification (Infection 27 week)
- 2 case Other CNS alteration
- 4 case Abnormal arterial flow in central or umb.a.
- 2 case Oligohydramnios and anhydramnios
- 2 case fetal deaths after 30 wk (1st infected at 25wk, 2nd infected at 32 wk)
- 1 case have additional malformation including agenesis of the vermis, Blake's pouch cyst and potentially a club foot, in addition to cerebral calcification, IUGR, microcephaly (genetic findings have been negative) (infected 1st trimester)
- 1 case have IUGR & accompany cerebral calcification (infected 1st trimester)
(IUGR infected within a wide range of infant gestational age)



Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014

- **Two cases of perinatal infection reported**
 - **30 Yo. mother had a mild pruritic rash without fever started two days before delivery and lasted up to two days post-delivery at 38 wk GA (day 2). The baby was asymptomatic, with viremia detected at day 3 of life**
 - **40+ Yo, GDM, IUGR, delivered at 38 wk GA. On day 3, the mother presented a mild fever (37.5–38 °C) with pruritic rash and myalgia. The following day, after a three-hour photoRx, the newborn presented transiently an isolated diffuse rash. Both mother and infant evolved favourably. Viremia was detected on day 1 after delivery in the mother and on day 4 of life in the baby.**

Microcephaly in Brazil

- 1113 cases of suspected microcephaly, out of which 404 were confirmed as microcephaly, based on concrete evidence just 17 cases were linked to ZIKV infection.
- Assigning exact number of microcephaly cases to ZIKV infection at this time point remains quite trivial.
- Dasti JJ. Zika virus infection: An overview of current scenario. Asian Pacific J Trop Med 2016; 9: 621-5.

Microcephaly in Colombia

- 11944 pregnant women with ZVD were reported in Colombia, with 1484 (12%) of these cases confirmed on RT-PCR assay.
- 90% infected during third trimester and no infants with microcephaly.
- A majority of the women who contracted in the first or second trimester at the time at this report (April 2, 2016).

- อย่างไรก็ตาม กลุ่มแพทย์ชาวอาร์เจนตินาเห็นว่า ภาวะศีรษะเล็กแต่กำเนิดที่ระบาดในบราซิลไม่ใช่เกิดจากไข้ชิก้า แต่เกิดจากการฉีดสารฆ่าลูกน้ำยุงลายในน้ำดื่มน้ำใช้ของประเทศตั้งแต่ปี พ.ศ.2557 เพื่อหยุดพัฒนาการของลูกน้ำยุง (mosquito larvae) ในน้ำดื่ม เช่นในรัฐเปร์นัมบูโก (Pernambuco) ประเทศบราซิล โดยรัฐนี้เป็นรัฐแรกที่สังเกตเห็นปัญหาภาวะศีรษะเล็กแต่กำเนิด โดยพบภาวะศีรษะเล็กแต่กำเนิดถึงร้อยละ 35 ของภาวะศีรษะเล็กแต่กำเนิดที่พบทั่วประเทศ⁽⁸⁾



- กลุ่มแพทย์ชาวอาร์เจนตินาเหล่านี้ได้ชี้ให้เห็นว่า ในอดีตที่เคยมีการระบาดของโรคไข้ซิกา ก็ไม่เคยมีรายงานว่าพบทารกที่มีภาวะศีรษะเล็กแต่กำเนิดที่เกี่ยวข้องกับไข้ซิกาเลยโดยความเป็นจริงแล้วประมาณร้อยละ 75 ของประชากรประเทศต่าง ๆ ที่มีการระบาดของโรคไข้ซิกาเคยมีการติดเชื้อไวรัสที่มีการระบาดโดยผ่านยุงมาแล้ว⁽⁸⁾



- นอกจากนี้มีรายงานของสื่อมวลชนกล่าวว่า ในประเทศเพื่อนบ้านอื่น ๆ เช่น โคลอมเบีย ไม่พบว่ามีภาวะศีรษะเล็กแต่กำเนิดในประเทศเลย แม้ว่าจะมีมารดาที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคไข้ซิกาถึง 3,177 ราย⁽⁹⁾



3. รู้ได้อย่างไรว่ามีภาวะศีรษะเล็กแต่กำเนิด

- การที่เส้นรอบศีรษะทารกในครรภ์ (HC) ต่ำกว่าค่าเฉลี่ยในอายุครรภ์นั้น ๆ 2 หรือ 3 S.D. (standard deviation) จัดเป็น mild microcephaly แต่หาก HC ต่ำกว่าค่าเฉลี่ยในอายุครรภ์นั้น ๆ 3 S.D. จัดเป็น severe microcephaly
- ในกรณีที่ไม่ทราบอายุครรภ์ที่แท้จริง ให้ใช้

HC/AC น้อยกว่า 3 S.D.

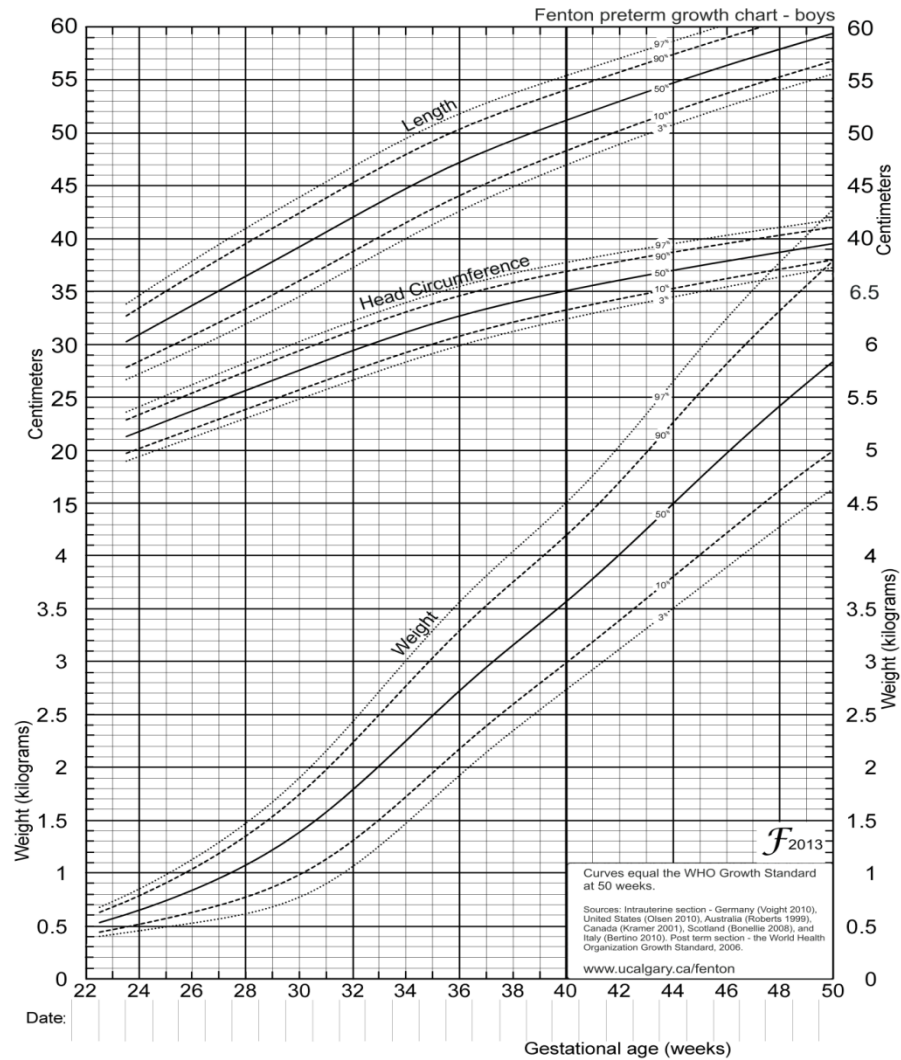
FL/HC มากกว่า 3 S.D



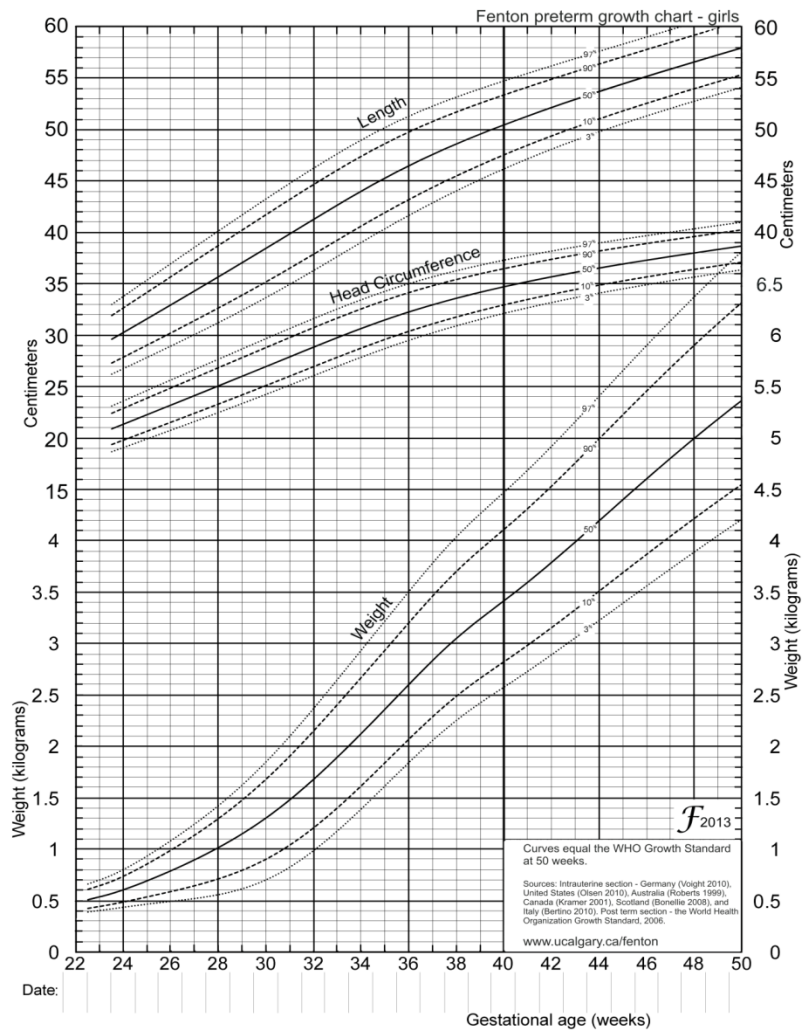
- Pan American Health Organization (PAHO) และองค์การอนามัยโลก (World Health Organization) WHO แนะนำให้ใช้การวินิจฉัยภาวะตีรณะเล็กแต่กำเนิดโดยใช้ค่าเส้นรอบตีรณะต่ำกว่าเปอร์เซนไทล์ ที่ 3 (P_3) แทนการใช้ค่าที่ต่ำกว่า 2 S.D. เพราะว่าทั้งสองค่านี้มีค่าใกล้เคียงกัน แต่ P_3 เป็นค่าที่เข้าใจได้ง่าย และใช้กันแพร่หลายอยู่แล้วในทีมดูแลสุขภาพ⁽⁴⁾



รูปที่ 1 Fenton preterm growth chart ในทารกเพศชาย ⁽¹¹⁾



รูปที่ 2 Fenton preterm growth chart ในทารกเพศหญิง⁽¹¹⁾



4. อุบัติการณ์ของภาวะศีรษะเล็กแต่กำเนิด

- มีความแปรผันไปขึ้นอยู่กับคำจำกัดความที่ใช้ในการศึกษา
- สหรัฐอเมริกา มีอุบัติการณ์ของ Microcephaly 1.6 ต่อการคลอด มีชีพ 1,000 ราย (Livebirths)⁽¹²⁾
- แต่ในแถบสแกนดิเนเวียกลับพบได้น้อยกว่ามาก เช่น ประเทศสวีเดนพบระหว่าง 1 : 6,000 – 1 : 10,000 การคลอด⁽¹³⁾ และประเทศเนเธอร์แลนด์พบระหว่าง 1 : 93,000 การคลอด⁽¹⁴⁾



5. สาเหตุของภาวะศีรษะเล็กแต่กำเนิด

สามารถแบ่งเป็น 2 กลุ่ม โดยแบ่งตามความพิการแต่กำเนิดว่ามีร่วมด้วยหรือไม่ดังนี้⁽¹⁵⁾

5.1 Microcephaly ที่มีความพิการแต่กำเนิดอื่นร่วมด้วย

5.2 Microcephaly ที่ไม่มีความพิการแต่กำเนิดอื่นร่วมด้วย



5.1. ภาวะศีรษะเล็กแต่กำเนิด ที่มีความพิการแต่กำเนิดอื่นร่วมด้วย

A. Genetic

1. Chromosomal aberrations
2. Single gene defects

B. Environmental

1. Prenatal infections
2. Prenatal exposure to drugs or chemicals
3. Maternal phenylketonuria

C. Unknown etiology

1. Recognized syndromes
2. Undefined combinations



5.2 ภาวะศีรษะเล็กแต่กำเนิด ที่ไม่มีความพิการแต่กำเนิดอื่นร่วมด้วย

- A. Genetic
- B. Environmental
- C. Unknown etiology Happy puppet syndrome



6.การวินิจฉัยแยกโรคภาวะศีรษะเล็กแต่กำเนิด (10,16)

1. Craniosynostosis
2. Anencephaly
3. Atelencephaly / aprosencephaly
4. Hydrocephaly
5. Brain atrophy



7. ปัญหาของการวินิจฉัยภาวะศีรษะเล็กแต่กำเนิด

1. เกณฑ์การวินิจฉัยที่ไม่เหมือนกัน
2. อายุครรภ์ที่ไม่ชัดเจนเนื่องจากมารดาส่วนหนึ่งจำ LMP ไม่ได้
3. ภาวะทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์ (IUGR) อาจทำให้การวินิจฉัย Microcephaly ยากขึ้น
4. การเจริญเติบโตของศีรษะทารกจะไม่ช้าลงจนเห็นได้อย่างชัดเจนจนกระทั่งเข้าไตรมาส 3⁽¹⁷⁾



8. การวินิจฉัยโรคไข้ชิกานในหญิงตั้งครรภ์

8.1 อาการและอาการแสดง : ผู้ที่ติดเชื้ออาจมีอาการไข้ ปวดศีรษะ มีผื่นแดงแบบ maculopapular ที่บริเวณลำตัว แขน ขา เยื่อบุตาอักเสบ ตาแดง ปวดข้อ อ่อนเพลีย อาจจะมีอาการต่อมน้ำเหลืองโต และอุจจาระร่วง



8.2 การสอบสวนทางระบาดวิทยาของโรคไข้ฉีกา

- นิยามผู้ป่วยที่เป็นหญิงตั้งครรภ์ที่ต้องดำเนินการสอบสวนโรคไข้ฉีกา (สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค) (Patient under investigation, PUI) หมายถึง
 - ก. มีผื่น maculopapular และมีอาการอย่างน้อย 1 ใน 3 ของอาการดังต่อไปนี้ 1) ไข้ 2) ปวดข้อ 3) ตาแดง หรือ
 - ข. มีไข้ และมีอาการ 2 ใน 3 ของอาการดังต่อไปนี้ 1) ปวดศีรษะ 2) ปวดข้อ 3) ตาแดง



- 8.3 การวินิจฉัยโรคไข้ชิกกา

- ก. วินิจฉัยจากประวัติและอาการของผู้ป่วยโดยคัดเข้าหญิงตั้งครรภ์ที่อยู่ในกลุ่ม PUI ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น
- ข. วินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ โดยเก็บตัวอย่างเลือด ปัสสาวะ และสารคัดหลั่งอื่น ๆ เช่น น้ำลาย



ค.การเก็บตัวอย่างในผู้ป่วยสงสัย

- ค.1 ภายใน 5 วันนับจากวันเริ่มป่วย ให้เก็บ serum ปัสสาวะส่งตรวจโดยวิธี RT-PCR
- ค.2 ในช่วงระยะ 5-14 วันนับจากวันเริ่มป่วย ให้เก็บแต่ปัสสาวะเพื่อส่งตรวจหาเชื้อซิกา โดยวิธี RT-PCR



ง. การเก็บตัวอย่างในทารกแรกเกิด

ในรายที่วินิจฉัยทารกมีภาวะซีรษะเล็กแต่กำเนิดที่ทราบก่อนแล้ว
ในขณะที่ตั้งครรภ์หรือหลังคลอด โดยเก็บ serum ของทั้งมารดาและ
ทารกเพื่อหา IgM



9.การดูแลรักษาหญิงตั้งครรภ์ที่สงสัย/ยืนยันการติดเชื้อซิคา

- 9.1 การดูแลหญิงตั้งครรภ์

ก. ให้ดูแลโดยสูติแพทย์ระดับโรงพยาบาลจังหวัด ร่วมกับอายุรแพทย์ทั่วไป / อายุรแพทย์โรคติดเชื้อ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีอาการไม่รุนแรง ให้ดูแลรักษาตามอาการและให้คำปรึกษาแนะนำทางจิตใจ

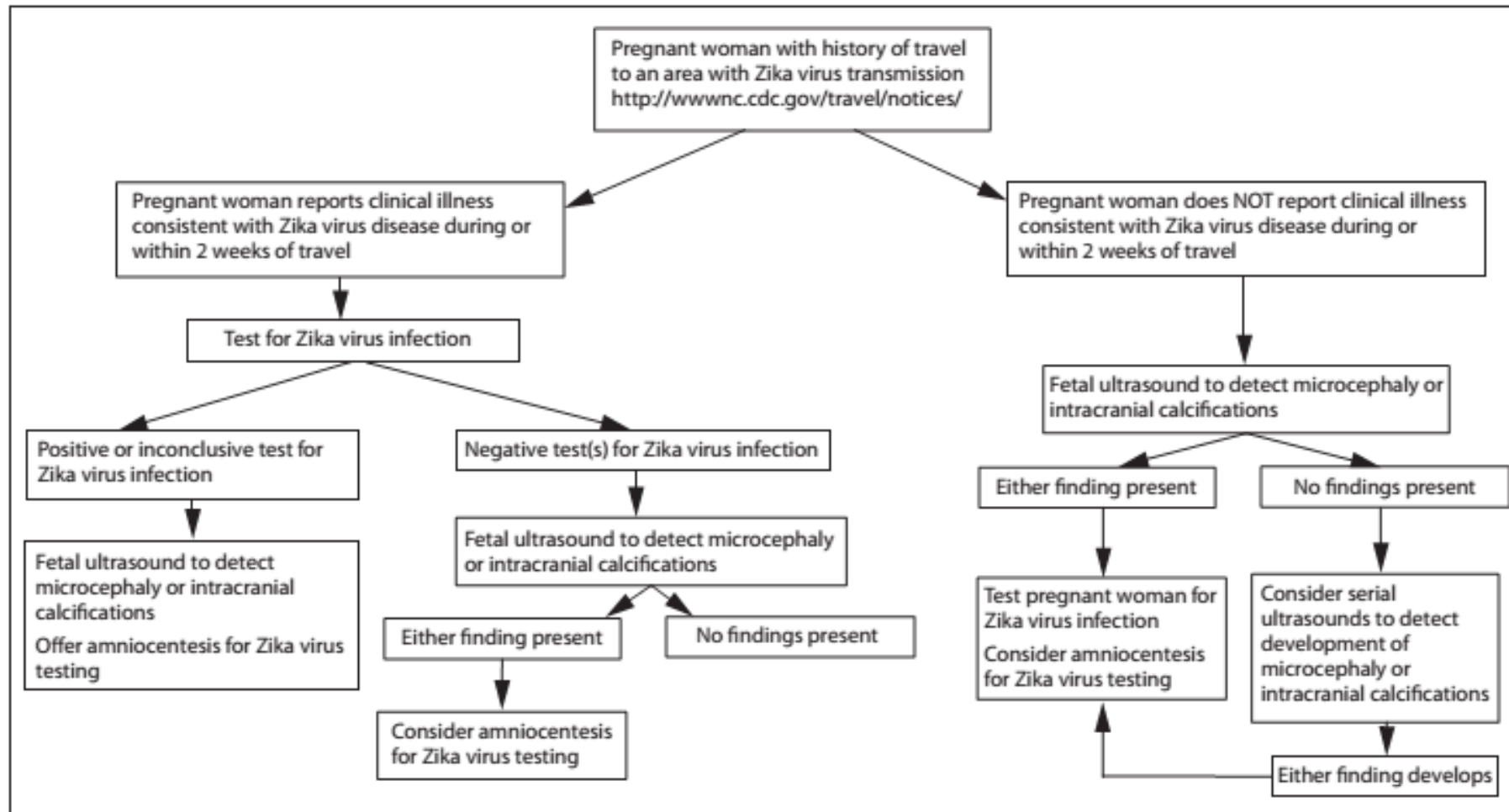


9.2 การดูแลทารกในครรภ์

- ก. พยายามยืนยันอายุครรภ์ให้ใกล้เคียงความจริงมากที่สุด
- ข. ตรวจ ultrasound เพื่อดูความพิการแต่กำเนิดโดยเฉพาะภาวะศีรษะเล็กแต่กำเนิด เมื่อแรกคลอดเพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐาน (baseline)
- ค. ตรวจ ultrasound ติดตามเพื่อสืบค้นภาวะศีรษะเล็กแต่กำเนิดและความพิการแต่กำเนิดอื่น ๆ เช่น สมอง
- ง. ประเมินสุขภาพทารกในครรภ์ (Fetal surveillance) และการเจริญเติบโตของทารกในครรภ์ เช่น NST, ultrasound
- จ. เมื่อพบความผิดปกติให้พิจารณาปรึกษาทีมแพทย์ผู้เชี่ยวชาญตามความเหมาะสม

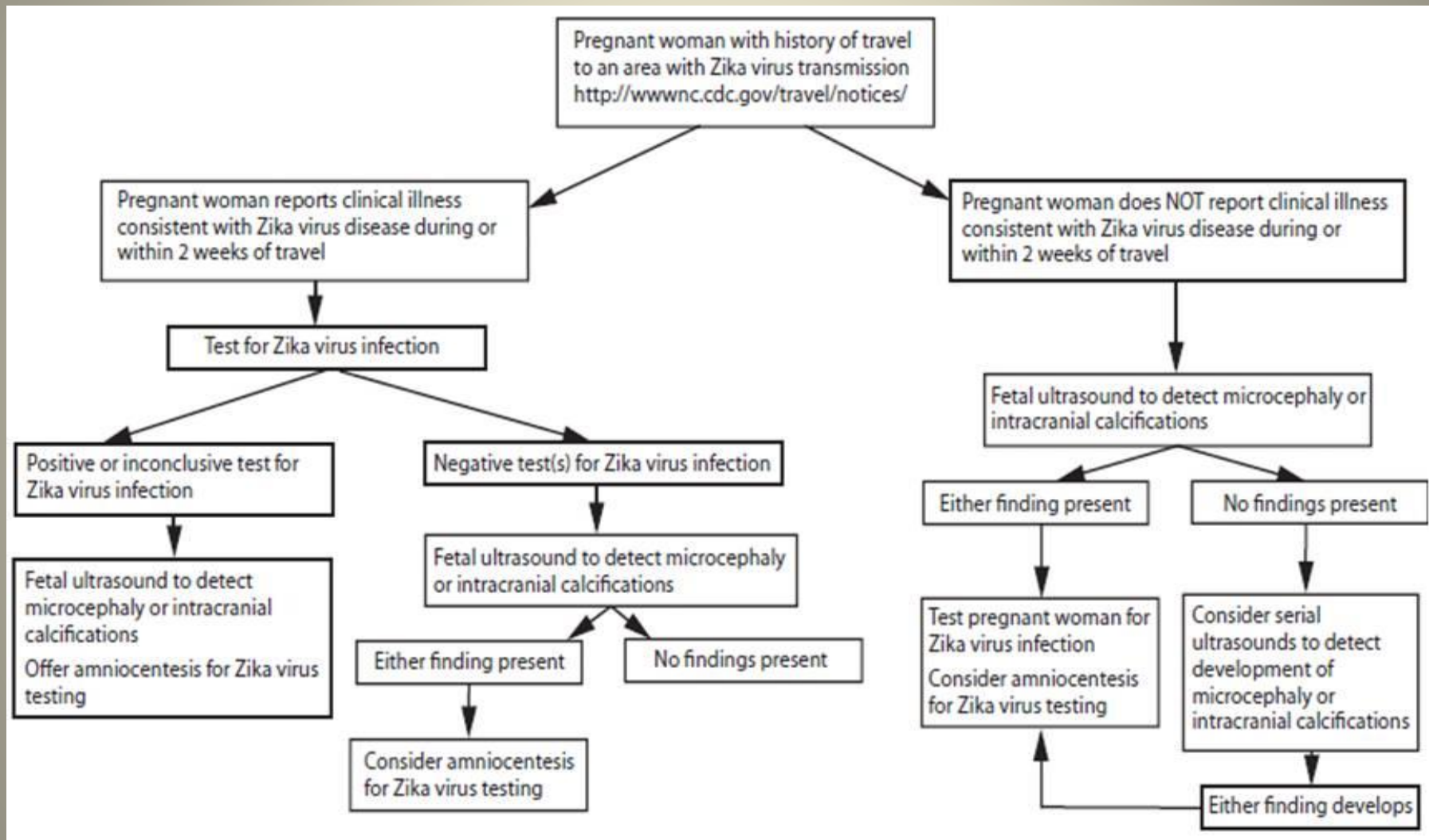


FIGURE. Interim guidance: testing algorithm^{*,†,§} for a pregnant woman with history of travel to an area[¶] with Zika virus transmission, with or without clinical illness^{**} consistent with Zika virus disease

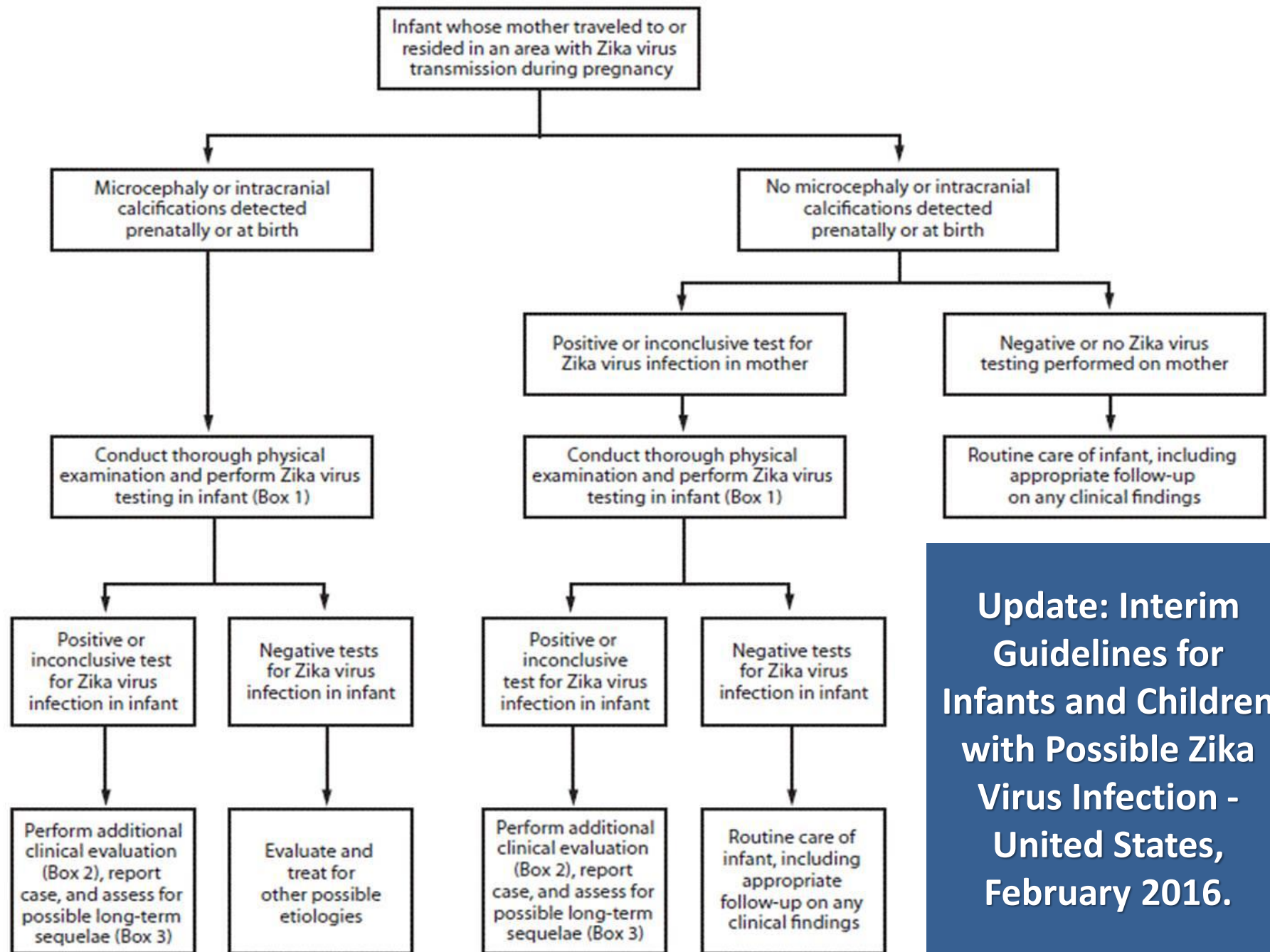


CDC interim guidelines January 19,2016

Interim Guidelines for Pregnant Women with history of travel to area with Zika virus transmission with or without clinical illness— United States, 2016



Infected pregnant women should be referred to specialist



**Update: Interim
Guidelines for
Infants and Children
with Possible Zika
Virus Infection -
United States,
February 2016.**

Prevention

- Use of repellants which are deemed safe and offer the highest safety level in pregnancy such as DEET, Picaridin (Icaridin, Bayrepel), IR3535 (ethyl butylacetylaminopropionate)
- Oil of lemon eucalyptus should be avoided in pregnancy and breastfeeding
- Dogan AC, et al. The Zika virus and pregnancy: evidence. Management, and prevention. J Matern Fetal Neonatal Med .2016.

10. พยากรณ์โรคใช้ชีกา

- การพยากรณ์โรคแปรผันมากขึ้นกับความพิการแต่กำเนิดที่พบร่วมด้วยหรือเป็นอยู่แล้ว⁽¹³⁾
- ทารกที่มีภาวะศีรษะเล็กที่วินิจฉัยได้ภายในขวบปีแรก⁽¹²⁾
 - : ถ้า HC ต่ำกว่าค่าเฉลี่ย 2-3 S.D. พบว่าร้อยละ 33 เป็น moderate หรือ Severely MR
 - : ถ้า HC ต่ำกว่าค่าเฉลี่ย > 3 S.D. พบว่าร้อยละ 62 เป็น moderate หรือ Severely MR



10. พยากรณ์โรคใช้ชีกา

- - บางรายงานพบว่าร้อยละ 50-99 ของทารกมีภาวะศีรษะเล็ก มี Mental retardation⁽¹³⁾
- - พยากรณ์โรคขึ้นกับความรุนแรงของภาวะทารกศีรษะเล็ก +/- Aneuploidy⁽¹¹⁾



สรุป

- หญิงตั้งครรภ์ที่อยู่ในกลุ่ม PUI
- ก. มีผื่น maculopapular และมีอย่างน้อย 1 ใน 3 อาการต่อไปนี้ (ไข้, ปวดข้อ, ตาแดง) หรือ
- ข. มีไข้ และมี 2 ใน 3 ของอาการต่อไปนี้ ปวดศีรษะ ปวดข้อ ตาแดง

ให้ส่งทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาเชื้อซิกา



พบการติดเชื้อ / สงสัยว่าติดเชื้อซิคา

รักษามาตามอาการ

ดูแลทารกในครรภ์





**Thank You Very Much
For
Your Attention**

