

INFECȚIILE NOU-NĂSCUTULUI CU HERPESVIRIDE

Prof. Dr. V. Popescu

Clinica de Pediatrie și Neurologie pediatrică,
Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu”, București

REZUMAT

Virusurile varicela-zoster, citomegalic și herpetice fac parte din familia herpesviride. Nou-născuții pot face aceste infecții *in utero* (prenatal), *peripartum* și *postnatal*. Manifestările clinice ale acestor infecții sunt diverse și depind de: perioada de timp când s-a produs infecția; sursa infecției; imunitatea maternă și de alți factori neonatali. Infecția cu virusul herpes simplex (VHS) este invariabil simptomatică la nou-născut, având o înaltă morbiditate și mortalitate, chiar în situația unei terapii antivirale adecvate. Infecțiile cu virusurile varicela-zoster și citomegalic pot fi asimptomatice sau simptomatice; o minoritate a acestor nou-născuți cu infecție inițial asimptomatică dezvoltă sechele tardiv. Acyclovirul este medicația standard a infecțiilor neonatale cu VHS și a multor cazuri de infecție neonatală cu VVZ (virusul varicela-zoster). Ganciclovirul este medicația de elecție pentru infecția neonatală simptomatică cu VCM (virusul citomegalic). Copiii infectați necesită o urmărire de durată pentru monitorizarea manifestărilor tardive ale acestor infecții.

Cuvinte cheie: Infecții cu herpesviride: virusul varicela-zoster, virusul herpes simplex, virusul citomegalic; nou-născut

ABSTRACT

Herpesviridae infections in newborns: varicella-zoster virus, herpes simplex virus and cytomegalovirus

Varicella zoster virus (VZV), herpes simplex virus (HSV) and cytomegalovirus (CMV) are all members of the *Herpesviridae* family. Infants may acquire these viral infections *in utero*, peripartum, or postnatally. The clinical manifestation of these infections are diverse and depend on the time of infection, source of infection, maternal immunity, and other neonatal factors. HSV infections are invariably symptomatic in neonates with high morbidity and mortality, even with appropriate antiviral therapy. VZV and CMV infections may be asymptomatic or symptomatic; a minority of those infants with initially asymptomatic infection develop long-term sequelae. Acyclovir is the standard of care for neonatal HSV infections and many cases of neonatal VZV infection. Ganciclovir therapy may be considered for infants with symptomatic CMV infection. Infected infants require long-term follow-up to monitor for late-onset disease manifestations.

Key words: Herpesviridae infections; varicella zoster virus; herpes simplex virus; cytomegalovirus; newborn

VIRUSUL VARICELLA ZOSTER (VVZ)

Virusul varicela zoster (VVZ) este un virus ADN dublu-spiralat, foarte contagios, care aparține subfamiliei *alfaherpesviridae* a virusurilor herpetice dermo-neurotrope. Infecția primară cu VVZ determină varicela; reactivarea VVZ latent determină zona zoster. Nou-născuții pot fi infectați cu VVZ *in utero*, *perinatal* sau *postnatal*. Infecția *in utero* și *perinatal* rezultă din transmiterea transplacentară a VVZ de la mamă la făt. Varicela postnatală este transmisă prin contact direct sau prin picăturile lui Pflügge de la bolnavii cu varicelă. Sindromul varicela congenitală rezultă din infecția primară cu VVZ, în cursul perioadei precoce a sarcinii, de la mamă. Nu sunt raportate cazuri de sindrom varicelă congenitală ca urmare a infecției cu zona zoster, în cursul sarcinii, la mamă; în cazurile de zona zoster în cursul sarcinii, absența viremiei poate explica absența transmiterii VVZ la făt (Enders și colab, 1994).

Sindromul congenital cu VVZ a fost descris de Laforet în 1947 la un nou-născut la termen a cărui mamă a prezentat varicelă în a 8-a săptămână de sarcină. Nou-născutul era sever afectat: avea leziuni cicatriceale pe tegumente, *varus ecvin*, hipoplazia și atrofia membrelor inferioare, disfuncție sfincteriană gastro-

intestinală și genito-urinară, nistagmus, atrofie optică bilaterală, hidrocefalie, atrofie corticală, hipoplazie cerebeloasă și retard al dezvoltării.

Criteriile de diagnostic pentru sindromul varicela congenitală sunt după Alkalay și colab (1987):

- evidența infecției variceloase la mamă în cursul sarcinii;
- leziuni cutanate congenitale la nou-născut cu distribuție dermatomală;
- demonstrarea imunologică sau clinică a infecției congenitale la nou-născut (*imunologic*: prezența de IgM specifice pentru VVZ după expulzie sau prezența de IgG specifice pentru VVZ persistente după vârsta de 7 luni sau *clinic*: evidența de zona zoster în perioada copilăriei urmată de o creștere a anticorpilor specifici pentru VVZ).

Deoarece VVZ este dificil de cultivat de la nou-născuții afectați, criteriile de diagnostic ale sindromului congenital cu VVZ se bazează pe evidența serologică a infecției *in utero* în absența izolării virusului.

Manifestările clinice ale sindromului congenital cu VVZ includ:

- cicatrici cutanate cu distribuție dermatomală;
- hipoplazie/atrofia extremităților;
- prezența de leziuni oculare și ale SNC (tabelul 1).

Tabelul 1

Manifestări clinice ale sindromului varicela congenitală
(după Enright și colab, 2004)

Cicatrice cutanate cu distribuție dermatomală	
Anomalii neurologice	
	Hidrocefalie/atrofie corticală (35%)
	Atrofie cerebeloasă
	Convulsii
	Microcefalie
	Sindrom Horner (24%)
	Paralizii de nervi
	Retard mental (18%)
Anomalii scheletice/ale extremităților	
	Hipoplazie (80%)
	Atrofie
	Pareze (65%)
Anomalii oculare	
	Atrofia nervului optic
	Corioretinită
	Microftalmie
	Cataractă
	Heterocromie
	Anisocorie
Anomalii auditive	
	Surditate neurosenzorială
Anomalii gastrointestinale	
	Reflux gastroesofagian
	Stenoză/atrezie intestinală
	Anomalii sfincteriene
Anomalii genito-urinare	
	Hidronefroză
	Hidroureter
	Testiculi necoborâți în scrot

Manifestările neobișnuite ale anomaliilor segmentare ale tegumentelor, sistemului musculo-scheletal și SNC a determinat pe Higa și colab (1987) să facă unele speculații asupra patogeniei sindromului de varicelă congenitală. Teoria sa constă în aceea că o infecție fetală primară cu VVZ apare fără sechele aparente, dar că reactivarea VVZ fetal determină malformații congenitale cu leziuni segmentare cutanate, cu distribuție dermatomală analoage celor din zona zoster, atrofie ipsilaterală a extremităților și anomalii ale SNC.

O serie de studii raportează că incidența varicelei congenitale, urmare a infecției primare a mamei cu VVZ în cursul sarcinii, variază între 0,4 și 9% (Enders și colab, 1994; Paryani și colab, 1986; Pastuszak și colab, 1994; Mouly și colab, 1997; Kent și colab, 2000; Harger și colab, 2002).

Incidența sindromului varicelei congenitale a fătului depinde de momentul în care infecția maternă a fost realizată în cursul sarcinii. Cu cât intervalul de timp între varicela maternă și varicela congenitală este mai mic (mai puțin de o săptămână) cu atât copilul va primi mai puțini anticorpi de la mama sa; afectarea este maximă în cursul primei viremii și maladia are o expresie maximală. Incidența sindromului varicelei congenitale este de 0,4% dacă infecția maternă s-a realizat înainte de săptămâna a 12-a de sarcină, crescând la 2% când infecția maternă s-a produs între a 13-a și a 20-a săptămână de viață. Sarcinile complicate

de infecția variceloasă primară trebuie să beneficieze de o evaluare ecografică între a 20-a și a 22-a săptămână de gestație pentru evaluarea creșterii fătului, a extremităților și aspectului anatomic al sistemului nervos central și al ochilor (Enders și colab, 1994; Mouly și colab, 1997; Kent și colab, 2000). Deoarece ultrasonografia singură permite doar diagnosticul tardiv al sindromului varicelei congenitale, analiza lichidului amniotic sau al sângelui fetal prin PCR (*polymerase chain reaction*) poate avea un rol important în identificarea precoce a infecției fetale (Mouly și colab, 1997). Într-un studiu efectuat de Mouly și colab (1997) reacția PCR a fost mult mai sensibilă decât cultura virală standard pentru detectarea VVZ în lichidul amniotic, obținut înainte de a 24-a săptămână de gestație.

Nou-născuții femeilor care au contractat infecția variceloasă primară în cursul sarcinii trebuie să fie evaluate pentru depistarea anomaliilor la nivelul sistemelor nervos central, scheletal, ocular, gastrontestinal și genito-urinar. Aceștia trebuie, de asemenea, testați pentru evidențierea IgM-VVZ specifice (Alkhalay și colab, 1987); totuși, limitele prezenței IgM specifice pentru VVZ în susținerea diagnosticului de varicelă congenitală trebuie să fie luate în discuție (Enright și colab, 2004). Pe o serie de 631 de cazuri de feți expuși la infecția variceloasă în cursul sarcinii, numai 25% din nou-născuții cu sindrom varicela-zoster congenitală prezentau IgM specifice pentru VVZ (Enders și colab, 1994).

Infecția perinatală cu VVZ este rezultatul transmiterii de la mamă la făt a infecției la finele sarcinii, în perioada expulziei sau imediat după. Între 24% și 60% din copiii născuți de mame care au făcut varicelă în perioada cuprinsă între 2,5 săptămâni înainte și o săptămână după expulzie au făcut varicelă (Miller și colab, 1989; Meyers, 1974). Anterior utilizării de rutină a terapiei antivirale, rata de mortalitate în aceste situații era între 14 și 31% (Meyers, 1974; DeNicola și colab, 1979). Varicela perinatală este în particular severă dacă *rash*-ul matern apare în perioada cuprinsă între 5 zile înainte și 2 zile după expulzie (Prober și colab, 1990). O serie de factori explică creșterea severității bolii în astfel de cazuri. Deoarece anticorpii anti-varicelă nu se mai dezvoltă cel puțin 5 zile după apariția *rash*-ului, mamele care fac varicelă în cursul ultimelor zile de sarcină nu mai produc anticorpi specifici față de VVZ. Astfel, feții acestor mame nu mai primesc anticorpii specifici VVZ pe cale transplacentară, situație care poate realiza o atenuare a bolii neonatale (Prober și colab, 1990; van Der Zwet și colab, 2002). Cu toate acestea, acești feți sunt expuși la viremia maternă *in utero*; astfel, ei sunt supuși „injecției“ directe sistemice a unei „încărcături“ virale substanțiale.

Varicela neonatală ce apare în următoarele 10 zile ce urmează expulziei, realizează un tablou clinic de bronhopneumonie, afectări viscerale multiple cu ulcerării digestive, afectare meningo-encefalică. În acest caz, erupția variceloasă este o sursă de contagiune pentru alți nou-născuți și prematuri. Mortalitatea în varicela neonatală este de ordinul a 20% (Peigue-Lafeuille, 1988).

CDC (*The Center for Disease Control and Prevention*) recomandă administrarea de imunoglobuline varicela-zoster (VZIG) la orice nou-născut al unei mame care a făcut varicelă în intervalul de 5 zile înaintea expulziei și 2 zile după expulzie (CDC of varicella, 1996).

Mulți experți recomandă, de asemenea, tratamentul acestor copii expuși cu acyclovir intravenos. Deși nu există *trialuri* controlate privind tratamentul cu acyclovir intravenos, în tratamentul infecției variceloase perinatale, o serie de cazuri publicate sugerează că această terapie poate atenua severitatea bolii (Kavaliotis, 1992); cu toate acestea severitatea și chiar decesul sunt citate în infecția perinatală cu virusul varicela-zoster, în ciuda unei terapii adecvate cu IgVZ și a acyclovirului, pe cale intravenoasă (Miller și colab, 1989; Holland și colab, 1986).

Deoarece transportul maxim transplacentar al imunoglobulinelor apare în trimestrul al 3-lea, sugarii cu prematuritate extremă, expuși la varicelă printr-o sursă non-maternală, pot fi lipsiți de IgG specifice – VVZ, chiar dacă mama sugarului în cauză este imună la VVZ.

De aceea, CDC recomandă administrarea de Ig VVZ la sugarii prematuri expuși la VVZ dacă ei au o greutate mai mică de 1000 g sau au fost născuți anterior săptămânii a 28-a de sarcină (MMWR, 1996). Aceste recomandări sunt însă puse sub semnul întrebării de unii cercetători (van Der Zwet și colab, 2002) într-un studiu pe 221 de nou-născuți cu greutate (sub 1000 g) și vârstă gestațională mică (sub 28 de săptămâni), care aveau totuși titruri de anticorpi VVZ determinabili.

Nou-născuții expuși în prima lună de viață la surse de infecție cu VVZ nonmaternală pot, de asemenea, avea un risc crescut de boală severă (Miller și colab, 1989; CDC, 1996), în special dacă mama este seronegativă (Prober și colab, 1990; Heuchan și colab, 2001). De aceea mulți experți recomandă administrarea de IgGVZ la acei sugari la care expunerea la infecția cu VVZ este recunoscută în timp util (Prober și colab, 1990; Heuchan și colab, 2001); ghidurile CDC nu recomandă însă administrarea de IgVZ pentru sugarii născuți la termen sănătoși, expuși postnatal la VVZ, chiar dacă mama are un istoric de absență a infecției cu VVZ (CDC, 1996).

VIRUSUL HERPES SIMPLEX (VHS)

Virusul Herpes simplex (VHS) (tipurile 1 și 2) face parte din subfamilia *Alphaherpesvirinae* ale virusurilor herpetice (Prober, 2003). Infecția latentă a VHS are sediul esențial în ganglionii nervoși, ca urmare a infecției primare. Reactivarea virusului apare în ciuda prezenței imunității celulare și humorale (Prober, 2003).

Infecția cu VHS se definește clinic și serologic. Serologic, infecția cu VHS poate fi primară, non-primară sau recurentă (Annunziato și colab, 1996). Infecția primară este definită ca o infecție cu VHS₁ sau VHS₂ ce apare la un individ seronegativ pentru ambele virusuri. Infecția non-primară este definită prin izolarea VHS₁ sau VHS₂ la un individ în prezența de anticorpi heterologi în perioada unei infecții curente; de exemplu, izolarea VHS₁ la un individ care este seronegativ pentru VHS₁, dar este seropozitiv pentru VHS₂. Infecția recurentă este definită prin izolarea VHS₁ sau a VHS₂ la indivizi cu anticorpi preexistenți pentru tipul de virus izolat. Clasificarea clinică a infecției cu VHS este stabilită independent de clasificarea serologică. Astfel, cu excepția perioadei neonatale, infecțiile primare, non-primare și recurente pot fi simptomatice sau asimptomatice.

Incidența estimată anual a infecției neonatale cu VHS variază de la 1 la 1400 la 1 la 30.000 de nașteri, având ca rezultat prezența de 1500-2200 de cazuri, în fiecare an în SUA (Gutierrez și colab, 1999).

Deoarece majoritatea infecțiilor neonatale cu VHS sunt consecința transmiterii de la mamă, în cursul expulziei, prevalența VHS genital și achiziția sa în cursul sarcinii sunt relevante atât pentru diagnosticul infecției cu VHS cât și pentru prevenția sa. Tipul de VHS₂ este cel mai frecvent în cauză la nou-născut. Riscul principal în cursul sarcinii este transmiterea infecției în cursul nașterii. Numai femeile care excretă virusul la termen constituie grupul de risc.

Studii remarcabile efectuate în SUA de *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) III, în cursul perioadei 1988-1994 au demonstrat că sub 10% din toți indivizii VHS₂ seropozitiv au un istoric de infecție genitală cu VHS. Alți cercetători au demonstrat că istoricul și examenul fizic sunt insuficiente pentru identificarea a peste 50% din cazurile de infecție cu VHS.

Rata crescută a cazurilor de infecție nerecunoscută cu VHS₂ constituie în special o problemă când se evaluează riscul matern pentru infecția genitală cu VHS și pentru transmiterea infecției la nou-născut. 50-70% din nou-născuții infectați cu VHS sunt născuți din cupluri fără istoric maternal sau paternal de infecție cu VHS (Arvin și colab, 2001; Brown și colab, 2003; Whitley și colab, 1991). Rata de transmitere a infecției

cu VHS depinde de tipul de infecție maternă la expulzie și de unii factori obstetricali. O rată semnificativ crescută a infecției neonatale cu VHS apare în prezența unei infecții materne primare subclinice în raport cu infecțiile recurente cu VHS.

Operația cezariană scade semnificativ riscul de infecție neonatală cu VHS; această aserțiune nu este admisă de alte studii (Stone și colab, 1989). Tabloul clinic al infecției neonatale cu VHS este clasificat în trei categorii de manifestări:

1. manifestări de tipul skin/eye/mouth – SEM – (cutanate/oculare/cavitate bucală);
2. manifestări ale sistemului nervos central (SNC);
3. boală diseminată (tablou de septicemie), cu sau fără implicarea SNC.

Pe un studiu larg la nou-născuții cu infecție cu VHS, pe o perioadă de două decade, cele mai sugestive semne clinice erau convulsiile și leziunile cutanate veziculoase (Kimberlin și colab, 2001 și 2001). Alte semne comune și simptome asociate cu infecția neonatală cu VHS includ: letargia, instabilitatea termică, febra, conjunctivita, coagularea intravasculară diseminată, pneumonia, hepatita și encefalita (Kimberlin și colab, 2001). O minoritate de nou-născuți cu infecție cu VHS nu prezintă niciodată leziuni cutanate în cursul evoluției bolii (Enright și colab, 2004).

Acei nou-născuți cu manifestări de tipul (1) skin/eye/mouth (SEM) fără vezicule cutanate au infecția limitată la ochi sau membranele mucoase. Nou-născuții cu leziuni cutanate veziculoase continuă frecvent să dezvolte leziuni cutanate în primele zile după inițierea terapiei antivirale (Kimberlin și colab, 2001). Manifestările neurologice sunt mai tardive decât cele de tipul skin/eye/mouth (SEM) sau de tipul bolii diseminate (tablou de septicemie) (în jurul a 16 zile de viață versus 11 zile față de celelalte manifestări clinice citate).

Infecția cu VHS trebuie luată în discuție la orice nou-născut cu culturi bacteriene negative în primele 4 săptămâni de viață.

Hutto și colab (1987) au descris 13 cazuri de infecție cu VHS considerate congenitale. Nou-născuții afectați erau născuți de femei cu infecție primară și recurență genitală cu VHS în cursul sarcinii. Afectarea multisistemică era prezentă în fiecare caz. Nou-născuții prezentau leziuni cutanate veziculare și cicatrici cutanate la naștere; 92% aveau anomalii ale SNC ce includeau microcefalia, hidranencefalia, atrofia cerebrală și prezența de chisturi subependimale. Anomaliile oftalmologice includeau microftalmia și corioretinita.

Diagnosticul infecției cu VHS necesită un mare indice de suspiciune. Anamneza mamei este, în special, importantă dacă herpesul genital nu este cunoscut, ca și prelevările virusologice la nivelul colului uterin, care

pot demonstra rapid prezența virusului *herpes simplex*, situație care aduce proba de diagnostic.

Contaminarea cu VHS, în perioada neonatală, poate avea totuși cauze multiple:

- transmiterea prin intermediul unui pacient cu gingivostomatită sau cu herpes labial, persoana în cauză fiind mama, un membru din familie sau din personalul medico-sanitar;
- alt copil afectat, nou-născut sau membru al fratrici.

În practica curentă, pediatrul poate fi confruntat cu probleme la un nou-născut, care după expulzie, prezintă la examenul obiectiv câteva vezicule cutanate evocatoare de herpes. Riscul unei diseminări cu punct de plecare la nivelul unei leziuni cutanate este foarte mare pentru mulți autori (Bolyai-Sullivan și colab, 1983); 70% din nou-născuții cu vezicule fac un herpes generalizat sau localizat la SNC.

Diagnosticul de laborator al infecției cu VHS trebuie să includă: analiza LCR (numărul de celule, proteine și glucoză); reacția PCR (*polymerase chain reaction*) în LCR; testarea anticorpilor în fluorescența directă (*direct fluorescent antibody testing* – DFA) în leziunile cutanate; culturi virale din nazofaringe, orofaringe, conjunctive, leziuni cutanate, LCR, sânge, urină și scaun; neuroimagică prin MRI (*magnetic resonance imaging*). Testarea DFA este singura aprobată pentru leziunile cutanate; ea nu trebuie efectuată pe specimene de LCR sau pe mucoase datorită unor rezultate fals pozitive ce pot apărea (Arvin și colab, 2001).

Testarea specimenelor de sânge sau ser prin reacția PCR la nou-născuții cu infecție cu VHS dovedită a fost pozitivă la un mic număr de cazuri (Diamond și colab, 1999). O serie de cercetători au izolat VHS ADN prin reacția PCR pe sânge uscat pe hârtie de filtru (*carduri Guthrie*), utilizate în *screeningul* metabolic neonatal, (Ilona și colab, 2003). Ambele tehnici sunt cu rol de investigație.

Testele PCR în LCR pot rămâne pozitive în ciuda unei terapii antivirale adecvate, depinzând de extensia bolii; 40% din nou-născuții tratați cu acyclovir parental, în doze mici, au rezultate pozitive ale testului PCR în LCR la finele a 10 zile de terapie (Kimberlin și colab, 2001). O serie de experți recomandă testări seriate PCR în LCR în cazurile de infecție neonatală a SNC (Kimberlin și colab, 2001; Weil și colab, 2002; Guffond și colab, 1994).

Tratamentul și evoluția infecției neonatale cu VHS s-a schimbat în ultimile două decade. Infecțiile neonatale cu VHS netratate s-au asociat cu o rată de letalitate de 50-80%, iar supraviețuitorii au prezentat o morbiditate substanțială pe termen lung (Arvin și colab, 2001).

Analogii nucleozidici, produși de primă generație, ca cytarabina (ara C) și vidarabina (ara A) și adenin-

arabinozida AMP au fost primele antivirale utilizate în tratamentul cu VHS. Toxicitatea acestora este importantă; ele sunt încă utilizate în aplicații locale (coliruri, loțiuni, pomade).

Prođușii de a doua generație au modificat prognosticul infecțiilor grave cu VHS; acyclovirul, reprezentant al acestei a doua generații de medicamente, a constituit prin toxicitatea sa mai redusă și prin modul său de administrare (Whitley și colab, 1991) un progres. În ciuda ameliorării evoluției, acyclovirul în doză de 30 mg/Kg/zi, pe cale parenterală, timp de 10 zile, nu a diminuat semnificativ morbiditatea și mortalitatea infecției neonatale cu VHS. La nou-născuții și sugarii cu afectare a SNC în cadrul infecției cu VHS, utilizarea acyclovirului s-a soldat cu 14% mortalitate și numai între 29% și 43% erau cu o dezvoltare normală la vârsta de 1 an (Whitley și colab, 1991); sugarii cu forme diseminate au evoluat la deces în 50-60% din cazuri (Whitley și colab, 1991). Rezultatele cu acyclovir în doze mai mari (60 mg/Kg/zi) și pe o durată prelungită (peste 10 zile), pe cale parenterală, au fost mai bune (mortalitate de 31% în formele diseminate).

Bazați pe aceste rezultate, recomandările curente pentru tratamentul infecției neonatale cu VHS constau în administrarea de 60 mg/Kg/zi, pe cale intravenoasă, de acyclovir; durata terapiei este dictată de tipul clinic al bolii (14 zile pentru tipul SEM/skin/eye/mouth; 21 de zile pentru afectarea SNC și forma diseminată a bolii).

Măsurile de prevenire a infecției neonatale sunt în schimbare. Strategiile preventive curente includ: nașterea prin operație cezariană; *screening*-ul serologic al femeilor gravide; utilizarea selectivă a acyclovirului profilactic la femeile gravide și vaccinarea. Singura strategie susținută de ACOG (*American College of Obstetricians*) și IDSA (*Infectious Disease Society of America*) este intervenția prin operație cezariană la femeile gravide cu prezența de leziuni genitale active determinate de VHS în perioada expulziei sau prezența de simptome prodromale evidente de infecție genitală (Prober și colab, 1992; ACOG, 2000).

Pentru prevenirea achiziției infecției în cursul sarcinii și consecutiv a transmiterii neonatale, unii autori recomandă *screening*-ul serologic larg, în ciuda faptului că acest model de decizie a *screening*-ului nu pare să fie *cost-eficient* nefavorabil (Rouse și colab, 2000). Cu toate acestea, acești susținători ai *screening*-ului serologic larg, continuă să recomande testarea serologică a VHS în perioada din mijlocul sarcinii la toate femeile (Brown și colab, 2003).

Se recomandă de asemenea (în scopul prevenirii acestei infecții foarte grave):

- excluderea personalului medical sau paramedical ce prezintă herpes labial la procesul de îngrijire a nou-născuților;

- separarea mamei afectate de herpes labial de copilul său, indemn, până în momentul când herpesul labial ajunge în stadiul de cruste.

Încercările de realizare a vaccinului contra infecției cu VHS au fost dezamăgitoare (Correy și colab, 1999). Vaccinul pentru prevenirea infecției cu VHS în perioada gestației și *peripartum* și consecutiv a transmiterii infecției neonatale se pare că nu va fi încă disponibil într-o perioadă de timp scurtă (Enright și colab, 2004).

VIRUSUL CITOMEGALIC (VCM)

Termenul de infecție cu virusul citomegalic (VCM) a înlocuit vechea denumire de maladie a incluziilor citomegalice care s-a bazat numai pe criterii citopatologice. Punerea în evidență a virusului prin tehnici clasice sau moderne (cercetarea antigenelor sau a genomului viral) asociat cu serodiagnosticul a îmbogățit considerabil cunoștințele noastre asupra istoriei naturale a infecției cu VCM.

Pentru pediatru cea mai importantă problemă în cadrul infecției cu VCM este acela al infecției neonatale; după controlul rubeolei congenitale, infecția cu VCM constituie, fără îndoială, cauza cea mai frecventă de embriofetopatie infecțioasă, fără ca să fie posibil încă determinarea exactă a frecvenței și prevalenței sale.

Pediatrii sunt, de asemenea, concentrați asupra diferitelor aspecte care pot fi întâlnite în primoinfecția câștigată cu VCM. În fine, din ce în ce mai mult, se pun probleme privind diagnosticul și controlul infecției la copiii imunodeprimați sau la cei care au efectuat o grefă de rinichi sau de măduvă osoasă.

VCM aparține grupei herpes-virusurilor, respectiv subfamiliei *betaherpesvirinae*. Infecția primară este urmată de o infecție latentă permanentă al cărei sediu este mai puțin bine cunoscut (celule mezenchimatoase, limfocite?). Plecând de aici, virusul este ocazional excretat în diversele secreții ale gazdei (urină, lapte, salivă, secreții genitale) și câteodată într-un mod prelungit. Este deci foarte dificil de a afirma caracterul actual al unei infecții cu VCM numai pe singurul argument al excreției virale. În afara perioadei neonatale, transmiterea infecției cu VCM apare direct sau indirect, prin contactul de la o persoană la altă persoană cu secrețiile infectate (Pass, 2003).

Prevalența infecției cu VCM variază cu vârsta, starea socio-economică, etnia și naționalitatea (Stagno și colab, 2001; Fowler și colab, 2003). Seroprevalența VCM crește cu vârsta.

Nou-născuții infectați congenital cu VCM pot fi asimptomatici sau simptomatici la naștere. În general, numai 10% din nou-născuții infectați congenital sunt

simptomatici la naștere (Pass și colab, 2003; Stagno și colab, 2001).

Infecția congenitală simptomatică cu VCM este mai frecventă ca urmare a infecției materne primare cu VCM în cursul gestației; simptomele apar la 8% până la 58% din nou-născuții vii, infectați congenital (Enders și colab, 2001; Lipitz și colab, 2002; Revello și colab, 2002). Deși imunitatea maternă adesea diminuează severitatea bolii neonatale cu VCM, infecția congenitală severă poate apare la nou-născuții mamelor cu imunitate preconceptuală față de VCM (Boppana și colab, 1999; 2001). Infecția congenitală simptomatică cu VCM este caracterizată prin peteșii, hepato-splenomegalie, icter, microcefalie, corioretinită și convulsii la naștere sau imediat în perioada postnatală (Boppana și colab, 1999). Nou-născuții simptomatici pot fi născuți prematur sau la termen, dar cu vârstă gestațională mică (*small for gestational age*) (Boppana și colab, 1999).

Evoluția nou-născuților cu infecție congenitală simptomatică cu VCM este mediocră sau, uneori, severă; decesul poate surveni, iar supraviețuitorii prezintă o morbiditate substanțială pe termen lung. Sechelele includ: surditatea de tip neurosenzorial, în 25%-65% din cazuri (Rivera și colab, 2002), retardul mental (QI < 70) în 47%-61% din cazuri (Boppana și colab, 1997; Williamson și colab, 1982), anomaliiile neuromusculare în 35%-49% din cazuri (Boppana și colab, 1997; Williamson și colab, 1982), corioretinita în 12%-22% din cazuri (Boppana și colab, 1997) și convulsiile în aproximativ 11% din cazuri (Boppana și colab, 1997). După unele studii, surditatea neurosenzorială este de două ori mai frecventă la nou-născuții cu retard de creștere intrauterină, peteșii sau hepato-splenomegalie *versus* nou-născuții fără aceste semne de infecție diseminată cu VCM. În aceste studii se evidențiază o asociere semnificativă între titrurile de VCM în cursul perioadei neonatale și dezvoltarea surdității neurosenzoriale. Se discută dacă un răspuns imun puternic la VCM poate determina o eliminare virală prin excreție urinară precoce și o lezare progresivă a urechii interne. Deoarece nici datele demografice, nici datele privitoare la o identificare demnă de încredere a tuturor copiilor cu deficit de auz pe termen lung, nu sunt concludente, Academia Americană de Pediatrie (2000) recomandă monitorizarea cu grijă a tuturor copiilor cu risc de surditate (Rivera și colab, 2002), în special a copiilor cu infecție prenatală/perinatală cu CMV.

Surditatea neurosenzorială este cea mai comună sechelă a infecției congenitale asimptomatice cu VCM. La naștere, surditatea neurosenzorială este constatată la 5% dintre nou-născuții asimptomatici infectați congenital (Fowler și colab, 1997). În primii 6 ani de viață, testarea audiologică serială evidențiază o rată cumu-

lativă de surditate neurosenzorială la 7%-15% (Fowler și colab, 1997; Hanshaw și colab, 1976). Un studiu longitudinal al copiilor cu infecție congenitală asimptomatică cu VCM la naștere, evidențiază că 7,2% aveau surditate neurosenzorială în primii 6 ani de viață (Fowler și colab, 1997). În grupa copiilor cu surditate neurosenzorială, această anomalie cu debut tardiv era observată la 18% din copii, surditatea neurosenzorială fluctuantă era observată în 23% din cazuri, iar 50% cu surditate neurosenzorială documentată prezentau o deteriorare progresivă (Fowler și colab, 1997). Din acești copii cu surditate neurosenzorială demonstrată, 50% aveau surditate bilaterală și 23% prezentau surditate bilaterală profundă (Fowler și colab, 1997).

Studii recente estimează impactul VCM la copilul cu surditate neurosenzorială, constatând că 40% din copiii cu o cauză necunoscută de surditate neurosenzorială, cu o scădere a auzului mai mare de 70 dB, prezentau VCM-ADN la testul PCR pe sânge uscat obținut prin carduri Guthrie, efectuate în perioada neonatală (Barbi și colab, 2003). Aceste studii au concluzionat că VCM joacă un rol mult mai mare în realizarea surdității neurosenzoriale în perioada copilăriei, decât s-a apreciat anterior. Bazați pe aceste date o serie de experți susțin că *screening*-ul acuității auditive la nou-născut trebuie să fie asociat cu *screening*-ul pentru infecția neonatală cu VCM pentru identificarea nou-născuților cu risc crescut pentru surditatea neurosenzorială în perioada copilăriei (Fowler și colab, 1999; Barbi și colab, 2003; Hicks și colab, 1993).

Diagnosticul infecției congenitale cu CMV se bazează pe izolarea virusului în primele 3 săptămâni de viață. Izolarea virusului de la sugarii peste vârsta de 3 săptămâni poate reprezenta infecția perinatală sau postnatală (Pass și colab, 2003; AAP-Citomegalovirus infection, 2003; Stagno și colab, 2001). Standardul pentru diagnosticul infecției cu VCM este izolarea virusului din urină sau salivă (Pass și colab, 2003; AAP, 2003). Timpul pentru studiul efectului citopatic al virusului în culturi de țesuturi variază de la o zi la 6 săptămâni, fiind dependent de inoculul viral (Hodinka, 2003). Recent s-au dezvoltat noi tehnici care facilitează diagnosticul rapid al VCM prin specimene clinice *Shell vial assays* și *DEAFF* (*detection of early antigen fluorescent foci*) au combinat culturile virale standard cu imunohistochimie și tehnicile de amplificare paracelice (Balcarek și colab, 1993; Warren și colab, 1992; Stirk și colab, 1987).

Cu tehnicile *shell vial* și *DEAFF*, infecția cu VCM poate fi depistată în 24-48 de ore. Sensibilitatea tehnicilor *DEAFF* și *shell vial assay* este de la 87% la 100% și specificitatea este de la 98% la 100% (Balcarek și colab, 1993; Warren și colab, 1992). Testele suplimentare utilizate pentru diagnosticul infecției neona-

tale cu VCM includ: testarea serologică pentru IgM specifice pentru VCM, testul PCR în sânge și LCR la nou-născut, antigenemia VCM (Troendler și colab, 1994). Acuratețea acestor teste variază în raport cu valoarea laboratorului. Diagnosticul prenatal al infecției cu VCM este posibil prin: *culturile virale standard; shell vial assays*; testarea PCR efectuată în lichidul amniotic și în eșantioane din vilozitățile corionice de la femeia cu infecție primară cu VCM în perioada sarcinii; serologia infecției suspectate ca fiind cu VCM; examinarea ecografică prenatală (Enders și colab, 2001; Lipitz și colab, 2002; Revello și colab, 2002). Sunt examinate de asemenea: specimene de sânge fetal pentru determinarea VCM ADN și VCM-IgM specifici (Enders și colab, 2001). Sensibilitatea diagnosticului prenatal este de 96% când două din următoarele trei teste sunt prezente după 21 săptămâni de gestație:

1. VCM PCR,
2. *shell vial assay*
3. culturi celulare standard (Enders și colab, 2001).

Din nefericire, testarea PCR cantitativă în lichidul amniotic nu este suficientă pentru a face predicția anomalilor sau evoluției neurologice la naștere (Revello și colab, 1999).

Ultrasonografia prenatală are, de asemenea, o utilitate limitată în diagnosticul infecției congenitale cu VCM. Într-un studiu efectuat de Lipitz și colab (2002), ultrasonografia era pozitivă numai în 22% din cazurile de infecție cu VCM documentată. În plus, 19% din nou-născuții cu ultrasonografie prenatală normală au fost depistați postnatal cu anomalii neurologice. Pentru o acuratețe crescută în testarea prenatală, se recomandă să se aștepte până după 21 săptămâni de gestație și 6 săptămâni de la infecția primară a mamei, înaintea efectuării amniocentezei și testării sângelui fetal (Enders și colab, 2001).

Infecția cu VCM poate fi câștigată de nou-născut în cursul travaliului sau postnatal.

Laptele matern este o sursă comună pentru transmiterea postnatală a VCM (Pass și colab, 2003; Stagno, 2001; Stagno și colab, 1980; Hamprecht și colab, 2000; Dworsky și colab, 1983; Maschmann și colab, 2001; Vochem și colab, 1998; Hamprecht și colab, 2001). În cadrul unor femei seropozitive pentru infecția cu VCM, infecția latentă cu VCM se poate reactiva prin adaosul viral consecutiv din laptele matern (Stagno, 2001; Stagno și colab, 1986; Vochem și colab, 1998; Hayes și colab, 1972; Asanuma și colab, 1972; Alford, 1991). Frecvența izolării VCM din speciimenele de lapte matern depinde de tipul laptelui, frecvența testării, tehnicile de diagnostic și cantitatea eșantionului utilizat.

O serie de cercetări dezbate semnificația achizițiilor postnatale privind transmiterea VCM prin laptele

matern la prematurii alimentați natural. O rată înaltă de infecție cu VCM a fost găsită la nou-născuții prematuri (sub 1500 g la naștere) sau născuți înainte de a 32-a săptămână de gestație hrăniți cu lapte de mamele lor pozitive – VCM. Nou-născuții prematur cu mame VCM – negative, care au primit transfuzii cu produse de sânge cu VCM – pozitiv, sunt potențial simptomatice de infecție cu VCM severă, potențial amenințătoare de viață (Yeager, 1974; Yeager și colab, 1981; Gilbert și colab, 1989; Sandler și colab, 1982).

Sindromul posttransfuzional cu VCM este cunoscut din 1965; după 2-4 săptămâni de la efectuarea transfuziei sau după o intervenție chirurgicală apare infecția cu VCM tradusă prin febră, hepato-splenomegalie, erupții maculo-papuloase și uneori o formulă sanguină de tipul mononucleoză-like. Proba responsabilității VCM în aceste cazuri este adusă de izolarea virusului în sânge sau de criteriile serologice. Factorii de risc pentru morbiditatea și mortalitatea prin transfuzie asociată infecției cu VCM sunt: greutatea mică la naștere (dismaturitatea), prematuritatea și cantitatea mare de sânge utilizată (Yeager, 1974; Yeager și colab, 1981; Gilbert și colab, 1989).

Tratamentul infecției neonatale cu VCM a fost evaluat doar la nou-născuții la care infecția era asociată cu afectarea SNC. Primul studiu cu Ganciclovir pe cale parenterală a fost efectuat pe 47 de nou-născuți cu infecție cu VCM.

Reacțiile adverse (neutropenia, trombocitopenia, anemia, enterocolita necrozantă, diareea și testele funcționale hepatice alterate) au pus în discuție valoarea acestui preparat, iar *Comitetul pentru Boli Infecțioase al Academiei Americane de Pediatrie* a conchis că sunt necesare studii suplimentare înainte ca terapia cu Ganciclovir să fie recomandată în tratamentul infecției congenitale simptomatice cu VCM (*American Academy of Pediatrics*, 2003).

Utilizarea interferonului și a globulinelor hiperimune, izolat sau asociat, nu a dat rezultate satisfăcătoare.

Folosirea Foscarnet-ului (DHPG – dihidroxy-2-propoxymethyl-guanine) nu a fost urmată de rezultate satisfăcătoare.

Un vaccin VCM atenuat a fost evaluat la mamele seronegative ale unor copii cu excreție de VCM în urină (Adler și colab, 1995). Într-un studiu randomizat, dublu-orb, placebo-control, vaccinarea a fost bine tolerată; în ciuda sero-conversiei realizate, nu a existat nici o diferență între cazurile de copii cu infecție cu VCM la care s-a utilizat vaccinul și cazurile la care s-a utilizat metoda placebo. Nivelul scăzut de anticorpi ca răspuns la vaccin explică ineficiența acestei prime încercări (Plotkin, 1999). Realizarea unui vaccin eficient este în studiu (Pass și colab, 1999).

BIBLIOGRAFIE

1. **ACOG** – ACOG practice bulletin management of herpes in pregnancy. *International J of Gyn & Obs*, 2000, 68, 165-174.
2. **Adler SP, Starr SE, Plotkin SA et al** – Immunity induced by primary human cytomegalovirus infection protects against secondary infection among women of childbearing age. *J Infect Dis*, 1995, 171, 26-32.
3. **Alford C** – Breast milk transmission of cytomegalovirus (CMV) infection. *Adv Exp Med Biol*, 1991, 310, 293-299.
4. **Alkalay AL, Pomerance JJ, Rimoin DL** – Fetal varicella syndrome. *J Pediatr*, 1987, 111, 320-323.
5. **Asanuma H, Numazaki K, Nagata N et al** – Role of milk whey in the transmission of human cytomegalovirus infection by breast milk. *Microbiol Immunol*, 1996, 40, 201-204.
6. **American Academy of Pediatrics** – Cytomegalovirus infection. In: Pickering LK (ed), Red Book, 2003: report of the Committee on Infectious Diseases, 26th ed, Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics, 2003, 259-262.
7. **Anunziato PW, Gershon A** – Herpes simplex virus infections. *Pediatr Rev*, 1996, 17, 413-423.
8. **Arvin AM, Whitley RJ** – Herpes simplex infections. In: Remington JS, Klein JO (eds): Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 5th ed, Philadelphia, WB Saunders Co, 2001, 425-446.
9. **Balcarek KB, Warren W, Smith RJ et al** – Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection by detection of virus in saliva. *J Infect Dis*, 1993, 167, 1433-1436.
10. **Barbi M, Binda S, Caroppo S et al** – A wider role for congenital cytomegalovirus infection in sensorineural hearing loss. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22, 39-42.
11. **Boppa SB, Fowler KB, Britt WJ et al** – Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics*, 1999, 104, 55-60.
12. **Boppa SB, Fowler KB, Vaid Y et al** – Neuroradiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*, 1997, 99, 409-414.
13. **Boppa SB, Rivera LB, Fowler KB et al** – Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med*, 2001, 344, 1366-1371.
14. **Brown ZA, Wald A, Morrow RA et al** – Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA*, 2003, 289, 203-209.
15. **Centers for Disease Control Prevention of varicella** – Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, 1996, 45, 1-25.
16. **Corey L, Langenberg AG, Ashley R et al** – Recombinant glycoprotein vaccine for the prevention of genital HSV-2 infection: two randomized controlled trials. Chiron HSV Vaccine Study Group. *JAMA*, 1999, 282, 331-340.
17. **DeNicola LK, Hanshaw JB** – Congenital and neonatal varicella. *J Pediatr*, 1979, 94, 175-176.
18. **Diamond C, Mohan K, Hobson A et al** – Viremia in neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatr Infect Dis J*, 1999, 18, 487-489.
19. **Dworsky M, Yow M, Stagno S et al** – Cytomegalovirus infection of breast milk and transmission in infancy. *Pediatrics*, 1983, 72, 295-299.
20. **Enders G, Bader U, Lindeman L et al** – Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection to 189 pregnancies with known outcome. *Prenat Diagn*, 2001, 21, 362-377.
21. **Enders G, Miller E, Cradock-Watson J et al** – Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet*, 1994, 343, 1548-1551.
22. **Enright AM, Prober CG** – Herpesviridae infections in newborns: varicella zoster virus, herpes simplex virus and cytomegalovirus. *Pediatr Clin N Am*, 2004, 51, 889-908.
23. **Fleming DT, McQuillan GM, Johnson RE et al** – Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. *N Engl J Med*, 1997, 337, 1105-1111.
24. **Fowler KB, Dahle AJ, Boppa SB et al** – Newborn hearing will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? *J Pediatr*, 1999, 135, 60-64.
25. **Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ et al** – Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infections. *J Pediatr*, 1997, 130, 624-630.
26. **Fowler KB, Stagno S, Pass RF** – Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *JAMA*, 2003, 289, 1008-1011.
27. **Gilbert GL, Hayes K, Hudson IL et al** – Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infection in infants by blood filtration to remove leucocyte. Neonatal Cytomegalovirus Infection Study Group. *Lancet*, 1989, 1, 1228-1231.
28. **Guffond T, Dewilde A, Lobert PE et al** – Significance and clinical relevance of the detection of herpes simplex virus DNA by the polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid from patients presumed encephalitis. *Clin Infect Dis*, 1994, 18, 744-749.
29. **Gutierrez KM, Falkovitz Halpern MS, Maldonado Y et al** – The epidemiology of neonatal herpes simplex virus infection in California from 1985 to 1995. *J Infect Dis*, 1999, 180, 199-202.
30. **Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M et al** – Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet*, 2001, 357, 513-518.
31. **Hamprecht K, Witzel S, Maschmann J et al** – Transmission of cytomegalovirus infection through breast milk in term and preterm infants. The role of cell free milk whey and milk cells. *Adv Exp Med Biol*, 2000, 478, 231-239.
32. **Hanshaw JB, Scheiner AP, Moxley AV et al** – School failure and deafness after „silent“ congenital cytomegalovirus infections. *N Engl J Med*, 1976, 295, 468-470.
33. **Harger JH, Ernest JM, Thurnau GR et al** – Frequency of congenital varicella syndrome, in a prospective cohort of 347 pregnant women. *Obstet Gynecol*, 2002, 100, 260-265.
34. **Hayes K, Danks DM, Gibas H et al** – Cytomegalovirus in human milk. *N Engl J Med*, 1972, 287, 177-178.
35. **Heuchan AM, Isaacs D** – The management of varicella-zoster virus exposure and infection in pregnancy and newborn period. Australasian Subgroup in Pediatric Infectious Diseases of the he Australasian Society for Infectious Diseases. *Med J Aust*, 2001, 174, 288-292.
36. **Hicks T, Fowler K, Richardson M et al** – Congenital cytomegalovirus infection and neonatal auditory screening. *J Pediatr*, 1993, 123, 779-782.
37. **Higa K, Dan K, Manabe H** – Varicella-zoster virus infections during pregnancy: hypothesis concerning the mechanisms of congenital malformations. *Obstet Gynecol*, 1987, 69, 214-222.
38. **Hodinka R** – Human cytomegalovirus. In: Murray P, Baron EJ, Jorgensem JH et al (eds) Manual of clinical microbiology, vol. 2, Washington DC, ASM Press, 2003, 1309-1310.
39. **Holland P, Isaacs D, Moxon ER** – Fatal neonatal varicella infection. *Lancet*, 1986, 2, 1156.
40. **Hutto C, Arvin A, Jacobs R et al** – Intrauterine herpes simplex virus infection. *J Pediatr*, 1987, 110, 97-101.
41. **Ilova LF, Pia O, Marianne F et al** – Detection of herpes simplex virus DNA in dried blood spots making a retrospective diagnosis possible. *J Clin Virol*, 2003, 26, 39-48.
42. **Kavaliotis J** – Acyclovir therapy in neonates (letter to editor). *J Pediatr*, 1992, 119, 665.
43. **Kent A, Paes B** – Congenital varicella syndrome: a rare case of central nervous system involvement without dermatological features. *Am J Perinatol*, 2000, 17, 253-256.
44. **Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF et al** – Natural history of neonatal herpes simplex virus infection in the acyclovir era. *Pediatrics*, 2001, 108, 223-229.
45. **Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF et al** – Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex infections. *Pediatrics*, 2001, 108, 230-238.
46. **Kimberlin DW, Lakeman FD, Arvin AM et al** – Application of the polymerase chain reaction to the diagnosis and management of neonatal herpes simplex virus disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis*, 1996, 174, 1162-1167.
47. **Laforet L** – Multiple congenital defects following maternal varicella. *N Engl J Med*, 1947, 236, 534-537.
48. **Lipitz S, Achiron R, Zalel Y et al** – Outcome of pregnancies with vertical transmission of primary cytomegalovirus infections. *Obstet Gynecol*, 2002, 100, 428-433.
49. **Maschmann J, Hamprecht K, Dietz K et al** – Cytomegalovirus infection of extremely low-birth weight infants via breast milk. *Clin Infect Dis*, 2001, 33, 1998-2003.
50. **Meyers JD** – Congenital varicella in term infants: risk reconsidered. *J Infect Dis*, 1974, 129, 215-217.
51. **Miller E, Cradock-Watson JE, Ridelhalgh MK** – Outcome in newborn babies given anti-varicella-zoster immunoglobulin after

- perinatal maternal infection with varicella-zoster virus. *Lancet*, 1989, 2, 371-373.
52. **Mouly F, Mirlesse V, Meritet JF et al** – Prenatal diagnosis of fetal varicella-zoster virus infection with polymerase chain reaction of amniotic fluid in 107 cases. *Am J Obstet Gynecol*, 1997, 177, 894-898.
 53. **Ong CL, Daniel ML** – Antenatal diagnosis of a porencephalic cyst in congenital varicella-zoster virus infection. *Pediatr Radiol*, 1998, 28, 94.
 54. **Paryani SG, Arvin AM** – Intrauterine infection with varicella-zoster virus after maternal varicella. *N Engl J Med*, 1986, 314, 1542-1546.
 55. **Pass R** – Cytomegalovirus. In: Long S, Pickering LK, Prober CG (eds): *Principles and practice of pediatric infectious diseases*, 2nd ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2003, 1050-1058.
 56. **Pass RF, Duliege AM, Boppana S et al** – A subunit cytomegalovirus vaccine based on recombinant envelope glycoprotein B and a new adjuvant. *J Infect Dis*, 1999, 180, 970-975.
 57. **Papescu V, Ionescu-Galați Mihaela** – Infecțiile congenitale virale însoțite de afectarea sistemului nervos central. *Pediatria*, 1994, XLIII, 2, 31-39.
 58. **Prober CG** – Herpes simplex virus. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds): *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 2nd ed, Churchill Livingstone, New York, 2003, 1032-1040.
 59. **Prober CG, Corey L, Brown ZA et al** – The management of pregnancies complicated by genital infection with herpes simplex virus. *Clin Infect Dis*, 1992, 15, 1031-1038.
 60. **Prober CG, Gershon AA, Grosse C et al** – Consensus: varicella-zoster infections in pregnancy and the perinatal period. *Pediatr Infect Dis J*, 1990, 9, 865-869.
 61. **Revello MH, Zavattoni M, Furione M et al** – Quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid of mothers of congenitally infected fetuses. *J Clin Microbiol*, 1999, 37, 3350-3352.
 62. **Revello MG, Zavattoni M, Furione M et al** – Diagnosis and outcome of preconceptual and periconceptual primary human cytomegalovirus infection. *J Infect Dis*, 2002, 186, 553-557.
 63. **Rivera LB, Boppana SB, Fowler KB et al** – Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*, 2002, 110, 762-767.
 64. **Rouse DJ, Stringer JS** – An appraisal of screening for maternal type-specific herpes simplex virus antibodies to prevent neonatal herpes. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 183, 400-406.
 65. **Sandler SG, Grumet FC** – Posttransfusion cytomegalovirus infections. *Pediatrics*, 1982, 69, 650-653.
 66. **Stagno S** – Cytomegalovirus. In: Remington JS, Klein JO (eds): *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 5th ed, Philadelphia, WB Saunders Co, 2001, 389-424.
 67. **Stagno S, Reynolds DW, Pass RF et al** – Breast milk and the risk of cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*, 1980, 302, 1073-1076.
 68. **Stirk PR, Griffiths PD** – Use of monoclonal antibodies for the diagnosis of cytomegalovirus infection by the detection of early antigen fluorescent foci (DEAFF) in cell culture. *J Med Urol*, 1987, 21, 329-337.
 69. **Stone KM, Brooks CA, Guinan ME et al** – National surveillance for neonatal herpes simplex virus infections. *Sex Transm Dis*, 1989, 16, 152-156.
 70. **Troendle-Atkins J, Demmler GJ, Buffone GJ** – Rapid diagnosis of herpes simplex virus encephalitis by using the polymerase chain reaction. *J Pediatr*, 1993, 123, 376-380.
 71. **Troendler AJ, Demmler GJ, Williamson WD et al** – Polymerase chain reaction to detect cytomegalovirus DNA in the cerebrospinal fluid of neonates with congenital infection. *J Infect Dis*, 1994, 169, 1334-1337.
 72. **Vochem M, Hamprecht K, Jahn G et al** – Transmission of cytomegalovirus to preterm infants through breast milk. *Pediatr Infect Dis J*, 1998, 17, 53-58.
 73. **Van Der Zwet WC, Vandenbroucke-Grauls CM, van Elburg RM et al** – Neonatal antibody titers against varicella-zoster virus in relation to gestational age, birth weight and maternal titer. *Pediatrics*, 2002, 109, 79-85.
 74. **Waren WP, Balcarek K, Smith R et al** – Comparison of rapid methods of detection of cytomegalovirus in saliva with isolation in tissue culture. *J Clin Microbiol*, 1992, 30, 786-789.
 75. **Weil AA, Glaser CA, Amad Z et al** – Patients with suspected herpes simplex encephalitis: rethinking an initial negative polymerase chain reaction (PCR). *Clin Infect Dis*, 2002, 34, 1154-1157.
 76. **Whitley R, Arvin A, Prober C et al** – A controlled trial comparing vidarabine with acyclovir in neonatal herpes simplex virus infection. Infectious diseases collaborative Antiviral Study Group. *N Engl J Med*, 1991, 324, 444-449.
 77. **Williamson WD, Desmond MM, LaFevers N et al** – Symptomatic congenital cytomegalovirus. Disorders of language, learning and hearing. *Am J Dis Child*, 1982, 136, 912-915.
 78. **Yeager AS** – Transfusion-acquired cytomegalovirus infection in newborn infants. *Am J Dis Child*, 1974, 128, 478-483.
 79. **Yeager AS, Grumet FC, Haffleigh EB et al** – Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infections in newborn infants. *J Pediatr*, 1981, 98, 281-287.
 80. Year 2000 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. Joint Committee on infants hearing, American Academy of Audiology, American Academy of Pediatrics, American Speech-Language-Hearing Association and Directors of Speech and Hearing Programs in State Health and Welfare Agencies. *Pediatrics*, 2000, 106, 798-817.