

# INFECȚIILE PERINATALE/CONGENITALE (SINDROMUL TORCH)

## *Perinatal/Congenital (TORCH) Infections*

**Prof. Dr. Valeriu Popescu**

*Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu“, București*

### REZUMAT

Un grup important de agenți parazitari (*Toxoplasma gondii*) și virali (rubeola, citomegalvirus – CMV – și *herpes simplex*) prezintă o serie de manifestări clinice [hepatosplenomegalie, icter, adenopatii, afectare cutanată, cardiacă (malformații), osoase, oculare (microftalmie, glaucom, cataractă, chorioretinită, conjunctivită, uveită), ale SNC (meningoencefalită, calcificări intracerebrale, surditate)], diferite de la o afecțiune la alta (tabelul 1).

Consecințele afectării transplacentare sunt variabile: prematuritate, retard al creșterii intrauterine, anomalii ale dezvoltării fătului, patologia congenitală, infecția postnatală persistentă (tabelul 2).

În lucrare sunt prezentate cele patru entități clasice din sindromul TORCH: toxoplasmoza, rubeola, infecția cu CMV, infecția cu virusul *herpes simplex* cu diversele lor aspecte [etiologie, aspecte epidemiologice, anatomie patologică, patogenie, manifestări clinice, diagnostic (pozitiv și diferențial), evoluție, prognostic, tratament, profilaxie].

**Cuvinte cheie:** *infecțiile perinatale/congenitale; sindromul TORCH; nou-născut*

### ABSTRACT

A generic group of parasitic (toxoplasmosis), viral pathogens [rubella, cytomegalovirus (CMV) and *herpes simplex*] and „other“ agents responsible for fetal infections, such as *varicella zoster*, parvovirus, human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus and *Borrelia burgdorferi* that produce congenital or perinatally acquired infections represents the acronym „TORCH“.

Many of the clinical manifestations of TORCH infections are similar and include intrauterine growth retardation, nonimmune hydrops, anemia, thrombocytopenia, jaundice, hepatosplenomegaly, chorioretinitis and congenital malformations.

In this article the author presents toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus infection and *herpes simplex* infection.

**Key words:** *perinatal/congenital infections; TORCH syndrome; toxoplasmosis; rubella; cytomegalovirus (CMV) infection; herpes simplex infection; newborn*

## I. TOXOPLASMOZA CONGENITALĂ

### 1. Date generale

Toxoplasmoza congenitală este principala fetopatie din grupul infecțiilor maternofetale transplacentare, cunoscute sub numele generic de sindrom TORCH (toxoplasmoză, rubeolă, citomegaloviroză, herpes).

Agentul cauzal este un microorganism parazit, larg răspândit în natură (*Toxoplasma gondii*). Spre deosebire de alte infecții prenatale (rubeolă, boala incluziilor citomegalice), toxoplasmoza congenitală nu este o embriopatie în sens strict, întrucât infecția cu *Toxoplasma gondii* nu are acțiune teratogenă. În acest context microcefalia, hidrocefalia, microftalmia etc., trebuie considerate consecințe ale unei necroze parazitare tisulare și nu ale unei

#### Tabelul 1

*Principalele aspecte clinice în sindromul TORCH*

Manifestări clinice	Toxoplasmoză	Rubeolă	Infecția cu CMV	Infecția cu virusul herpes simplex
Hepatosplenomegalie	+	+	+	+
Icter	+	+	+	+
Adenopatii	+	+	-	-
Pneumopatie	+	+	+	+
Afectare cutanată	+	+	+	+
Afectare cardiacă (malformații)	-	+	-	-
Afectare osoasă	+	++	-	-
Afectare oculară				
- malformații	+	+	-	-
- alte	+	+	+/-	+/-
Meningoencefalită	+	+	+	+
Calcificări intracraniene	++	-	++	-
Surditate	-	+	+	-

**Tabelul 2**  
Consecințele afectării transplacentare

Consecințe	Toxoplasmoză	Rubeolă	Infecția cu CMV	Infecția cu virusul herpes simplex
Prematuritate	+	-	+	+
Retardul de creștere în utero	-	+	+	-
Anomalii de dezvoltare fetală	-	+	+	-
Patologie congenitală	+	+	+	+
Infecție postnatală persistentă	+	+	+	+

anomalii propriu-zise de dezvoltare. Infecția fetală nu este posibilă (cu rare excepții) decât atunci când femeia contractează boala în cursul sarcinii. Posibilitatea transmiterii fetale a unei infecții contractate de mamă înainte de sarcină rămâne o raritate. Riscul de primoinfecție la gravidă este de aproximativ 1% dintre cazuri (1,2% în Franța, 0,64% în SUA), întrucât marea majoritate a gravidelor (84% în medie) sunt deja imunizate în momentul primei sarcini. În cazul în care femeia contractează primoinfecția în cursul sarcinii, riscul de a o transmite fătului s-a dovedit a fi la 50% dintre cazuri.

Dintre cazurile de infecție fetală, majoritatea (70-85%) rămân asimptomatice și numai aproximativ 1/5 dintre cazuri devin clinic manifeste. Chiar și în aceste condiții, toxoplasmoza congenitală este în cadrul fetopatiilor de 10 ori mai frecventă decât rubeola congenitală, de exemplu. În Franța se apreciază că 2500 de copii se nasc anual cu toxoplasmoză congenitală. Riscul de infecție fetală este cu atât mai mare, cu cât primoinfecția maternă survine mai târziu în cursul sarcinii, în timp ce gravitatea acesteia este, dimpotrivă, cu atât mai mare, cu cât survine mai precoce în cursul sarcinii.

Un aspect practic important este că multe dintre formele latente de boală (forme pur serologice), pot deveni după luni sau ani, forme potente (corioretinită, regres sau retard psihomotor, convulsii, surditate etc.). De aceea, tratamentul formelor latente este obligatoriu.

## 2. Etiologie

*Toxoplasma gondii* este un parazit larg răspândit în natură. El se găsește atât în mediu, extern (rezervor teluric), sub formă de oochiste sporulate (sporochiste), cât și la diverse specii de animale (mamifere, păsări, reptile), sub formă de chisturi (în mușchii scheletici, miocard, creier ș.a). Contaminarea diferitelor specii animale, inclusiv omul, se face fie prin ingestie de sporochiste (ierbivore), fie prin ingestie de chisturi conținute de carnea crudă (carnivore) sau insuficient preparată termic (om). În ambele cazuri, în intestin sunt eliberați trofozoizii (forme

vegetative cu capacitate invazivă), care pătrund în torrentul circulator (parazitemie), după care se fixează în țesuturi unde formează din nou chisturi. Aceste chisturi constituie la acest nivel suportul unei infecții tisulare lente.

Gazda definitivă a parazitului este pisica, singura care găzduiește faza de reproducere sexuată a parazitului. Astfel, după ingestia de carne crudă parazitată, în intestinul pisicii sunt eliberați trofozoizii. Aceștia vor efectua în peretele intestinal un ciclu inițial asexuat (schizogonie), apoi un ciclu sexuat (gametogonie), din care rezultă zigotul care se transformă în oochist, acesta fiind eliminat în mediu odată cu dejecțiile. În condiții adecvate, oochistele pot rezista în mediu mai mult de 1 an. Pentru a deveni infectante, ele suferă o sporulare, devenind sporochist (oochist sporulat). În microscopie trofozoizii se prezintă ca microorganisme unicelulare de formă ovalară, de 4-8 μm, având un nucleu central bazofil și o citoplasmă eozinofilă, efilată la una dintre extremități (aparatură de penetrare). Chisturile au 20-200 μm diametru, putând conține un număr de până la 3000 de bradizoizi.

## 3. Patogenie și anatomie patologică

Producerea primoinfecției toxoplasmozice în perioada de graviditate constituie condiția esențială a infecției fetale, care reprezintă o extensie a parazităriei materne pe cale transplacentară. O toxoplasmoză maternă anterioară sarcinii nu produce decât excepțional infecția fătului (în cursul unei faze de parazitărie zisă recurentă), dat fiind efectul protector al anticorpilor specifici care apar. Riscul de primoinfecție la gravidă este mic, așa cum s-a văzut (1% dintre cazuri). Contaminarea gravidei are loc cel mai des prin alimente (carne parazitată, insuficient preparată termic, alimente vegetale nespălate) și, mai rar, prin mâini murdare, geofagie sau chiar transfuzie de sânge infectat. Primoinfecția maternă care nu are expresie clinică decât în 10% dintre cazuri și a cărei severitate nu este în nici un fel corelată cu gravitatea atingerii fetale, va produce o scurtă fază de parazitărie. Aceasta durează în

medie 10 zile, fiind întreruptă de apariția anticorpilor specifici. În această fază de parazitemie are loc infecția fetală, care este obligatoriu precedată de o localizare placentară a infecției. Riscul infecției fetale în cazurile de primoinfecție a gravidei crește odată cu vârsta sarcinii (14% cazuri în trimestrul I, 29% în trimestrul II și 59% dintre cazuri în trimestrul III). Global, numai 33-50% dintre acești copii vor fi contaminați. Severitatea infecției fetale este, din contră, cu atât mai mică, cu cât vârsta sarcinii este mai mare. Creșterea riscului de infecție fetală odată cu creșterea vârstei sarcinii se explică prin creșterea proporțională a debitului perfuziei placentare, în timp ce scăderea severității afectării fetale se explică prin dobândirea de către făt a unora din capacitățile de apărare imunitară.

Leziunile, atât placentare, cât și fetale, rezidă în apariția unor focare de necroză legate atât de proliferarea intracelulară a parazitului, cât și de un proces de vascularită însoțit de microtromboze. Reacția inflamatorie secundară este variabilă ca intensitate și este constituită dintr-un infiltrat de limfocite, macrofage și plasmocite. În funcție de raportul care se stabilește între severitatea parazitemiei și reacția imunologică de apărare (atât umorală, cât și celulară) va rezulta fie o maladie activă ce poate determina moartea *in utero* sau o toxoplasmoză congenitală gravă, fie, dimpotrivă, o infecție latentă, în cursul căreia proliferarea parazitară este stopată, iar trofozoizii se închistează la nivel tisular.

Topografia leziunilor fetale interesează creierul și ochiul în special și uneori miocardul, mușchii scheletici, plămânul, ficatul, splina, rinichiul ș.a. La nivel cerebral se realizează o encefalomită necrozantă cu calcificări secundare. Leziunile de ependimită sunt cele care prin stenoza apeductului Sylvius explică hidrocefalia. Leziunile de necroză și atrofie corticală sau cortico-subcorticală, explică microcefalia și leziunile neuropsihice. Leziunile oculare constau în corioretinită, care în evoluție devine atrofică și pigmentară, cataractă sau oprirea dezvoltării oculare cu microftalmie. Alte leziuni cuprind miocardita (întotdeauna prezentă histologic), hepatita (responsabilă de hepatosplenomegalie, alături de focarele de hematopoeză), pneumonia, glomerulonefrita etc.

#### 4. Aspecte clinice

Se descriu forme patente (1/5 dintre cazuri) și forme latente (4/5 dintre cazuri). Formele patente traduc o primoinfecție a gravidei între săptămânile 10 și 24 de sarcină și realizează următoarele tablouri:

– forma acută parazitemică (toxoplasmoza congenitală generalizată);

- encefalomită congenitală;
- forme oligosimptomatice.

- **Forma acută parazitemică.** Frecvența sa nu depășește 1% dintre toate cazurile de toxoplasmoză congenitală; realizează un tablou de septicemie neonatală a cărei natură parazitară nu este sugerată de nimic particular. Tabloul cuprinde icter intens și precoce, hepatosplenomegalie, purpură peteșială, tulburări digestive (vărsături, diaree), convulsii (sub 20% dintre cazuri), poliadenopatie, erupții cutanate și, mai rar, semne clinice traducând o miocardită (semne de insuficiență cardiacă), pneumonie (sindrom funcțional respirator) sau nefrită (oligurie, edeme etc). Febra poate lipsi. Pe plan biologic se constată anemie, eritroblastoză, trombocitopenie (uneori), eozinofilie și uneori semne de CID, hiperalbuminorahie cu pleiocitoză, alterări funcționale renale ș.a. Examenul fundului de ochi poate evidenția prezența corioretinitei. Calcificările intracraniene sunt rareori vizibile atât de precoce. Evoluția este frecvent letală. La supraviețuitori se constată cu o mare frecvență apariția de sechele: retard psihomotor (75-100% dintre cazuri), atingere oculară (20-50% dintre cazuri), sindroame spastice, convulsii, surditate, ciroză hepatică ș.a.

- **Encefalomită congenitală.** Frecvența sa este de 10% dintre cazurile de toxoplasmoză congenitală, constituind în acest cadru forma cea mai tipică de boală. Ea se traduce prin hidrocefalie (aproape totdeauna precoce), microcefalie, microftalmie, semne clinice de suferință cerebrală (somniaț, hiporeactivitate, convulsii, dificultăți de alimentație, tulburări de termoreglare ș.a.), alterări oculare (corioretinită, cataractă, sinechii iriene). Lichidul cefalorahidian este deseori xantocrom și conține mari cantități de albumină, care produc uneori coagularea sa (sindrom Froin), în timp ce reacția celulară este moderată. Radiografic se pot evidenția chiar din acest stadiu precoce, prezența de calcificări intracraniene, granulare sau lineare, dispuse periventricular. Evoluția poate fi rapid fatală sau permite supraviețuirea cu prețul unor grave sechele: cecitate, hidrocefalie, retard psihomotor etc.

- **Formele oligosimptomatice.** Acestea par a fi mai frecvente decât precedentele. Ele se traduc prin diverse manifestări clinice izolate: icter, trombocitopenie, leziuni neurologice sau oculare izolate (inclusiv hidrocefalie sau atrofie optică) ș.a.

Formele latente de boală, care sunt de fapt cele mai frecvente, așa cum s-a văzut, nu au decât expresie serologică. Netratate însă, ele vor determina ulterior apariția de leziuni în 1/3 dintre cazuri

(corioretinită și retard psihomotor în special). Apariția acestor leziuni poate avea loc oricând în copilărie, dar mai ales la pubertate.

### 5. Diagnostic pozitiv

Afirmarea diagnosticului de toxoplasmoză congenitală implică coroborarea a trei categorii de argumente de valoare inegală:

- demonstrarea bolii la gravidă (clinic și în special serologic; serologia toxoplasmozică în cursul sarcinii este deja obligatorie în unele țări);
- prezența la nou-născut a manifestărilor clinice compatibile, reținând că nici un tablou nu este absolut caracteristic și că cele mai multe dintre cazuri sunt latente clinic; în ceea ce privește triada: hidrocefalie-corioretinită-calcificări intracraniene, aceasta este evocatoare, deși inconstantă și nepatognomonică;
- demonstrarea bolii la nou-născut prin tehnici parazitologice (rar utilizate) și în special prin tehnici serologice. Tehnicile parazitologice presupun fie evidențierea chisturilor (trofozoizii sunt greu de evidențiat) pe prelevate placentare sau prelevate de organe obținute necroptic, fie inocularea intraperitoneală la șoarecele alb (rezultatele pozitive în acest caz nu depășesc 50%).

Tehnicile serologice sunt de fapt cele mai importante și aproape singurele utilizate. Dintre acestea, unele reacții sunt depășite în prezent, nemaifiind utilizate. Așa sunt testul de liză a toxoplasmei („dye-test“, test Sabin-Feldman) și reacția de fixare a complementului. De asemenea, puțin folosite sunt reacțiile de aglutinare și hemaglutinare. Cea mai larg utilizată în prezent este reacția de imunofluorescență indirectă. În varianta sa IgM aceasta corespunde așa-numitului test Remington. Reacția de imunofluorescență indirectă utilizează un antigen parazitar solubil, fixat pe suport solid (reprezentat chiar de pereții eprubetei din material plastic). În cazul în care serul de testat conține anticorpi specifici, aceștia se fixează la rândul lor pe suport, ei urmând a fi identificați apoi cu ajutorul unui ser antiglobulină umană marcat cu fluoresceină. Dacă se alege o antiglobulină umană anti IgM, vor fi puși în evidență numai anticorpii antitoxoplasmici din clasa IgM. Cum IgM nu traversează placentă, aceasta va constitui dovada certă a infecției fetale, excluzându-se posibilitatea unor erori de diagnostic ca urmare a pasajului transplacentar (cazul anticorpilor IgG). Un rezultat negativ nu infirmă însă diagnosticul, întrucât există posibilitatea unor reacții fals negative prin ocuparea tuturor *situs*-urilor

antigenice de către anticorpii IgG de proveniență maternă, a căror afinitate este superioară.

Dintre tehnicile considerate „de viitor“ sunt tehnica ELISA (identică reacției de imunofluorescență indirectă, cu deosebirea că antiglobulina utilizată nu este marcată cu fluoresceină, ci cu ajutorul unei enzime), unele variante ale tehnicii ELISA (ELISA-reverse, ISAGA, ELIFA), precum și tehnicile imunoenzimatiche de evidențiere a antigenelor libere (în ser, LCR ș.a.). Prin tehnica ELISA este posibilă în prezent nu numai identificarea anticorpilor IgM, dar și titrarea lor. Identificarea antigenelor libere nu este realizabilă deocamdată decât în laboratoare speciale.

### 6. Diagnostic diferențial

Problema se pune diferit, în funcție de aspectul clinic. Formele acute generalizate, ca și formele meningoencefalitice, pun în discuție o altă infecție gravă, maternofetală (rubeolă congenitală, boala incluziilor citomegalice, herpes-ul neonatal, luesul congenital), listerioza neonatală, o septicemie neonatală cu germeni banali (streptococ B, *E. coli* ș.a.), meningite neonatale, hemoragii intracraniene, encefalopatia hipoxic-ischemică perinatală ș.a. Serologia, în special prezența anticorpilor specifici din clasa IgM, permit precizarea diagnosticului. Punerea în discuție a unei eventuale toxoplasmoze latente la un copil clinic asimptomatic poate fi sugerată de serologia pozitivă a mamei în cursul sarcinii (testare sistematică sau impusă de un episod acut infecțios). Și în acest caz cercetarea anticorpilor IgM la copil tranșează diagnosticul și mai ales stabilește necesitatea instituirii tratamentului.

### 7. Tratament

Toate formele de toxoplasmoză congenitală (atât patente, cât și latente) pot fi tratate conform protocolului următor: în decursul unui an se fac 3-4 cure de câte 21 de zile cu o asociere pirimetamin-sulfadiazină, în intervalul dintre cure administrându-se spiramicină. Practic în decursul fiecăreia dintre cele 3-4 cure se administrează pirimetamină (Malocid, comprimate de 0,05g), în doză de 1 mg/Kg la fiecare 2-4 zile, la care se asociază sulfadiazină (de asemenea, *per os*), în doze de 50-100 mg/Kg/zi, repartizată în două prize zilnice. Pe toată durata administrării de pirimetamină, pentru evitarea efectelor adverse hematologice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, megaloblastoză) se va administra acid folic în doze de 5 mg pe cale i.m. de două ori pe săptămână. Administrarea concomitentă de Prednison (1-2 mg/Kg) se recomandă în corioretinită și retard psihomotor în special.

tinitele evolutive, în caz de febră, în hiperalbuminorahiile importante, ca și în atingerile hepatice. În intervalul dintre aceste cure prezentate anterior, se va administra spiramicină (Rovamycine sirop: 125 mg/5 ml), în doze de 100 mg/Kg/zi, fracționând doza în două prize zilnice. Administrările de spiramicină durează 30-45 de zile.

## 8. Profilaxie

Unele măsuri decurg logic din însăși epidemiologia bolii, ele fiind recomandate în special la femeia gravidă la care serologia de control este negativă. Se vor evita carnea insuficient preparată termic, fructele și legumele insuficient spălate, se va păstra o igienă riguroasă a mâinilor, se vor îndepărta pisicile etc.

O măsură de profilaxie rutinieră în unele țări (Franța, de exemplu) este supravegherea serologiei la toate gravidele, cu atât mai mult dacă contextul clinic sugerează posibilitatea unei primoinfecții toxoplasmozice. Dacă aceasta se confirmă serologic, se va administra gravidei un tratament cu spiramicină în doză de 2-3 g/zi, în cure de o lună, separate de intervale libere de tratament cu durată de 15 zile până la termen.

## II. RUBEOLA CONGENITALĂ

În timp ce rubeola la copil și la adult are o evoluție benignă, rubeola apărută la gravide este urmată, de obicei, de infecția produsului de concepție, determinând tabloul grav și complex de rubeolă congenitală.

Rubeola congenitală are o frecvență în descreștere importantă în țările în care a fost introdusă vaccinarea antirubeolică.

Primele observații clinico-epidemiologice au fost făcute de Gregg și apoi de Swan, în epidemia din 1941 din Australia. Marea epidemie de rubeolă din 1964-1965 din SUA a generat 20000 de copii cu sindrom de rubeolă congenitală, precum și mii de cazuri de morți fetale și neonatale.

### 1. Epidemiologie, patogenie

Apariția rubeolei congenitale ține, în primul rând, de starea de receptivitate a populației feminine, aflată la vârsta de procreație, față de infecția rubeolică. Se consideră că 10-30% dintre adolescente sunt susceptibile de a face rubeolă, restul fiind imune după rubeola făcută în copilărie. Reinjecțiile de rubeolă în gravitate, deși posibile, nu afectează fătul.

Rubeola la gravide produce o infecție cronică intrauterină a fătului, care continuă la nou-născut,

cu manifestări variate clinice (purpură, hepatomegalie, encefalită, miocardită, etc.).

S-a dovedit transmiterea transplacentară a virusului rubeolic, rolul acestuia în producerea de multiple malformații congenitale și posibilitatea de diseminare a infecției rubeolice de la copiii cu malformații la personalul înconjurător.

Viremia maternă determină diseminarea virusului rubeolic în celulele țesuturilor embrionare sau fetale. Viremia maternă debutează în a șaptea sau a opta zi de la contactul infectant și persistă până la sfârșitul erupției. În cursul viremiei materne placenta se poate infecta. Nu toate femeile gravide care fac rubeolă prezintă o afectare placentară, iar leziunea placentară, atunci când este prezentă, nu conduce obligatoriu la o infecție a fătului. Nu toți feții afectați de virusul rubeolic prezintă leziuni patente.

Tipul leziunilor produse de virusul rubeolic este în funcție de data când gravida a făcut rubeola.

Resorbția embrionului se observă când rubeola maternă este contractată la debutul sarcinii sau în luna care precede concepția.

Rubeola maternă instalată mai tardiv are consecințe diverse:

- în caz de rubeolă în primele opt săptămâni de sarcină se produc avorturi spontane și naștere de copii morți (10-30%);
- în cazul nou-născuților vii se constată leziuni a căror natură și frecvență sunt în funcție de data infecției rubeolice: cataractă, glaucom, purpură neonatală în caz de rubeolă contractată în primele două luni de sarcină; cardiopatii congenitale în atingerile materne din primele trei luni de gestație; surditate și deficite neurologice în cazul în care rubeola este contractată în primele patru luni; afectare retiniană când rubeola survine în primele cinci luni de sarcină. În concluzie, afectarea fetală multiplă se realizează când rubeola survine în primele două luni de sarcină, iar afectarea fetală izolată este urmarea infecției rubeolice survenite mai tardiv.

În ceea ce privește frecvența leziunilor produse de rubeolă, aceasta este divers apreciată: frecvența leziunilor decelabile între unu și patru ani poate să atingă până la 85% când rubeola este contractată în primele 8 săptămâni de sarcină, de 10-50% pentru infecția rubeolică produsă în luna a treia, 6-17% pentru cazurile în care infecția rubeolică se realizează în luna a patra și zero după aceea. Riscul de leziuni ar fi de 10-20% în caz de rubeolă contractată în luna care precedă concepția.

Studiul produselor de avort terapeutic a evidențiat la fătul afectat de rubeolă congenitală prezența de leziuni endoteliale vasculare difuze care

interesează vasele mici și capilarele. Această angiopatie determină leziuni tisulare de hipoxie, care duc până la necroză, fără inflamație notabilă; aceste leziuni sunt la originea unor afectări diverse, în special a miocardului, urechii interne și a peteșilor cutanate. Afectarea vasculară este atribuită în particular complexelor imune conținând antigen rubeolic.

Pe de altă parte, virusul rubeolic acționează asupra mitozelor celulare, inhibând multiplicarea celulară și perturbând astfel dezvoltarea organelor. Este probabil că mai intervin și leziuni cromozomiale și necroze tisulare produse de virus. Aceste anomalii celulare explică: întârzierea creșterii fătului infectat; malformațiile (cardiace în special); posibilitatea de leziuni postnatale, în raport cu persistența de durată a virusului în țesuturi (virusul caree a afectat fătul persistă tot timpul gestației și apoi timp de luni după naștere și chiar până la trei ani în cristalin).

## 2. Tablou clinic

Copilul se naște în general la termen, dar prezintă frecvent o greutate mică (sub 2500 g în 60% dintre cazuri). Creșterea somatică se face în continuare într-un ritm normal, dar majoritatea copiilor rămân mai mici decât în mod normal.

Se disting trei tablouri clinice:

### 2.1. Sindromul malformativ (embriopatia rubeolică, sindrom Gregg)

- a) *Malformații cardiace.* Sunt cele mai frecvente, întâlnindu-se la 80% dintre copiii afectați de rubeolă congenitală; malformațiile cardiace sunt izolate sau asociate divers. Cele mai frecvente malformații cardiace sunt persistența canalului arterial și stenoza ramurilor arterei pulmonare. Cu o mai mică frecvență se întâlnesc stenoza valvulară pulmonară și coarctarea de aortă; mai puțin frecvente sunt artera subclavie dreaptă situată retroesofagian, comunicația interventriculară, comunicația interatrială. Aceste cardiopatii congenitale diverse nu au de obicei expresie funcțională la naștere; ele pot fi diagnosticate cu precizie prin ecocardiografie.
- b) *Leziuni oculare.* Ele se întâlnesc la aproximativ 53% dintre cazurile de rubeolă congenitală. Cea mai frecventă leziune oculară este cataracta uni- sau bilaterală, întâlnită în 50% dintre cazuri; ea poate deveni aparentă uneori după mai multe luni de la naștere. Mai rar se notează microftalmie (19%), glaucom (4%), retinopatie (4%), opacități corneene.
- c) *Alte leziuni.* O surditate de percepție, prin anomalia de dezvoltare a cochleei și organului lui

Corti, se constată în 30% dintre cazuri, dar ea se evidențiază uneori după o perioadă lungă de la naștere. Surditatea este frecvent singura leziune produsă în cazul în care rubeola a fost contractată de gravidă în luna a patra sau a cincea de sarcină. Mai puțin frecvent s-au semnalat alte anomalii: micrognație, palat ogival, anomalii ale dermatoglifelor, microcefalie, hipospadias, maladie Hirschsprung, atrezie de căi biliare intra- sau extrahepatice, hipoplazie timică, anomalii cromozomiale.

### 2.2. Sindromul rubeolei congenitale evolutive (fetopatia rubeolică)

Este inconstant, izolat sau asociat la malformații diverse.

- a) *Afectarea hematologică.* Purpura peteșială este frecventă (în 15-50% dintre cazurile de rubeolă congenitală evolutivă). Apare de la naștere sau în primele 48 de ore de la naștere, rar mai târziu. Legată uneori de o afectare vasculară, purpura cauzată este de obicei de o trombocitopenie de origine frecvent centrală (megacariocite medulare absente sau rare), mai rar periferică (prin anticorpi antiplachetari sau prin coagulare intravasculară diseminată). Trombocitopenia determină rar hemoragii grave, mortale; numărul trombocitelor se normalizează într-o lună. Alte anomalii hematologice citate: anemie hemolitică, aplazie medulară, eritroblastopenie, focare cutanate de hematopoieză extramedulară (leziuni cutanate cu aspect roșu-albăstrui).
- b) *Afectarea viscerală.* Se constată: hepatomegalie (în 65-85% dintre cazuri), splenomegalie, adenopatii superficiale; necroză miocardică (cu semne electrice de ischemie-leziune, uneori unde Q de necroză); pneumonie interstițială acută.
- c) *Afectarea neurologică.* Manifestările neurologice realizează o meningoencefalită tradusă prin letargie și/sau iritabilitate, convulsii, incoordonarea succiunii și deglutiției, hipotonie sau hipertonie; lichidul cefalorahidian poate evidenția pleiocitoză, concentrație crescută a proteinelor cu profil oligoclonal (evocator de fetopatie), anticorpi IgM și prezența virusului (poate fi delectată până la 18 luni). Ecotomografia transfontanelară sau tomodesitometria pot obiectiva prezența de calcificări intracerebrale, pe care radiografia craniană nu le poate evidenția. Prognosticul meningoencefalitei este sever: 20-25% decese; în aproape jumătate dintre cazuri se notează sechele neurologice și senzoriale grave, întârziere psihomotorie, în general severă.

d) *Afectarea osoasă.* Leziunile osoase (20-60%) afectează mai ales metafiza oaselor lungi, la nivelul genunchilor. Radiografia de oase pune în evidență: linia de calcificare metafizară insuficient definită; alternanța de zone clare și de zone opace dispuse în benzi longitudinale, fără reacție periostală (aspect de „rădăcină de țelină”). Toate aceste anomalii dispar în 6-12 săptămâni. Frecvent se constată lărgirea fontanellei anterioare și a suturii metopice.

### 2.3. Maladia cu debut tardiv

Este vorba de „*late-onset-disease*” a autorilor americani care indică faptul că rubeola congenitală este o maladie cronică și evolutivă. Această formă clinică apare din cauza complexelor imune circulante (complexe antigen-anticorp), susceptibile de a persista ani de zile după naștere. Se evidențiază după ani de zile de la naștere, la o vârstă variabilă. După Schiff și colab., 2/3 din nou-născuții afectați de rubeolă congenitală sunt clinic asimptomatici la naștere, dar 71% dintre ei prezintă o afectare deceleabilă în primii cinci ani de viață.

a) *Manifestări rare sau puțin frecvente.* Se poate constata o erupție rubeoliformă cu aspect seboric, care persistă săptămâni. O pneumonie interstițială acută sau cronică poate să se instaleze în primele trei, patru luni de viață, cu evoluție uneori mortală înainte de vârsta de un an. Bonner și colab. au raportat două cazuri de pneumonie interstițială descumativă, cu prezența de complexe imune circulante, conținând virusul rubeolei și anticorpi specifici de tip IgM, precum și depozite de IgM în interstițiul alveolar și deficit de IgG. S-a semnalat, de asemenea, frecvența anormală a diabetului zaharat insulino-dependent care apare în general în al doilea sau al treilea deceniu și posibilitatea altor afectări endocrine ca: tiroidita limfocitară cronică, tireotxicoza, mixemul, hipopituitarismul, insuficiența suprarenală. Bolnavii sunt, în particular, sensibili la microorganismele oportunistice (virusul citomegalic, *Pneumocystis carinii*), în raport, probabil cu tulburările imunitare; în toate cazurile de rubeolă congenitală cu debut tardiv există un deficit profund de IgG și IgA asociate cu hiperIgM importantă – peste 10g/l, deficit important de producere de anticorpi – tranzitoriu sau definitiv – după vaccinare; se „notează tranzitoriu” o limfopenie T foarte importantă. La originea acestor deficite imunitare s-au invocat rolul complexelor imune, rolul direct al virusului (care împiedică diviziunea celulelor), activarea limfocitelor T-supresoare. În raport cu aceste

tulburări imunitare se poate dezvolta un sindrom hemofagocitar (hepatosplenomegalie, pancitopenie, hemofagocitoză), asemănător cu cel descris în limfohistiocitoza familială, autolimitată și rar mortală.

b) *Manifestări frecvente.* O surditate de percepție poate să apară în cursul primilor ani de viață la copii care erau indemni la naștere și chiar în cursul primei copilării, și care, cel mai frecvent, nu prezentau până atunci nici un semn de rubeolă congenitală. Se pare că rubeola este o cauză importantă de surditate congenitală idiopatică; absența de stimulare a limfocitelor bolnavului în culturi de către antigenul rubeolic poate fi de valoare în diagnostic, în favoarea rubeolei, în surditățile fără o cauză evidentă.

c) *Afectarea neuropsihică.* Tulburările psihomotorii se întâlnesc în 30-60% dintre cazurile de rubeolă congenitală. La unii copii se observă adesea tulburări minore (întârzierea mersului, dificultăți școlare, tulburări de comportament), în absența oricărei întârzieri mentale. Întârzierea mentală, cel mai frecvent severă, se constată în 1/4 din cazurile de rubeolă congenitală, având o expresie clinică la naștere (perimetrul cranian diminuat, în corelație cu deficitul intelectual). Se asociază adesea cu tulburări neurologice și senzoriale (sindrom piramidal, mișcări anormale, epilepsie, cecitate, surditate), uneori autism. La copilul mare, de 11-12 ani, a fost raportat, în mod excepțional, un tablou de panencefalită sclerozantă subacută.

### 3. Diagnostic

**Diagnostic pozitiv.** Diagnosticul pozitiv se bazează pe trei grupe de date:

a) *Identificarea rubeolei materne și responsabilitatea sa* (în condițiile survenirii într-un moment al sarcinii, compatibil cu tabloul clinic prezentat de copil, cu alte cuvinte în primele patru, cinci luni de sarcină).

b) *Tabloul clinic prezentat de copil:* asocierea unui sindrom malformativ cu semne de rubeolă congenitală evolutivă – purpură, afectare osoasă.

c) *Date biologice.* Acestea dau certitudinea. Cercetarea virusului nu are valoare în practica curentă. Antigenul viral rubeolic poate fi identificat rapid pe frotiuri faringiene prin tehnica anticorpilor fluorescenți.

Izolarea virusului se poate face prin însămânșări ale secrețiilor faringiene, conjunctivale, urinei, fecalelor, lichidului cefalorahidian pe culturi celulare de rinichi de maimuță. Excreția virusului se diminuează cu timpul și în general dispare la

vârsta de șase luni; cercetarea virusului trebuie făcută cât mai curând posibil, în primele trei luni de viață.

În practică, diagnosticul de siguranță este serologic prin reacția de inhibiție a hemaglutinării sau printr-o altă reacție (o concentrație a anticorpilor sub 1/20 este considerată negativă).

În perioada neonatală și în lunile următoare, pozitivitatea reacției de inhibiție a hemaglutinării nu permite afirmarea rubeolei congenitale, deoarece aceasta poate fi din cauza anticorpilor IgG transmiși de la o mamă care a avut rubeolă înainte sarcinii la un nou-născut indemn de rubeolă. O concentrație crescută de IgM în sângele din cordonul ombilical sau în sângele circulant al nou-născutului permite cercetarea unei infecții fetale fără a-i indica etiologia. De fapt, rubeola congenitală nu poate fi afirmată decât în prezența anticorpilor specifici de tip IgM, deoarece aceștia nu traversează placenta, neputând fi de origine maternă; acești anticorpi sunt identificați prin imunofluorescență indirectă sau prin tehnica imunoenzimatică (ELISA, imunocaptare).

După vârsta de șase luni, când anticorpii transmiși de la mamă au dispărut, pozitivitatea reacției de inhibiție a hemaglutinării (titrul anticorpilor peste 1/20) demonstrează că bebelușul a avut rubeolă, dar nu permite afirmarea unei rubeole congenitale; poate fi vorba și de o rubeolă câștigată la un subiect nevaccinat, eventualitate cu atât mai plauzibilă cu cât copilul este mai mare. În aceste condiții poate fi dificil să se afirme că o malformație congenitală izolată, explorată serologic pentru prima oară cu întârziere, este cauzată de rubeola congenitală; totuși, în caz de rubeolă câștigată, anticorpii IgM dispar între trei și șase săptămâni, în timp ce ei persistă mai mult timp (până la 1 an și uneori peste) în caz de rubeolă congenitală; dozajul anticorpilor IgM este util pentru a face această diferențiere, în condițiile în care copilul nu este prea mare.

În prezent se poate face diagnosticul serologic *in utero* prin prelevarea de sânge fetal din vena ombilicală la nivelul cordonului (la 1 cm de inserția sa placentară), sub control ecografic; această prelevare se va face în săptămânile a 22, 23 de amenoree, pentru ca titrul IgM să fie suficient de crescut. Anticorpii specifici IgM sunt dozați prin imunocaptare.

**Diagnostic diferențial.** În prezența sindromului malformativ diagnosticul diferențial se va face cu alte cauze de embriopatie: boli infecțioase, agenți toxici. Rubeola congenitală evolutivă va fi diferențiată de septicemia bacteriană, toxoplasmoza congenitală, sifilisul congenital, maladia incluziilor

citomegalice, herpesul neonatal. Rubeola cu debut tardiv pune multiple probleme de diagnostic legate de manifestările clinice pulmonare, eruptive, endocrine etc.

#### 4. Evoluție. Prognostic

Aproximativ 13% dintre bolnavi decedează în primul an prin insuficiență cardiacă, hepatită progresivă, pneumonie interstițială, meningoencefalită, infecții intercurrente. Cu toate că purpura trombocitopenică nu se însoțește decât rar de hemoragii mortale, prezența sa coincide cu o mortalitate importantă, putând atinge până la 35% dintre cazuri. Prognosticul tardiv este legat de sechelele neurologice și senzoriale grave.

#### 5. Tratament

În prezent tratamentul este actualmente simptomatic; nu există medicamente active asupra virusului rubeolic *in vivo*. Tratamentul preventiv privește rubeola congenitală și diseminarea virusului.

*Prevenirea rubeolei congenitale se realizează în două momente:*

- a) *la distanță de sarcină.* În această situație prevenirea se va face prin vaccinarea antirubeolică. Vor fi vaccinați copiii între 1 și 12 ani și persoanele de sex feminin receptive la rubeolă, aflate la vârsta fertilă. În unele țări, vaccinul rubeolic se aplică concomitent cu alte două vaccinuri vii atenuate (rujeolic și urlian – vaccinare triplă, cuprinzând populația infantilă);
- b) *în cursul sarcinii.* Survenirea unei rubeole într-o perioadă periculoasă a sarcinii (primele patru, cinci luni) impune conduita tradițională de administrare de gammaglobuline. Eficacitatea gammaglobulinelor pare îndoielnică, chiar când se utilizează gammaglobuline specifice și se administrează precoce, în primele două, trei zile care urmează contagiunii. Indicația cea mai utilă este întreruperea sarcinii. Această intervenție se efectuează în caz de rubeolă care survine în primele patru, cinci luni de sarcină, situație în care afectarea fătului este foarte probabilă. Evident, gravidele imune la rubeolă (dovedite prin teste serologice) pot păstra sarcina, fără riscul rubeolei congenitale.

Problema diseminării virusului rubeolic prin nou-născuții afectați necesită izolarea, cunoscându-se faptul că acești copii pot fi eliminatori de virus câteva luni sau chiar unu, doi ani. În cazurile când există gravide în apropiere, izolarea lor va fi strictă.



### III. INFECȚIA CU VIRUSUL CITOMEGALIC (BOALA CITOMEGALICĂ)

Boala citomegalică este cea mai frecventă infecție congenitală recunoscută și cea mai comună cauză infecțioasă de retard mental. Incidența infecției citomegalice variază considerabil. În populația nord-americană virusul este prezent în excrețiile cervicale și în urină la aproximativ 5% dintre gravide, în primul trimestru de sarcină; virusul este prezent, de asemenea, în laptele matern. Un număr mai mic de nou-născuți au virusul prezent (0,2-8%).

În prezent, infecția citomegalică este considerată ca o importantă problemă de sănătate publică, pentru următoarele motive:

- frecvența infecțiilor congenitale, virusul citomegalic fiind considerat ca agentul major al malformațiilor congenitale;
- caracterul de infecție virală persistentă, cu posibilități de reactivare în stări de imunodepresie;
- frecvența cu care participă la patologia post-transfuzională și în patologie după transplante de organe.

#### 1. Agentul patogen

Virusul citomegalic face parte din familia *Herpesviridae*, subfamilia *Betaherpesvirinae*, denumit recent herpesvirus beta (uman). Virionul măsoară între 180 și 200 nm și este constituit, dinăuntru în afară, astfel: un „miez“ central, constituit dintr-o bobină fibrilară, proteică și genomul liniar, constituit din ADN, o capsidă proteică de simetrie cubică, cu 162, capsomere și, la exterior de o membrană bilamelară. Virusul citomegalic este denumit astfel din cauza particularității de a produce în țesuturi celule mari, pînă la 40 nm. Efectul citopatic în culturi este caracteristic, dar moderat; celulele se hipertrofiază și prezintă un nucleu mare, în care se află o voluminoasă incluzie citomegalică eozinofilică, separată printr-un halou de membrană nucleară, oferind un aspect particular de „ochi de bufniță“ sau de „ochelari“. Citopagenitatea redusă din culturi poate fi corelată cu virulența mai slabă *in vivo*, exprimată prin infecții asimptomatice.

#### 2. Epidemiologie. Patogenie

Modul de transmitere este variat. Se disting: infecția maternofetală și infecția postnatală. În ambele eventualități infecția este favorizată de prezența, excepțională, a unui deficit imunitar constituțional sau câștigat.

- **Infecția maternofetală.** În acest cadru se disting: infecția maternă, transmiterea virusului de la mamă la copil, infecția fetală.

*Infecția maternă.* Se prezintă sub două aspecte: infecția primară; infecția recurentă și reinfecția.

Infecția primară a mamei în cursul sarcinii, urmată de riscuri maxime pentru făt, este rară. Frecvent, primoinfecția maternă este anterioară sarcinii. Prezența de anticorpi neutralizanți (în titru uneori înalt) la mamă nu împiedică realizarea unei infecții recurente și nu protejează fătul de transmiterea *in utero* a virusului citomegalic, agent al infecției recurente; prezența anticorpilor materni poate totuși să limiteze riscul de afectare a fătului și mai ales să reducă gravitatea infecției.

În mod excepțional infecția cronică citomegalică a unei mame imunodeprimată (cu grefă de rinichi sau cu SIDA) este la originea afectării fetale.

*Transmiterea maternofetală.* Ea poate fi antea sau perinatală.

Transmiterea antenatală se face pe două căi: calea hematogenă transplacentară (cea mai importantă) și calea ascendentă transmembranară (posibilă din cauza prezenței frecvente a virusului în endocolul matern în trimestrul al treilea al sarcinii; fătul se infectează prin inhalarea de lichid amniotic infectat).

*Transmiterea perinatală,* la trecerea prin filiera genitală, se face prin inhalarea secrețiilor cervico-vaginale infectate, virusul afectează mucoasa respiratorie unde se replică, după care trece în circulația generală (viremie). Durata de incubație a acestei forme este de cinci, șase săptămâni; debutul bolii se situează după perioada neonatală.

- **Infecția fetală.** Frecvența sa este variabilă: tipul infecției este în funcție de natura, primară sau recurentă, a infecției materne. În caz de infecție primară afectarea fetală este gravă în 10-30% dintre cazuri. În caz de infecție recurentă nou-născutul este frecvent asimptomatic. S-au citat totuși cazuri rare de leziuni generalizate sau de leziuni neurologice.
- **Infecția postnatală.** Este foarte frecventă; se realizează prin contactul infectant cu produse de la mamă (urină, salivă, lapte), prin transfuzii sangvine (în special dacă transfuzia este abundentă – ca în exangvinotransfuzii – sau multiplă) și prin contactul cu personalul de îngrijire contaminat de un nou-născut infectat, simptomatic sau asimptomatic.

Consecințele infecției postnatale sunt variabile. În caz de transmisiune de origine maternă sau nosocomială infecția este latentă; ea se poate evidenția prin o formă localizată, care apare tipic după

șase, opt săptămâni. În formele posttransfuzionale, riscul de realizare a unei forme severe (în aproximativ 50% dintre cazuri), uneori cu evoluție spre deces, este determinat de o serie de factori: mamă seronegativă; transfuzii cu cantități mai mari de 50 ml de sânge; greutate mică la naștere sau prematuritate.

### 3. Morfopatologie

Virusul citomegalic are o afinitate particulară pentru celulele epiteliale, celulele endoteliale ale ventriculilor cerebrali, organul lui Corti și neuronii perechii a VIII-a de nervi cranieni. Virusul afectează esențial creierul, perechea a VIII-a de nervi cranieni, ochiul, plămânul, ficatul și rinichiul.

**Tipul leziunilor.** Se disting următoarele aspecte analitice:

- Prin acțiunea citopatogenă virusul determină formarea de celule de talie mare (citomegalie) cu incluzii intranucleare, urmată de citoliză; reacție inflamatorie;
- Prin replicarea virusului în celulele epiteliale ale vaselor sangvine se realizează leziuni vasculare generatoare de ischemie, care pot evolua până la necroză tisulară.

Aceste perturbări determină: leziuni de necroză focală, care se pot calcifica secundar; malformații cerebrale (microcefalie, atrofie optică, microftalmie), dacă perturbările se produc în momentul organogenezei).

*Studiul sintetic al leziunilor.* Placenta este adesea de greutate inferioară normalului. La nivelul unor vilozități coriale se constată edem, infiltrate plasmocitare, rare celule citomegalice cu incluzii intranucleare. Afectarea viscerală este variabilă; ea a fost studiată esențial în formele generalizate, cu evoluție spre deces.

Creierul prezintă leziuni diverse. Meningoencefalita se caracterizează prin: infiltrație inflamatorie meningeală și perivasculară; necroză a parenchimului cerebral, predominant în regiunile periventriculare, cu calcificări la acest nivel; celule neuronale și gliale de talie mare, cu incluzii intranucleare; proliferare reactivă a microgliei și astroglii. Microftalmia este din cauza acțiunea distructivă a virusului asupra celulelor cerebrale și de deficitul de multiplicare celulară. Au fost semnalate și alte leziuni: pencefalie, uneori multiplă (consecință posibilă a unei tromboze arteriale cerebrale), hidranencefalie, hidrocefalie, calcificări cerebrale difuze.

Afectarea hepatică se prezintă sub diverse aspecte: hepatită colestatică, hepatită necrotică cu calcificări, atrezie de căi biliare; se asociază focare

de eritropoieză hepatică. Leziunile interesează plămânul, rinichiul, splina; la nivelul acestor organe se constată în plus focare de eritropoieză.

### 4. Tablou clinic

#### 4.1. Forma septicemică: citomegalia generalizată; maladia generalizată a incluziilor citomegalice

Forma septicemică se întâlnește în mai puțin de 5% dintre nou-născuții infectați, care sunt frecvent hipotrofici și/sau prematuri. Această formă clinică complică o infecție hematogenă transplacentară; în mod excepțional ea este cauzată de transfuzii masive sau repetate la prematuri.

Manifestările clinice apar de la naștere sau din primele ore după naștere, în cazul infecției hematogene transplacentare. Tabloul clinic de septicemie se constituie rapid. Se notează:

- icter cu bilirubină liberă (inițial), apoi, după câteva zile, cu bilirubină directă (bilirubina conjugată reprezentând 40-50% din bilirubina totală);
- purpură peteșială și eventual echimotică, uneori hemoragii viscerale (hematemeză, melenă, hematurie) cauzate de trombocitopenii de origine centrală (megacariocite medulare diminuate), uneori de un deficit al factorilor de coagulare (deficit legat de hepatită și/sau de CID); paloare cauzată de anemie de tip hemolitic cu eritroblastoză sangvină;
- tulburări ale reglării termice, uneori cu febră de 39°C.

La examenul obiectiv se notează o afectare, mai mult sau mai puțin difuză:

- hepatomegalie importantă; splenomegalie. Hepatita se traduce biologic prin hiperbilirubinemie conjugată, transaminaze serice crescute, scăderea importantă a factorilor complexului protrombinic;
- afectare pulmonară tradusă prin tuse, dispnee, bătăi ale aripilor nasului, tiraj; radiografia pulmonară pune în evidență un aspect de pneumonie interstițială difuză;
- meningoencefalită, caracterizată clinic prin convulsii, letargie, hipotonie difuză, absența reflexelor arhaice; se poate asocia microcefalie. Examenul paraclinic confirmă afectarea cerebrală: calcificări periventriculare evidențiate pe radiografia craniană sau prin tomografică sau ecografie transfontanelară; anomalii difuze nespecifice la examenul electroencefalografic; modificări ale lichidului cefalorahidian – lichid hemoragic sau xantocrom (frecvent), pleiocitoză inconstantă cu celule mononucleate, proteinorahie

importantă (frecvent); corioretinită (în 15% dintre cazuri), hemoragii retiniene (uneori), atrofie optică la examenul fundului de ochi.

La afectarea viscerală se asociază anomalii hematologice: anemie hemolitică; hiperleucocitoză cu limfocitoză și uneori reacție blastică leucemoidă; trombocitopenie de origine centrală și/sau prin coagulare diseminată intravasculară.

Evoluția formei septicemice este variabilă, deși în ansamblu este gravă. Decesul se produce obișnuit, în câteva zile, prin hemoragii sau stare de rău convulsiv. Supraviețuirea este totuși posibilă. Icterusul, semnele hemoragice regresează, apoi dispar în câteva săptămâni sau luni. Hepatita, deseori prelungită, evoluează spre ciroză. Pneumonia interstițială are, de asemenea, o evoluție prelungită. Sechelele neurosenzoriale se întâlnesc în 85% dintre cazuri; microcefalia poate deveni evidentă către un an; hidrocefalia este mai rară; pot apărea calcificări cerebrale (în aceste cazuri se observă frecvent retard mental, epilepsie și tulburări piramidale); se poate constata corioretinită și, mai rar, alte anomalii oculare; surditatea se constată în 1/4 dintre cazuri. Acești copii sunt sensibili la infecții cu evoluție severă.

#### 4.2. Alte forme clinice

- **Forme localizate.** Frecvența acestor forme clinice este necunoscută. S-ar datora în special contaminărilor perinatale (la pasajul prin filiera genitală) sau postnatale (dar nu transfuziilor de sânge); se evidențiază frecvent după vârsta de o lună până la trei, patru luni.

Cea mai frecventă formă localizată constă în hepatomegalie, cu sau fără icter, cu sau fără splenomegalie asociată. Evoluția este frecvent favorabilă, uneori numai după câteva luni; alteori evoluția se face spre ciroză. Se pot observa calcificări hepatice, martor al caracterului necrozant al hepatitei.

Afectarea neurooculară este cea mai gravă; aceasta se asociază practic întotdeauna cu retard al creșterii intrauterine.

Această formă, prezentă de la naștere sau din primele zile de viață, asociază simptome și semne cerebrale și oculare (similare cu cele descrise la forma septicemică). Evoluția se face cu sechele grave, neurologice (retard psihomotor, tulburări de limbaj și dificultăți școlare; epilepsie, paralizie cerebrală cu aspect de cvadriplegie spastică) și senzoriale (atrofie optică, microftalmie, cataractă, surditate de percepție). Asemenea sechele se pot observa și în alte forme de localizare, fără afectare neurooculară aparentă. Surditatea de percepție se constată în 30%

dintre formele simptomatice, această anomalie constituind sechela cea mai frecventă.

Se mai pot întâlni și alte forme localizate:

- purpura trombocitopenică, izolată sau asociată cu hepatosplenomegalie;
- pneumonia interstițială, izolată sau asociată cu hepatosplenomegalie;
- tromboza venei renale, ascită fetală, agangi-onoză cu tabloul maladiei Hirschsprung
- **Forme latente.** Acestea sunt cele mai frecvente (90% dintre cazuri). Contaminarea se face cel mai frecvent peri- și postnatal. Nu prezintă semne clinice; diagnosticul se bazează numai pe date biologice.

Uneori se pot observa (în 10-20% dintre cazuri) în lunile din anii următori: retard mental, dificultăți școlare; rar microcefalie, convulsii, paralizie cerebrală, hipoacuzie de percepție (în 13% dintre cazuri).

#### 5. Diagnostic

**Diagnostic antenatal.** Se bazează pe: evidențierea infecției primare materne (de obicei asimptomatică, mai rar cu tablou de mononucleoză infecțioasă cu reacție Paul-Bunnell-Davidsohn negativă sau cu tablou de hepatită), existența de anomalii ecografice fetale (hipotrofie, microcefalie, chisturi porencefalice paraventriculare, benzi intraventriculare, calcificări ale plexurilor coroide; ascită, uneori anasarcă; revărsat pericardic); explorările biologice (evidențierea virusului citomegalic în lichidul amniotic; prezența de anticorpi specifici IgM în sângele fetal prelevat din vena ombilicală sub ecografie). Diagnosticul antenatal are implicații practice, în raport cu gravitatea eventuală a maladiei, impunând uneori întreruperea sarcinii.

**Diagnostic postnatal.** Se bazează pe trei categorii de elemente: datele etiologice, tabloul clinic și studiul biologic.

*Anamneza* evidențiază frecvent afectarea maternă primară sau recurentă; de asemenea, este sugestivă noțiunea de transfuzii masive sau repetate, care, în contextul unui tablou clinic compatibil cu o infecție citomegalică la un nou-născut, impune suspectarea diagnosticului.

*Tabloul clinic* prezentat de nou-născut poate fi evocator. Trebuie subliniată valoarea pentru diagnostic a calcificărilor periventriculare, în particular dacă se asociază cu microcefalie și corioretinită.

*Studiul biologic* este esențial pentru diagnostic și cuprinde:

- *izolarea virusului* citomegalic. Se face uzual din urină sau/și din alte produse (sânge, salivă, secreții traheale aspirat pulmonar, material de puncție

hepatică), transportate rapid la laborator și însă-mânțate în culturi de celule fibroblastice umane. Multiplicarea virusului este lentă (între patru și șase săptămâni).

- *examenul citologic*. În sedimentul urinar proaspăt celulele caracteristice mari, cu incluzii, cu aspect „în ochi de bufniță“ se pun în evidență la microscopul de contrast de fază sau pe froiuri colorate.
- *testele serologice*. Diagnosticul serologic este indispensabil, atât la mamă, cât și la copil. Reacția de fixare a complementului și testul de neutralizare confirmă diagnosticul, cu condiția creșterii titrului de patru ori, la repetarea reacției. Cercetarea IgM specifice pentru virusul citomegalic (în titru peste 1/16 și detectate prin imunofluorescență) constituie o dovadă utilă pentru o infecție recentă (primară). În prezent se folosesc de preferință ca teste de serodiagnostic:
  - teste ELISA automatizate, pentru punerea în evidență a unor cantități minime de anticorpi și detectarea diferitelor clase de imunoglobuline;
  - teste de detecție rapidă (aglutinarea particulelor de latex, ELISA rapid).

**Diagnostic diferențial.** Se face cu septicemiile bacteriene, toxoplasmoza congenitală, rubeola congenitală și herpesul neonatal, chiar cu infecțiile cu enterovirusuri sau, în mod excepțional, cu criptococoza, în raport cu prezența calcificărilor periventriculare; aceste afecțiuni au semne clinice și biologice proprii, care permit identificarea lor. Infecția congenitală cu virus Epstein-Barr este excepțională; această boală ar putea pune probleme, nu de diagnostic diferențial, ci de asociere cu infecția citomegalică.

## 6. Prognostic

Prognosticul este rezervat în forma congenitală a infecției citomegalice cu icter, calcificări intracraniene, leziuni pulmonare și hepatice (infecție generalizată). Evoluția poate fi letală, iar în caz de supraviețuire urmează sechele neuropsihice importante, cel puțin în 10% dintre cazuri (unele sechele devin evidente mai târziu). Anual, 3700 de nou-născuți în SUA și 400 în Anglia rămân cu deficite mintale după infecția citomegalică.

## 7. Tratament

Tratamentul este, în principal, simptomatic. Încercările cu interferon alfa, acyclovir, vidarabină nu au dat nici un rezultat. Dintre chimioterapicele antivirale, numai două au arătat o activitate mai mare

*in vitro* față de virusul citomegalic: fosfonoformat (Foscarnet) și DHPG (Ganciclovir), un analog aciclic de guanozină. Rezultatele clinice nu sunt evidente, comparativ cu cele obținute *in vitro*.

## 8. Profilaxie

Măsurile preventive se adresează mamei și nou-născutului.

Pentru mamă: vaccinarea înainte de naștere nu este încă posibilă (problemele de imunitate și de risc oncogenetic, nefiind încă rezolvate); evitarea riscului de contaminare (transfuzii de sânge netestat, contactul cu un excretor de virus cunoscut).

La copil numai contaminările postnatale pot fi evitate: dacă mama este seropozitivă se va evita alăptarea pe perioada în care virusul este prezent în lapte; nou-născutul afectat de boală trebuie să fie izolat, deoarece el elimină virusul citomegalic.

O problemă poate fi ridicată de sarcina unei mame al cărei copil precedent a fost afectat de o formă gravă sau mortală a bolii citomegalice. În această situație fătul poate prezenta o infecție *in utero*, dar în toate observațiile cunoscute, nou-născutul infectat nu a prezentat la naștere nici o manifestare patologică decelabilă; nu se știe încă dacă un nou-născut asimptomatic nu va prezenta ulterior sechele (în special afectare auditivă întâlnită la 10-15% dintre cazurile asimptomatice).

Părinții vor fi informați asupra acestei posibilități.

În acest caz sarcina trebuie supravegheată prin ecografie fetală, prin serologie maternă (cercetarea anticorpilor IgM traducând o recurență activă) și cercetarea virusului la nivelul endocolului uterin. În aceste cazuri se poate discuta cezariana, dar o conduită rațională nu este încă precizată.

În cazurile depistate *in utero* atitudinea va fi în raport cu gravitatea eventuală a maladiei; se va decide întreruperea sarcinii sau urmărirea ei în continuare.

## IV. INFECȚIA CONGENITALĂ ȘI PERINATALĂ CU VIRUSUL HERPES SIMPLEX (HSV)

### 1. Etiologie

Virusul *herpes simplex* este strâns legat de alte virusuri ADN, care aparțin familiei *herpesviridae*, familie care cuprinde, de asemenea, virusul varicelo-zosterian, citomegalovirusul și virusul Epstein-Barr.

Există două tipuri de virus herpes simplex: HSV<sub>1</sub> și HSV<sub>2</sub>, care au antigene comune.

HSV<sub>1</sub> este responsabil de gingivo-stomatită, conjunctivită și keratită, encefalită. Infecția cu VHS<sub>1</sub>

se produce, în general, în copilărie și afectează, în particular, copiii din mediile economico-sociale defavorabile.

HSV<sub>1</sub> răspunde de 9-27% dintre cazurile de herpes neonatal; alte statistici dau cifre care variază între 15 și 30%.

HSV<sub>2</sub> este responsabil de infecțiile genitale; transmiterea sa este veneriană. HSV<sub>2</sub> este cauza mării majorității a cazurilor de herpes neo-natal (se consideră, în general, că este în cauză în 70-85% dintre cazuri).

## 2. Tablou clinic

Pe plan clinic se disting: infecția maternofetală și infecția postnatală

- **Infecția maternofetală.** În această eventualitate, virusul matern infectează fătul în cursul vieții antenatale sau în momentul nașterii (contaminare prenatală, care se produce în cursul pasajului fătului prin filiera genitală). Afectarea fătului poate fi cauzată de herpesul genital primar sau herpesul genital recurent (prin reactivare sau eventual, prin reinfecție). Riscul de afectare fetală este mai mare în caz de herpes primar, decât în caz de herpes recurent.

Deficiența imunității celulare antivirale este un factor major în determinarea severității infecției la nou-născut. Infecția cu HSV invadează torentul sangvin matern, placenta și fătul. Se produce avort în primul trimestru de sarcină și, ocazional, se produc malformații congenitale similare cu cele prezente în infecțiile clasice cu virusuri teratogene. Se produc anomalii neurologice majore, coriorretinită și, ocazional, hepatosplenomegalie și anomalii hematologice. Avortul și malformațiile congenitale sunt mai puțin constatate decât în infecțiile cu CMV și virusul rușetei.

Semiologia este în raport cu data infecției:

- Infecția antenatală precoce: embriopatie, herpes congenital. Infecția fetală precoce este la originea avorturilor, nașterii de feți morți. Tabloul clinic asociază: – o erupție veziculoasă prezentă la naștere sau în primele zile după naștere; – o afectare cerebrală difuză cu: microcefalie (6/9), calcificări intracraniene (1/9), coriorretinită (3/9), displazie retiniană (1/9), cataractă (1/9); – o malformație cardiacă congenitală (1/9), calcificări hepatice (1/9), retard al creșterii intra-uterine. Prognosticul este sever.
- **Infecția perinatală.** Nou-născuții sunt frecvent prematuri (peste 50% dintre cazuri) și/sau prezintă un retard al creșterii intrauterine.

Infecția perinatală poate fi: discriminată, localizată, asimptomatică.

- *Forma diseminată (septicemie herpetică a nou-născutului.* Se întâlnește în 2/3 dintre cazuri). În aproximativ jumătate dintre cazurile de septicemie herpetică există o afectare meningo-encefalitică. Afectarea cutaneo-mucoasă – a cărei prezență orientează d'emblee diagnosticul – este notată în 30-50% dintre cazuri. Se mai pot observa: afectare mucoasă (gingivo-stomatită, mai rar afectare oculară); afectare viscerală (hepatomegalie), tulburări hemoragice (hemoragii cutanate și mucoase, viscerale); afectare pulmonară (detresă respiratorie, opacități parenchimotoase difuze); splenomegalie; afectare cardiacă (cu tulburări de conducere atrio-ventriculară). Formele diseminate au o evoluție severă: deces în 75-80% dintre cazuri; sechele neurologice și retard psihomotor).
- *Forma localizată.* Reprezintă 1/3 dintre cazurile de herpes neonatal, fiind reprezentată de: meningo-encefalită; afectare cutanată (erupție veziculoasă, pustule, bule purulente care se sparg și realizează un aspect de epidermoliză buloasă); afectare oculară (conjunctivită, keratită, coriorretinită); afectare bucofaringiană (rar izolată); afectarea esofagiană, laringiană, bronșică, pulmonară).
- *Forma asimptomatică.* Reprezintă sub 1% dintre cazurile de herpes neonatal; diagnosticul acestei forme este serologic.

## 3. Diagnostic

**Diagnostic pozitiv.** Se bazează pe: existența unui contaminator (de obicei mama); tabloul clinic; datele biologice (histologic, virusologic; prezența de anticorpi specifici de tipul IgM în sângele cordonal sau în sângele circulant al nou-născutului).

**Diagnostic diferențial.** Septicemia herpetică nu intră în discuție decât în absența leziunilor cutanate sau bucale, evocatoare de herpes. Se vor elimina: infecțiile bacteriene asociate cu herpes neonatal; toxoplasmoza congenitală; infecția cu citomegalovirus; infecția rubeolică; infecția cu virusul varicela-zoster.

În formele localizate se vor elimina: leziunile cutanate, oculare de alte cauze (epidermoliză buloasă congenitală; conjunctivitele (gonococică, cu chlamidia trachomatis etc.), keratita (în special tirozinoza tip II – sindromul Richner-Hanhart, din cauza deficitului în tirozină-amino-transferază citoplasmică).

#### 4. Prognostic, evoluție

În formele localizate și în formele tratate prompt și corect, evoluția și prognosticul pot fi favorabile.

#### 5. Tratament

- **Tratamentul antiviral.** Prezintă două tipuri de măsuri: terapia antivirală și simptomatică. Adenin arabinozid – vidarabina (Vira-A), acyloguanozina (aciclovir, Zovirax) și interferonul uman instituit precoce pot fi eficiente, alături de un tratament simptomatic (în funcție de manifestările clinice: convulsii, detresă respiratorie...).
- **Tratamentul preventiv.** Se efectuează în etape. În cursul sarcinii: evitarea infecției herpetice materne; cercetarea prin interogatoriu și prin examen clinic a posibilității herpesului, atât la femeie, cât și la partenerul său; efectuarea unui examen virologic, fie cu rol de control în cazul unei leziuni genitale suspecte, fie cu rol de control în cazul existenței unor antecedente materne (aproprate sau mai îndepărtate) de herpes genital sau de herpes al ju-

mătății inferioare a corpului sau dacă partenerul are un herpes...).

În momentul nașterii se pun în discuție: cezariana (în caz de herpes genital primar în luna care a precedat sau dacă există leziuni de tip herpes genital recurent la termen).

După naștere sunt indicate alte măsuri care privesc:

- **copilul.** Instilații oculare repetate cu idoxuridine (Iduviran, colir) sau aplicarea unei pomade cu adenin arabinozid (Vira-A, pomadă oftalmică); aplicare de betadine pe leziuni; izolarea copilului; cercetarea virusului (în lacrimi, salivă, secrețiile nazofaringiene, urină) și studiul serologic în sângele cordonal (la naștere, după o săptămână și apoi după o lună de la naștere);
- **mama:** aplicarea de betadine pe leziunile accesibile, cu pansament ocluziv dacă este posibil – în special în cazul unui herpes cutanat; separarea copilului de mamă până la dispariția virusului de la nivelul leziunilor;
- **anturajul:** evitarea contactului copilului cu o persoană cu herpes bucofacial.

#### BIBLIOGRAFIE

##### I. Toxoplasmoza congenitală

1. **Bambira EA, Pitella CEH, Rezende M** – Toxoplasmosis and hydrocephaly. *N Engl J Med*, 1982, 306, 1112-1113.
2. **Calabet A, Cadier L, Diard F et al** – Toxoplasmoze congénitale et échographie encéphalique transfontanelaire. À propos de 8 cas observé chez des nouveau-nés et des nourissons. *J Radiol*, 1984, 65, 5, 367-373.
3. **Couvreur J, Desmots O, Aron Rosa D** – Le pronostic oculaire de la toxoplasmoze congénitale: rôle du traitement. *Ann Pédiatr*, 1984, 31, 855-858.
4. **Desmots G, Couvreur J** – Toxoplasmoze congénitale. Étude prospective de l'issue de la grossesse chez 542 femmes atteintes de toxoplasmoze acquise en cours de gestation. *Ann Pédiatr*, 1984, 805-807.
5. **Hall SM** – Congenital toxoplasmosis in England, Wales and Northern Ireland: Some Epidemiological Problems. *Br. Med Jr*, 1983, 287, 453-455.
6. **Harpey JP, Veron P** – Traitement de la toxoplasmoze par la triméthoprim-sulfametoxazol. *Presse Méd*, 1983, 12, 1492.
7. **Leland D, French MLV, Kleiman MB et al** – The use of TORCH titer. *Pediatrics*, 1983, 72, 41-43.
8. **Maisonneuve H, Tran Manh, Sung R, Garin JP** - La toxoplasmoze. *Rev Prat*, 1984, XXXIV, 52, 2896-2907.
9. **Maisonneuve H, Tran Manh, Sung R, Garin JP** - La toxoplasmoze. *Rev Prat*, 1984, XXXIV, 54, 3064-3073.
10. **Popescu V** – Sindromul TORCH. *Revista Română de Pediatrie*, 2008, vol LVII, nr. 3, p. 178-192.
11. **Popescu V** – Toxoplasmoza congenitală. În: Popescu V (ed) *Neurologie pediatrică*, vol 1, cap. 16, p. 428-430, Ed Teora, București, 2001.
12. **Remington JS, Desmots G** – Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JD (eds) *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn*, p. 143-263, *WB Saunders Co*, Philadelphia, 1983.
13. **Stagno S** – Congenital toxoplasmosis. *Am J Dis Child*, 1980, 134, 635-642.

14. **Wielgaard F, van Gruijthuisen H, Duermeyer W et al** – Diagnosis of acute toxoplasmosis by an enzyme immunoassay for specific immunoglobulin M antibodies. *J Clin Microbiol*, 1983, 17, 981-987.

##### II. Rubeola congenitală

1. **Av Ruskin TW, Brakin M, Juan C** – Congenital rubella and myxedema. *Pediatrics*, 1982, 69, 495-496.
2. **Center for Disease Control** – Rubella prevention. *Morbidity Mortality Wkly Rep*, 1981, 30-37.
3. **Deyras JC, Lyon G, Ponsot G et al** – L'encéphalite chronique progressive de la rubéole. À propos d'une observation. *Ann Pédiatr*, 1980, 27, 217-222.
4. **Lamprecht C, Schauf V** – Difficulties of interpretation rubella serology. *J Pediatr*, 1988, 102, 323-324.
5. **Lancet** – Notes and News: Rubella vaccination during pregnancy. *Lancet*, 1982, II, 726.
6. **Lerman JS** – Neonatal rubella following maternal immunization. *J Pediatr*, 1986, 98, 668-669.
7. **Levine JB, Berkowitz CD, St Geme JW** – Rubella virus reinfection during pregnancy leading to late-onset congenital rubella syndrome. *J Pediatr*, 1982, 100, 589-591.
8. **Pearse GR, Robertson NRC** – Congenital rubella. In: Robertson NRC (ed) *Textbook of Neonatology*, p. 764-766, *Churchill Livingstone*, Edinburgh, London, Melbourne, New York, 1986.
9. **Popescu V** – Rubeola congenitală. În: Popescu V (ed) *Neurologie pediatrică*, vol 1, cap 26.3, p. 1213-1216, Ed Teora, București, 2001.
10. **Popescu V** – Rubeola congenitală. În: Popescu V (ed) *Neurologie pediatrică*, vol1, cap. 16, p. 424-427, Ed Teora, București, 2001.
11. **Tardieu M, Gros-pierre B, Durandy A et al** – Circulating immune complexes containing rubella antigen in late-onset rubella syndrome. *J Pediatr*, 1980, 97, 370-373.
12. **Townsend JJ, Stroop WG, Baringer JR et al** – Neuropathology of progressive rubella panencephalitis after childhood rubella. *Neurologia NY*, 1982, 32, 185-190.

## III. Infecția congenitală cu citomegalovirus

1. **Aymard D, Salla B, Gibert R** – Infections à cytomegalovirus des nourissons. *Ann Pédiatr*, 1980, 30, 393-402.
2. **Butt W, Mackay RJ, De Crespigny LG et al** – Intracranial lesions of congenital cytomegalovirus infection detected by ultrasound scanning. *Pediatrics*, 1984, 73, 611-614.
3. **Chou S, Merigan TC** – Rapid detection and quantitation of human cytomegalovirus in urine through DNA hybridization. *N Engl J Med*, 1983, 308, 921-925.
4. **Dworsky M, Jow M, Stagno S et al** – Cytomegalovirus infection of breast milk and transmission in infancy. *Pediatrics*, 1983, 72, 295-299.
5. **Hanshaw JB** – On deafness cytomegalovirus and neonatal screening. *Am J Dis Child*, 1982, 136, 886-887.
6. **Hanshaw JB** – Cytomegalovirus. In: Remington JS, Klein JC (eds): Infectious diseases of the fetus and newborn infant, p. 104-142, *WB Saunders Co*, Philadelphia, 1983.
7. **Knox OE** – Cytomegalovirus: patient counselling. *Seminars in perinatology*, 1983, 7, 43-46.
8. **Kumar ML, Nankervis GA, Jacobs JB et al** – Congenital and postnatally acquired cytomegalovirus: long-term follow-up. *J Pediatr*, 1984, 104, 674-679.
9. **Kumar ML, Nankervis GA, Cooper AR et al** – Postnatally acquired cytomegalovirus infections of infants of CMV-excreting mothers. *J Pediatr*, 1984, 104, 669-673.
10. **Panjavani ZKF, Hanshaw JB** – Cytomegalovirus in the perinatal period. *Am J Dis Child*, 1981, 135, 56-60.
11. **Pearse GR, Robertson NRC** – Cytomegalovirus. In: Robertson NRC (ed) textbook of neonatology, p. 767, *Churchill Livingstone*, Edinburgh, London, Melbourne, New York, 1986.
12. **Perelman R** – Infections à cytomegalovirus (CMV). *Méd Infant*, 1986, 6, 609-626.
13. **Pérol Y, Ferchal F** – Les infections à cytomegalovirus. *Enoyd Méd Chir, Maladies infectieuses*, 8052, C<sup>10</sup>, Paris, 1982.
14. **Popescu V** – Fetopatia CMV (fetopatia cu citomegalovirus). În: Popescu V (ed) *Neurologie pediatrică*, vol 1, cap 16, p. 405-421, Ed Teora, București, 2001.
15. **Popescu V** – Boala incluziilor citomegalice (infecția cu CMV). În: Popescu V (ed): *Neurologie pediatrică*, vol 1, cap 26.3, p. 1217-1218, Ed Teora, București, 2001.
16. **Preece PM, Pearl KN, Peckhan CS** – Congenital cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child*, 1984, 59, 1120-1126.
17. **Stagno S, Pars, Dworsky ME et al** – Congenital cytomegalovirus infection. The relative importance of primary and recurrent maternal infection. *N Engl J Med*, 1982, 306, 905-949.
18. **Timbury MC** – Congenital cytomegalovirus infection: a dilemma. *Brit Med J*, 1984, 289, 712-713.
19. **Volpe J** – Cytomegalovirus. In: Volpe J (ed): *Neurology of the newborn*, p. 490-496, *WB Saunders Co*, Philadelphia, 1981.
20. **Yeager AS, Grumet FC, Haffleigh EB et al** – Prevention of transfusion acquired cytomegalovirus infections in newborn infants. *J Pediatr*, 1981, 98, 281-287.
21. **Yeager AS, Palumbo PE, Malachowsky N** – Sequelae of maternally derived cytomegalovirus infections in premature infants. *J Pediatr*, 1983, 102, 918-922.

## IV. Infecția congenitală cu virusul herpes simplex

1. **Amortegui AJ, Macpherson TA, Harger JH** – A cluster of neonatal herpes simplex infections without mucocutaneous manifestation. *Pediatrics*, 1984, 73, 194-198.
2. **Gould JM, Chessels JM, Marshall WC et al** – Acyclovir in herpesvirus infections in children: Experience in an open study with particular reference to safety. *J Infect*, 1982, 5, 283-289.
3. **Greene GR, King D, Remansky SG** – Primary herpes simplex pneumonia in a neonate. *Am J Dis Child*, 1983, 137, 464-465.
4. **Honig PJ, Brown D** – Congenital herpes simplex virus infection initially resembling epidermolysis bullosa. *J Pediatr*, 1982, 101, 958-960.
5. **Kibriek S** – Herpes simplex infection at terme. *JAMA*, 1980, 243, 157-160.
6. **Lissauer TJ, Shaw PJ, Underhill G** – Neonatal herpes simplex pneumonia. *Arch Dis Child*, 1984, 59, 668-670.
7. **Nahmias AJ, Keyserling HL, Kerrick GM** – Herpes simplex. In: Remington JS, Klein JC (ed): *Infectious disease of the fetus and newborn infant*, p. 636-678, *WB Saunders Co*, Philadelphia, 1983.
8. **Pearse GR, Robertson NRC** – Herpes simplex hominis. In: Robertson NRC (ed): *Textbook of neonatology*, p. 768-769, *Churchill Livingstone*, Edinburgh, London, Melbourne, New York, 1986.
9. **Popescu V** – Infecția congenitală cu virusul herpes simplex. În: Popescu V (ed) *Neurologie pediatrică*, vol 1, cap 16, p 421-422, Ed Teora, București, 2001.
10. **Sullivan-Bolyal JZ, Fife KH, Jacobs RF et al** – Disseminated neonatal herpes simplex virus type 1 from a maternal breast lesion. *Pediatrics*, 1983, 71, 455-457.
11. **Whitley RJ, Nahmias AJ, Visintine AM et al** – The natural history of herpes simplex virus infection of mother and newborn. *Pediatrics*, 1983, 72, 778-785.
12. **Whitley RJ, Yeager A, Kartus P et al** – Neonatal herpes simplex virus infection follow-up evaluation of vidarabine therapy. *Pediatrics*, 1983, 72, 778-785.
13. **Yeager AS, Arvin AM** – Reasons for the absence of a history of recurrent genital infections in mothers of neonates infected with herpes simplex virus. *Pediatrics*, 1984, 73, 188-193.
14. **Yeager AS, Ashley RL, Corey R** – Transmission of herpes simplex virus from father to neonate. *Pediatrics*, 1983, 103, 905-907.

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Valeriu Popescu, Spitalul Clinic de Urgență pentru copii „Dr. Victor Gomoiu“, Bulevardul Basarabiei, Nr. 21, Sector 2, București