

# ETIOLOGIA ȘI EPIDEMIOLOGIA INFECȚIILOR NEONATALE

## *Infections of the newborns: etiology and epidemiology*

Prof. Dr. Valeriu Popescu

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

### REZUMAT

Articolul trece în revistă datele privind etiologia și epidemiologia infecțiilor neonatale.

Sunt prezentate:

- particularitățile micromediilor în care se dezvoltă produsul de concepție, respectiv în:
  - mediul intrauterin (perioada prenatală);
  - filiera pelvigenitală maternă;
  - mediul postnatal: „colonizarea” postnatală;
- infecțiile: virale; bacteriene, rickettsiene, cu mycoplasma și chlamydii; infecțiile fungice; infecțiile cu protozoare; infestația parazitară.

**Cuvinte cheie:** infecțiile neonatale, etiologie, epidemiologie.

### ABSTRACT

#### *Infections of the newborn: etiology and epidemiology*

Infections are a frequent and important cause of morbidity and mortality in the newborn period. Infections in the newborn infant may be required *in utero* (congenital), at the term/or birth (perinatal), or after birth and during the neonatal period (postnatal).

The transplacental route is the most common means by which microorganisms reaches the fetus *in utero*. Some viruses, *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, and occasionally other bacteria are transmitted by this route.

Infection acquired *in utero* may result in resorption of the embryo, abortion, stillbirth, congenital malformations, intrauterine growth retardation, premature birth, acute diseases in the immediate neonatal, prenatal, or on asymptomatic, but persistent infection that cause neurologic sequelae later in life.

Further on the author presents:

- viral infections: rubella virus, cytomegalovirus, herpes virus hominis, hepatitis B, Cocksackie, HIV, measles virus, mumps virus, varicella-zoster virus;
- bacterial infections;
- rickettsiene infections;
- infections with mycoplasma and chlamydia;
- mycotic infections;
- protozoar infections (toxoplasma, malaria, leishmaniasis – Kala – Azar, trypanosomiasis);
- parasitic infections (echinococosis, schistosomiasis, ankilostomiasis).

**Keywords:** infections of the newborn, epidemiology, etiology.

## 1. PARTICULARITĂȚI ALE MICROMEDIILOR ÎN CARE TRĂIEȘTE ȘI SE DEZVOLTĂ PRODUSUL DE CONCEPȚIE

Perioada dezvoltării intrauterine, nașterea și perioada neonatală reprezintă momente unice în viața individului sub raportul succesiunii rapide a mediilor în care acesta viețuiește: mediul intrauterin, pasajul filierei pelvigenitale materne la naștere și mediul extrauterin. Fiecare dintre aceste medii prezintă o solicitare de adaptare specifică pentru produsul de concepție, inclusiv din punct de vedere al riscurilor de infecție.

### 1.1. Mediul intrauterin (perioada prenatală)

Embrionul și fătul sunt protejați în general de riscuri infecțioase de către mediul intrauterin steril. Principalele pericole pentru embrion și făt în perioada prenatală sunt reprezentate de: rejețul produsului de concepție de către *mecanismele imunologice materne și infecțiile transmise transplacentar*, iar mecanismele de apărare ale fătului în perioada prenatală sunt constituite de *toleranța imunologică maternă, de placentă* (care mediază și modelează contactul materno-fetal), ca și de imunitatea maternă preexistentă.

Infecțiile materne în cursul primului trimestru de sarcină (gripa, rujeola, tuberculoza și altele) pot provoca avortul sau moartea intrauterină a embrionului. În trimestrele II și III de sarcină, mediul intrauterin pare să confere o protecție mai bună fătului, deoarece avorturile sunt mai rare în prezența unei expuneri similare a gravidei la infecții. Acest fapt s-ar datora ameliorării capacității placentei de a proteja fătul față de infecții ca și, în special, a dezvoltării și maturării mecanismelor fetale de apărare. Diferențierea sistemului imunitar începe în săptămânile 8-12 de gestație și fătul este capabil de răspunsuri imunitare, inclusiv de producerea imunoglobulinelor, începând din a 12-a săptămână de vârstă intrauterină.

În trimestrul al III-lea de sarcină, mediul intrauterin continuă să protejeze fătul atât timp cât membranele sunt intacte și mama are o stare de sănătate satisfăcătoare. Deși în mod obișnuit membranele mențin cavitatea amniotică sterilă, ele nu constituie însă bariere absolut impenetrabile și lichidul amniotic poate fi „colonizat“ de flora vaginală, în anumite circumstanțe, chiar dacă membranele sunt aparent intacte.

O altă poartă de intrare a infecțiilor în mediul intrauterin este reprezentată chiar de placentă: infecția maternă poate fi transmisă transplacentar fătului (rubeolă, infecția cu virus citomegalic, toxoplasmoza etc.) și agenții patogeni pot contamina secundar lichidul amniotic prin excretele fetale; într-adevăr, virusul rubeolei și virusul citomegalic au putut fi izolate ocazional din lichidul amniotic recoltat prin amniocenteză în trimestrul III de sarcină.

## 1.2. Filiera pelvigenitală maternă

Trecerea prin filiera pelvigenitală maternă în cursul nașterii reprezintă pentru produsul de concepție o solicitare extraordinară, inclusiv din punct de vedere al riscului infecțios.

Principalele pericole pentru nou-născut sunt reprezentate în acest moment de *flora vaginală maternă*, iar mecanismele sale de apărare sunt constituite din *imunitatea transmisă transplacentar* (imunitatea pasivă) și de *barierele cutaneo-mucoase*.

În cursul travaliului, membranele amniotice se rup și copilul este expus florei vaginale și peritoneale materne, ca și microorganismelor din mediul înconjurător. Nou-născutul trebuie să facă față dintr-o dată atacului unor microorganisme variate, care includ uneori patogeni redutabili (streptococii de grup B, *Escherichia coli*, *Staph. aureus*, *Herpes*

*virus hominis* ș.a.). Ocazional, riscul infecțios este sporit prin leziunile traumatiche produse la naștere (lacerățiile tegumentare, cefalhematomul etc.), ca și de tehnicile de monitorizare fetală intensivă (electrozii plasați pe scalp, recoltări în cursul travaliului ș.a.).

## 1.3. Mediul postnatal; „colonizarea“ postnatală

Flora bacteriană „colonizează“ inițial tegumentele și mucoasele căilor aeriene superioare ale nou-născutului și își are originea în germenii prezenți în tractul genital matern; la aceste niveluri la nou-născut pot fi izolate microorganisme precum *Candida albicans* sau *Streptococcus agalactiae*, dacă mama este purtătoare genitală.

*Tipurile de „colonizare“ imediat după naștere* variază considerabil, în funcție de: *anumite caracteristici materne (particularitățile florei vaginale materne), modul de producere a nașterii, caracteristicile unităților de asistență obstetricală și neonatală (aglomerația, flora micromediului, calitatea dezinfectiilor periodice, utilizarea antibioticelor<sup>1</sup> ș.a.), tipul alimentației nou-născutului, tehnicile de curățire a pielii nou-născutului după expulzie și de îngrijire a plăgii ombilicale ș.a.*

În general, *Staph. epidermidis* „colonizează“ pielea nou-născutului, în timp ce o mixtură de aerobi (*Streptococcus viridans*) și de anaerobi (mai ales coci) „colonizează“ cavitatea bucală și – ulterior – căile respiratorii superioare și tractul gastrointestinal al nou-născutului. Ombilicul este frecvent „colonizat“ cu *Staph. aureus*; într-un studiu practicat asupra unor nou-născuți alimentați natural, 22% s-au demonstrat a fi „colonizați“ cu *Staph. aureus* la acest nivel în prima zi de viață și 87% dintre ei în a 7-a zi de viață postnatală.

La nou-născutul alimentat natural, principalele microorganisme izolate din flora fecală în prima săptămână sunt anaerobii (inclusiv *B. bifidus*, *Bacteroides*, *Clostridiile*); bacilii gram negativi enterici și enterococii sunt, de asemenea, des întâlniți. La nou-născuții alimentați artificial predomină în flora fecală *Escherichia coli* și *Lactobacillus*.

Nou-născuții prin operație cezariană sunt „colonizați“ mai tardiv cu flora maternă și pot fi expuși la „colonizarea“ cu flora micromediului din secția de nou-născuți.

Prezența, în flora genitală maternă a *Mycoplasma hominis* și *Ureaplasma urealiticum* poate conduce la „colonizarea“ nou-născutului și – ocazional – la infecții neonatale determinate de acești germeni, dar rămân încă multe necunoscute legate de rolul acestor patogeni în perioada neonatală.

<sup>1</sup>Riscul selectării florei microbiene rezistente!

*Nou-născuții prematuri din secțiile de terapie intensivă* primesc frecvent antibiotice; ei sunt puțin „colonizați” bacterian în primele zile de viață post-natal și se „colonizează” ulterior cu o floră polimorfă din micromediul acestor secții, incluzând germeni patogeni gram negativi.

*Riscul infecțios al micromediului din secțiile de nou-născuți* este considerabil, mijloacele de apărare puse în joc împotriva infecțiilor sunt: *imunitatea transmisă transplacentar, factorii de apărare anti-infecțioasă din colostru și laptele matern, flora saprofită achiziționate postnatal și măsurile de limitare a expunerii la infecții.*

*Nou-născutul normal, la termen*, se dezvoltă postnatal într-un mediu relativ lipsit de patogeni în secțiile de nou-născuți și la domiciliu. El este protejat, în cele mai multe cazuri, de contactul cu persoane cu boli infecțioase floride și primește uneori antibiotice. Infecțiile virale respiratorii reprezintă, probabil, riscul infecțios cel mai important pentru această categorie de nou-născuți și apariția acestora poate fi limitată prin controlul strict al contactului cu membrii familiei și cu personalul de îngrijire.

*Nou-născutul din secțiile de terapie intensivă* se află însă într-un mediu mai dens populat, poluat cu microorganisme patogene, purtători ai acestora fiind nu numai nou-născuții bolnavi, ci și personalul de îngrijire, ca și suprafețele, echipamentele din secție etc. Aglomerația, raportul scăzut personal de îngrijire/nou-născuți din secție, ventilația inadecvată, utilizarea antibioticelor și tehnicile invazive de explorare și tratament aplicate acestor categorii de nou-născuți, constituie factori care cresc riscul „colonizării” anormale și al infecțiilor nozocomiale. Rata infecțiilor nozocomiale în unitățile de terapie intensivă neonatală este deosebit de ridicată (conform datelor din literatură, valori de 20-30% nu sunt neobișnuite și adesea includ epidemii care se extind rapid în aceste populații închise). Agenții etiologici frecvent întâlniți în aceste infecții nozocomiale sunt *Staph. aureus*, enterobacteriile gram negative și virusurile responsabile de infecții respiratorii și gastrointestinale.

## 2. INFECȚIILE VIRALE

Virusurile pot trece ușor bariera placentară, aceasta fiind calea de invazie obișnuită a produsului de concepție. În principiu, orice virus poate atinge pe această cale produsul de concepție, dar:

- unele virusuri nu dau decât contaminări post-natale (de exemplu VSR, adenovirusurile);

- altele realizează cel mai frecvent infestarea nou-născutului în pasajul filierei pelvigenitale (de exemplu herpesvirusurile);
- iar pentru o serie de virusuri este presupusă calea transplacentară de infecție și realizarea unor embriopatii, dar nu există probe formale în acest sens.

Calea de producere a infecțiilor virale pare să depindă în primul rând de particularitățile infecțiilor virale materne (prezența viremiei, prezența virusurilor pe mucoasele genitale).

Pasajul transplacentar precoce al virusurilor realizează *embriopatii*, soldate cu moartea embrionului și avort sau cu realizarea unor sindroame plurimalformative (a se vedea embriopatia rubeolică). Modul de acțiune teratogen al virusurilor este legat atât de efectele pe materialul genetic celular, cât și de intervenția asupra metabolismului celulelor aflate în faza de multiplicare. Leziunile produse la embrion par să depindă, mai mult decât de virusul în cauză, de stadiul de dezvoltare a țesuturilor embrionare.

Virulența sușelor virale joacă și ea un rol în atingerea produsului de concepție, care variază de la un virus la altul și de la o epidemie la alta; cele mai virulente tulpini provoacă avortul sau omoară fătul, în timp ce altele – mai puțin virulente, ca de exemplu virusul rubeolic – produc embriopatii sau fetopatii, dar nou-născutul este viabil.

Proba pasajului transplacentar este deseori dificilă; leziunile placentare sunt puțin specifice (necroze, infiltrate limfocitare s.a.).

*Tabelul 1* înfațișează o sinteză a acțiunilor celor mai comune virusuri asupra produsului de concepție.

## 3. INFECȚIILE BACTERIENE

Bacteriile pot realiza – teoretic – infectarea produsului de concepție pe mai multe căi:

- *pe cale transplacentară* (dar această cale este mai puțin importantă decât pentru virusuri și limitată pentru unele specii bacteriene: spirochete, ca de exemplu *Treponema pallidum* sau *Listeria monocytogenes*);
- *prin producerea infecțiilor amniotice pe cale ascendentă sau prin contiguitate, plecând de la leziuni de endometrită* (o modalitate mai frecvent întâlnită și demonstrată pentru streptococul de grup B, *Listeria*, baciliile gram-negativi enterici);
- *prin contaminare în cursul pasajului filierei pelvigenitale materne* (o altă cale frecventă de infecție și împrumutată de genococ, streptococul de grup B și germenii gram-negativi enterici);
- *contaminare postnatală*, pe cale aerogenă, digestivă, prin contact sau inoculare directă

**Tabelul 1**

Acțiunile unor infecții virale asupra produsului de concepție (după M.Voyer, 1982)

Agentul patogen	Perioada de contaminare prenatală			Intra-natală	Post-natală
	Precoce		Tardivă		
	Embriopatie Fetopatie	Avort	Naștere prematură Infecție activă în momentul nașterii		
<i>Virusul rubeolic</i>	+++	+	++	-	
<i>Virusul citomegalic</i>	+++	+	++	+	+ <sup>1</sup>
<i>Herpes virus hominis</i>	±	±	+	+++	+
<i>Virusul hepatitei B</i>	-	+	+	++	++
<i>Virusurile Coxsackie</i>	?	?	+	++	+++
<i>HIV</i>	+	-	-	+	+
<i>Virusul rujeolic</i>	-	±	±	-	+
<i>Virusul parotiditei epidemice</i>	?	±	-	-	++
<i>Virusul varicelos</i>	+	±	-	-	++

+++ : obișnuit ± : foarte rar

++ : frecvent - : absent

+ : rar<sup>1</sup> : infecții transmise prin transfuzii de sânge

(produsă de germenii bacterieni cei mai diverși, inclusiv de patogenii facultativi, germenii „oportuniști“).

Tabelul 2 prezintă căile de realizare și efectele celor mai frecvente infecții bacteriene neonatale.

#### 4. INFECȚIILE RICKETTSIENE

Transmisia transplacentară a *R. prowazeki* este probată experimental: datele clinice în patologia umană lipsesc sau observațiile sunt foarte vechi. Este posibilă, de asemenea, contaminarea postnatală.

**Tabelul 2**

Acțiunile unor infecții bacteriene asupra produsului de concepție (după M. Voyer, 1982)

Agentul patogen	Perioada de contaminare prenatală			Intra-natală	Post-natală
	Precoce		Tardivă		
	Embriopatie Fetopatie	Avort	Naștere prematură Infecție activă în momentul nașterii		
<i>Listeria monocytogenes</i>	-	+	+++	+	-
<i>Streptococ gr. B</i>	-	-	+	+++	±
<i>Enterobacterii gram negative</i>		±	++	++	++
<i>Staphilococ aureus</i>			±	++	+++
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-	-	-	++	±
<i>Treponema pallidum</i>	+++	+	+	±	
<i>Bacilul tetanic</i>	-	-	-	-	+
<i>Mycobacterium tuberculosis (bacil Koch)</i>		±	±	±	+

+++ : obișnuit ± : foarte rar

++ : frecvent - : absent

+ : rar

## 5. INFECȚIILE CU MYCOPLASMA ȘI CHLAMYDII

Datele existente în prezent sugerează contaminarea în cursul pasajului filierei pelvigenitale materne drept cale comună de infectare a nou-născutului cu această categorie de germeni. În consecință, infecțiile realizate sunt frecvent localizate (conjunctivită, pneumonie pertusoidă cu eazinofile în cazul infecției cu *Chlamydia trachomatis*). Infecția maternă este obișnuit dobândită pe cale sexuală; între 2 și 20% dintre femei sunt infectate în cursul sarcinii. Infecțiile materne sunt deseori asimptomatice, dar pot să se manifeste și ca uretrite nespecifice, cervicită sau boală inflamatorie pelviană. Aproximativ 1/3 din nou-născuții mamelor al căror tract genital este „colonizat“ cu *Chlamydia* în cursul nașterii se infectează intrapartum.

## 6. INFECȚIILE FUNGICE

Infecția neonatală cu *Candida albicans* este de departe cea mai frecventă; există o predilecție pentru realizarea infecțiilor la nou-născuții cu hipotrofie intrauterină și la prematuri.

*Infecția intrauterină* este posibilă și probabil realizată prin infestarea ascendentă a lichidului amniotic din vaginul matern „colonizat“. Placenta și cordonul ombilical pot prezenta abcese candidozice: la nou-născut se observă cel mai adesea leziuni cutanate extensive, iar necrotic, leziuni de candidoză pulmonară masivă. Experimental, s-a putut demonstra pasajul *Candidei* prin membranele intacte și dezvoltarea sa în lichidul amniotic, favorizată de pH-ul alcalin al acestuia.

Cea mai frecventă cale de contaminare este însă în cursul pasajului filierei pelvigenitale materne. Prezența *Candidei* în vaginul matern este frecvent observată; se pare că graviditatea favorizează multiplicarea sa. Ea trăiește ca saprofit și nu determină de obicei vaginită. Frecvența „colonizării“ vaginale în cursul sarcinii este diferit apreciată (20-40%). După unii autori, aproximativ 80% dintre nou-născuții mamelor „colonizate“ cu *Candida* prezintă *Candida* în căile respiratorii superioare. *Candida* dispare însă de la acest nivel în câteva zile și puțini nou-născuți rămân infectați. În cazul nașterii prin operație cezariană, nou-născutul rămâne indemn, chiar dacă mama este „colonizată“ vaginal. Leziunile candidozice la nou-născut sunt evocatoare – prin localizare – pentru contaminarea în cursul pasajului filierei pelvigenitale materne: leziuni cutanate, leziuni bucale și digestive și leziuni pulmo-

nare (bronhopneumonie masivă și difuză, favorizată de prematuritate, acidoză și tratamentele antibiotice administrate nou-născutului).

*Contaminarea postnatală* cu *Candida* este, de asemenea, bine cunoscută. Infecția este dobândită din mediul înconjurător (materiale și instrumentar, personal purtător de *Candida*). Infecția la nou-născut este în special localizată bucal, digestiv și doar la anumite categorii cu risc crescut se poate generaliza secundar.

Alte infecții micotice sunt extrem de rare (histoplasmoza, criptococoza, coccidioidomicoza în ariile endemice), iar contaminarea nou-născuților se face, probabil, predominant postnatal.

Ocazional, nou-născuții, sever compromiși imunologic, pot dobândi aspergiloza și alte infecții fungice „oportuniste“.

## 7. INFESTAȚIA CU PROTOZOARE

*Toxoplasmoza gondii* produce singura fetopatie cunoscută, de origine parazitară. Toxoplasmoza congenitală este realizată întotdeauna *pe cale hematogenă transplacentară*; formele chistice ale parazitului au fost identificate în vilozitățile coriale. Infestarea fătului se face în cursul fazei parazitice (primoinfecția maternă cu parazitemie tranzitorie), mai înainte ca mama să dezvolte anticorpii neutralizanți; aceștia au, de altfel, greutate moleculară mare, fiind din clasa IgM și nu pot trece bariera placentară.

Infestarea produsului de concepție depinde de vârsta gestațională:

- este nulă în primele săptămâni de sarcină<sup>2</sup>, când se poate totuși realiza avortul determinat de infestație;
- este masivă în trimestrul al III-lea al sarcinii, când se realizează fetopatiile cele mai grave;
- este frecvent mai atenuată sau inaparentă în trimestrul al III-lea de sarcină.

Spre deosebire de animal, la om nu se cunosc cazuri de toxoplasmoză congenitală la sarcini succesive; după primoinfecție, nivelul de anticorpi la mamă rămâne suficient de crescut pentru a împiedica un nou pasaj al parazitului în sânge din leziunile tisulare. *Toxoplasma gondii* se localizează însă *in utero* sub formă de chisturi și persistă timp îndelungat; se crede că forma cronică a infestației ar fi responsabilă de avorturile repetate și că tratamentul bolii nu împiedică acest risc.

În cazul *malariei* există, de asemenea, posibilitatea contaminării intrauterine a fătului. Paludismul congenital este însă foarte rar, chiar în zonele ende-

<sup>2</sup> Ceea ce explică absența embriopatiei.

mice. Debutul manifestărilor este imediat după naștere, într-un interval de timp inferior perioadei minime de incubație. Pasajul transplacentar este probat și experimental. Mai frecvente sunt însă *contaminarea intrapartum* (prin sângele matern infestat) sau *postnatală* (prin exsanguinotransfuzie).

Și în *tripanosomiază*, transmisia pe cale transplacentară a fost probată, iar în *leishmanioză* s-a observat, excepțional, boala *Kala-azar congenitală* și s-au

descriș și observații de contaminare postnatală a nou-născutului prin exsanguinotransfuzie.

## 8. INFESTAȚIA PARAZITARĂ

Pasajul transplacentar la făt al unor larve este, teoretic, posibil (echinococoză, ankilostomiază, schistosomiază), dar nu există observații formale în acest sens, în literatură.

### BIBLIOGRAFIE

1. **Amiel-Tison C** – Nouveau-né à haut risque. In: Mozziconacci P, Saudubray FM (eds): Pédiatrie-Néonatalogie, ch 3, p. 400-406, Flammarion Médecine – Science, Paris, 1982.
2. **Davies PA** – Bacterial infection in the fetus and newborn., *Arch Dis Child*, 1971, 46, 1.
3. **Krugman S and Gesihon RA** (eds)- Infections of the fetus and the newborn infant. New York, *A.R.Liss Inc.* 1975.
4. **Overall JC jr and Glasgow LA** – Virus infections of the fetus and newborn infant. *J. Pediatr*, 1970, 77,315.
5. **Popescu Cristina-Ialomita** – Septicemia neonatală – metode moderne de diagnostic și tratament. Teză de doctorat, UMF, București, 2007.
6. **Popescu V, Arion C** – Infecțiile nou-născutului. Curs de Pediatrie, Litografa IMF, București, 1967.
7. **Voyer M** – Infection bactérienne néonatale. In: Mozziconacci P, Saudubray JM (eds): Pédiatrie-Néonatalogie, ch.5, p. 410-417, Flammarion Médecine-Science, Paris, 1982.

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Valeriu Popescu, Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu”, Bulevardul Basarabia, Nr. 21, Sector 2, București