

Τερατογόνοι ιοί και κύηση

Σύνδος Μιχαήλ, Μάλαμας Φωτοδότης, Βασιλάς Ιωάννης, Παπαντωνίου Νικόλαος, Αντσακλής Αριστείδης

Α' Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα

Αλληλογραφία: Μιχαήλ Σύνδος
Απόλλωνος 10, Πεύκη, 15121, Αθήνα
Τηλ: 6972075848

Περίληψη

Παρά την χρήση αποτελεσματικών εμβολίων εναντίων πολλών ιών και την ευρεία διάδοση των αντικών φαρμάκων, καθώς και την ανάπτυξη ευαίσθητων και ειδικών μεθόδων για την έγκαιρη διάγνωση, οι ιογενείς συγγενείς λοιμώξεις αποτελούν μια σοβαρή απειλή κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ενοχοποιούνται για σημαντικό αριθμό αποβολών, εμβρυικών θανάτων και εμβρυικών ανωμαλιών. Τέλος ορισμένοι ενοχοποιούνται για περιπτώσεις θανάτου ή σοβαρής νόσησης εγκύων. Στην παρούσα ανασκόπηση περιγράφονται οι συγγενείς λοιμώξεις από τερατογόνους ιούς και η επίδρασή τους στην εγκυμοσύνη. Οι κυριότεροι τερατογόνοι ιοί είναι ο κυτταρομεγαλοϊός, ο ιός ερυθράς, ο ιός ανεμοβλογιάς-έρπητα ζωστήρα και ο ιός του απλού έρπητα 1 και 2.

Λέξεις κλειδιά: Τερατογόνοι ιοί, συγγενείς λοιμώξεις, κυτταρομεγαλοϊός, ιός ερυθράς, ιός ανεμοβλογιάς-έρπητα ζωστήρα, ιός απλού έρπητα

Εισαγωγή

Οι ιοί μπορούν να χωριστούν σε 3 κατηγορίες όσον αφορά την προσβολή της εγκύου και του εμβρύου¹: Α) Ιοί με γνωστή τερατογόνο δράση (κυτταρομεγαλοϊός, ιός ερυθράς, ιός έρπητα ζωστήρα, ιός του απλού έρπητα 1 και 2).

Β) Ιοί που προκαλούν βλάβες στο έμβρυο αλλά δεν έχουν ή δεν έχει αποδειχθεί επαρκώς η τερατογόνο δράση (παρβοϊός B19, ιός γρίπης, ιός Cocksackie ομάδος B, HIV, ιός ηπατίτιδας B, C κ.α.)

Γ) Ιοί οι οποίοι δεν έχει αποδειχθεί ή δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία ότι προκαλούν βλάβη στο έμβρυο (π.χ. ιός Cocksackie ομάδος A, ιός ηπατίτιδας A, Epstein-Barr κ.α.)

Στην παρούσα ανασκόπηση θα ασχοληθούμε με

τους τερατογόνους ιούς και την πιθανή επίδραση τους στην εγκυμοσύνη.

1. Κυτταρομεγαλοϊός (CMV)

Γενικά- Επιδημιολογία: Είναι ένας ιός διπλής έλικας DNA που ανήκει στην ομάδα β των ερπητοϊών. Αποτελεί την συχνότερη συγγενή λοίμωξη στον αναπτυσσόμενο κόσμο, όπου το 0,2-2% των νεογνών είναι προσβεβλημένα, και είναι η 2η μετά το σύνδρομο Down γνωστή αιτία διανοητικής καθυστέρησης. Το ποσοστό ορομετατροπής στον γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 40-80% και είναι μεγαλύτερο στα κατώτερα κοινωνικοοικονομικά στρώματα. Ο ιός

ανευρίσκεται στα σωματικά υγρά (ρινοφαρυγγικές εκκρίσεις, ούρα, σπέρμα, τραχηλικές εκκρίσεις, δάκρυα, μητρικό γάλα) και μπορεί να προκαλέσει εκτός της πρωτολοίμωξης και υποτροπιάζουσα λοίμωξη. Ο ιός δεν είναι υψηλά μεταδοτικός και απαιτείται στενή επαφή στο οικογενειακό ή εργασιακό περιβάλλον για να μεταδοθεί από άτομο σε άτομο. Άτομα που εργάζονται στην φροντίδα και επίβλεψη μικρών παιδιών έχουν αυξημένο κίνδυνο να προσβληθούν, καθώς υπολογίζεται ότι το 50% των παιδιών σε κέντρα ημερήσιας φροντίδας αποβάλλουν τον ιό με το σάλιο και τα ούρα τους. Στις ΗΠΑ το 0,7-4% των εγκύων εμφανίζουν πρωτοπαθή λοίμωξη και ποσοστό μέχρι 13,5% επαναλοίμωξη.³ Η κύηση δεν αυξάνει την βαρύτητα της λοίμωξης.¹

Κλινική εικόνα: Ο χρόνος επώασης είναι 40 ημέρες και η πρωτολοίμωξη είναι στο μεγαλύτερο ποσοστό (85%) ασυμπτωματική, ενώ η επαναλοίμωξη σχεδόν πάντα ασυμπτωματική. Στο 15% των πρωτολοίμωξεων που είναι συμπτωματικές εμφανίζεται ένα σύνδρομο που μοιάζει με λοιμώδη μονοπυρήνωση με πυρετό, φαρυγγίτιδα, λεμφαδενοπάθεια, πολυαρθρίτιδα, μυαλγίες, κακουχία και σπανιότερα εκδηλώσεις όπως μυοκαρδίτιδα, πνευμονίτιδα, ηπατίτιδα, αμφιβληστροειδοπάθεια, γαστρεντερίτιδα, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, Guillain Barre και άσηπτη μηνιγγίτιδα. Εργαστηριακά μπορεί να παρατηρηθούν αύξηση των τρανσαμινασών, λεμφοκυττάρωση, όμως η δοκιμασία των ετερόφιλων αντισωμάτων (Paul Bunnell test) είναι αρνητική, σε αντίθεση με την λοίμωξη από τον ιό Epstein Barr. Μετά την πρωτολοίμωξη ο ιός περνάει σε λανθάνουσα φάση, από όπου και μπορεί να προκαλέσει επαναλοίμωξη εάν ενεργοποιηθεί.^{1,3}

Προσβολή εμβρύου: Η προσβολή του εμβρύου και του νεογνού μπορεί να γίνει ενδομήτρια (διαπλακουντιακή μετάδοση), κατά τον τοκετό ή με τον θηλασμό. Υπολογίζεται ότι στις ΗΠΑ ποσοστό 0,2-2% των νεογνών που γεννιούνται προσβάλλονται ενδομητρίως από τον ιό, ενώ ένα 6-60% μολύνεται κατά τους πρώτους 6 μήνες με τον θηλασμό.⁴ Η ύπαρξη μητρικών αντισωμάτων δεν εμποδίζει την μετάδοση, μειώνει όμως το ποσοστό της μετάδοσης από 40% που είναι στην περίπτωση πρωτοπαθούς μητρικής λοίμωξης σε μόλις 0,5-1% στην περίπτωση μητρικής επαναλοίμωξης. Η πιθανότητα μετάδοσης είναι μεγαλύτερη στο τρίτο τρίμηνο σε σχέση με το πρώτο, όμως η πιθανότητα εμφάνισης βλαβών είναι μεγαλύτερη στο πρώτο τρίμηνο σε σχέση με το τρίτο. Για παράδειγμα σε πιθανότητα προσβολής του εμβρύου το ποσοστό νευροαισθητηρίας απώλειας της ακοής μειώνεται από 24% για προ-

σβολή στο πρώτο τρίμηνο σε 2,5% για το τρίτο τρίμηνο, και οι εκδηλώσεις από το ΚΝΣ από 32% σε 15% αντίστοιχα.³ Τα περισσότερα νεογέννητα με συγγενή λοίμωξη (80-85%) είναι ασυμπτωματικά, όμως ένας αριθμός αυτών (περίπου τα 10-15%) θα εμφανίζουν απώτερες νευρολογικές εκδηλώσεις όπως η αναπτυξιακή καθυστέρηση ή η απώλεια της ακοής.⁵ Μόνο το 10-15% των νεογνών με συγγενή λοίμωξη είναι συμπτωματικά κατά την γέννηση και αυτά έχουν μεγάλη περιγεννητική θνησιμότητα και υψηλό ποσοστό σοβαρών νευρολογικών εκδηλώσεων σε περίπτωση που επιζήσουν. Το σύνδρομο της συγγενούς λοίμωξης από CMV εμφανίζεται σε ποσοστό 5-6% και περιλαμβάνει συμπτώματα και σημεία όπως καθυστέρηση της ανάπτυξης, μικροκεφαλία, ενδοκρανίες επαμβεστώσεις, ύδρωπα, χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια, διανοητική καθυστέρηση, νευροαισθητηρίες διαταραχές, ηπατοσπληνομεγαλία, ίκτερο, αιμολυτική αναιμία, θρομβοκυτταροπενική πορφύρα.^{1,3}

Διάγνωση μητρικής λοίμωξης: Η διάγνωση της μητρικής λοίμωξης μπορεί αν γίνει με ορολογικές δοκιμασίες (ανίχνευση αντισωμάτων IgG/IgM), με καλλιέργεια του ιού ή ανίχνευσή του με PCR. Αν υπάρχουν θετικά IgG στις 8-10w της κύησης, τότε πρόκειται για παλιά λοίμωξη. Αν τα IgG/IgM είναι αρνητικά, τότε δίνονται οδηγίες σχετικά με την πρόληψη της μετάδοσης και τα αντισώματα επανελέγχονται στις 20w και τις 30w της κύησης. Η ορολογική διάγνωση της πρόσφατης μητρικής λοίμωξης συνίσταται στην παρουσία IgM αντισωμάτων και την ταυτόχρονη παρουσία ή την αύξηση του τίτλου των IgG αντισωμάτων σε επαναλαμβανόμενα δείγματα. Ωστόσο τα IgM αντισώματα έχουν μειωμένη διαγνωστική αξία, καθώς εμφανίζονται τόσο στην πρωτοπαθή λοίμωξη όσο και την επαναλοίμωξη ή επανενεργοποίηση του ιού, εμφανίζουν ψευδώς θετικά αλλά και ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα και μπορεί να παραμείνουν θετικά για μεγάλο χρονικό διάστημα (6-9 μηνών) μετά από μια οξεία λοίμωξη. Επομένως η παρουσία τους δεν θέτει την διάγνωση της πρόσφατης πρωτοπαθούς λοίμωξης αλλά αποτελεί το σημείο έναρξης για έναν περαιτέρω έλεγχο. Ο περαιτέρω έλεγχος εστιάζεται στα IgG αντισώματα. Η ορομετατροπή (από αρνητικά σε θετικά) των IgG αντισωμάτων ή η αύξηση (τετραπλασιασμός) του τίτλου τους είναι στοιχεία πρόσφατης λοίμωξης. Η δοκιμασία ισχύος του δεσμού αντιγόνου αντισώματος, γνωστό ως avidity test είναι η πιο αξιόπιστη μέθοδος της ανίχνευσης της πρωτοπαθούς λοίμωξης στην έγκυο. Η δοκιμασία αυτή δείχνει την ισχύ με την οποία ένα πολυδύ-

ναμο αντίσωμα συνδέεται με ένα πολυδύναμο αντιγόνο. Τα αντισώματα που παράγονται κατά την πρωτοπαθή ανοσολογική απάντηση έχουν πολύ χαμηλότερη ισχύ σύνδεσης προς το αντιγόνο σε σχέση με τα αντισώματα που παράγονται κατά την μη πρωτοπαθή λοίμωξη. Επομένως χαμηλή avidity σημαίνει πρωτοπαθή αντιγονική διέγερση, δηλαδή οξεία λοίμωξη. Ποσοστό μεγαλύτερο του 90% των πρωτοπαθών λοιμώξεων εμφανίζουν χαμηλή avidity που παραμένει για 18-20 εβδομάδες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Η υψηλή avidity αποκλείει την πρόσφατη λοίμωξη. Η απομόνωση του ιού με καλλιέργεια δεν διαχωρίζει την πρόσφατη λοίμωξη από την υποτροπή.^{3,5,6}

Διάγνωση εμβρυϊκής λοίμωξης: Για την διάγνωση της λοίμωξης του εμβρύου λαμβάνεται αμνιακό υγρό με αμνιοπαρακέντηση και εξετάζεται με PCR. Η ενίσχυση του DNA (DNA amplification) αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την διάγνωση της προσβολής του εμβρύου. Η εξέταση πρέπει να γίνεται στις 21 εβδομάδες της κύησης, γιατί σε μικρότερη ηλικία κύησης υπάρχουν αυξημένα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Η ποιοτική PCR (qualitative PCR) έχει ευαισθησία 90-98% και ειδικότητα 92-98% για την ανίχνευση της μετάδοσης του ιού στο έμβρυο. Η αρνητική απάντηση δεν αποκλείει με απόλυτη βεβαιότητα την λοίμωξη,^{7,8} και επειδή η εμβρυϊκή προσβολή μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να συμβεί μήνες μετά την μητρική λοίμωξη, ορισμένοι προτείνουν ενδεχομένως επανάληψη της εξέτασης 7 εβδομάδες μετά την αρχική, σε περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος. Σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος στην ποιοτική PCR μπορεί να γίνει ποσοτική PCR, και εάν το ιικό φορτίο είναι μικρότερο από 103 αντίγραφα/ml τότε ο κίνδυνος μετάδοσης είναι μικρός. Ωστόσο, η παρουσία του CMV δεν προδικάζει την βαρύτητα της λοίμωξης. Επίσης η παρουσία του DNA του ιού στο περιφερικό αίμα της μητέρας δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ιατρογενή μετάδοση στο έμβρυο κατά την αμνιοπαρακέντηση.⁹ Η μελέτη του εμβρυϊκού αίματος δεν υπερτερεί της ανάλυσης του αμνιακού υγρού για την διάγνωση της εμβρυϊκής λοίμωξης. Η οριστική διάγνωση μιας συγγενούς λοίμωξης επιβεβαιώνεται μόνο με την ανίχνευση του ιού ή του ιικού DNA εντός των πρώτων 2 εβδομάδων μετά την γέννηση στα σωματικά υγρά του νεογνού (σίελο, ούρα).

Αντιμετώπιση: Η αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον κυτταρομεγαλοϊό γίνεται ουσιαστικά με την εφαρμογή προληπτικών μέτρων κατά της λοίμωξης, όπως το πλύσιμο των χεριών και η καλή υγιεινή. Ει-

δικά το πλύσιμο των χεριών αποτελεί τον πιο αποτελεσματικό τρόπο πρόληψης της λοίμωξης. Δεν υπάρχει εμβόλιο ούτε ειδική θεραπεία, καθώς η αντιική θεραπεία δεν προλαμβάνει την ενδομήτρια μετάδοση ούτε θεραπεύει την συγγενή λοίμωξη. Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι η χορήγηση υπεράνοσης γ-σφαιρίνης στην έγκυο σε περίπτωση πρωτολοίμωξης μειώνει τα ποσοστά συγγενούς λοίμωξης και ότι η χορήγηση γανσικλοβίρης για 6 εβδομάδες στα νεογνά με συμπτώματα από το ΚΝΣ προλαμβάνει την απώλεια της ακοής.^{10,11}

2. Ιός ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα

Γενικά- Επιδημιολογία: Πρόκειται για έναν ερπητοϊό με διπλή έλικα DNA που ανήκει στην οικογένεια α των ερπητοϊών. Η μετάδοση γίνεται με άμεση επαφή και μέσω της αναπνοής. Η μεταδοτικότητα είναι ιδιαίτερα υψηλή και μετά την έκθεση φτάνει σε ποσοστό 60-95%. Ο ιός προσβάλλει το αναπνευστικό επιθήλιο, ακολουθεί αιμία και τελικά εγκαθίσταται στα νευρικά κύτταρα των οπισθίων νωτιαίων γαγγλίων. Η αιμία διαρκεί από 1 εβδομάδα έως 2 ημέρες πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Ο ιός είναι μεταδοτικός από μια ημέρα πριν την εμφάνιση του εξανθήματος έως ότου οι βλάβες εφελκιδιοποιηθούν. Η μετάδοση γίνεται κυρίως κατά την παιδική ηλικία, με αποτέλεσμα το 95% περίπου των ενηλίκων να έχουν αποκτήσει ανοσία. Ο χρόνος επώασης κυμαίνεται από 10 έως 21 ημέρες (μέσος όρος 14 ημέρες).^{1,3}

Κλινική εικόνα: Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει συμπτώματα γριπώδους συνδρομής για 1-2 ημέρες, με πυρετό, μυαλγίες, αρθραλγίες, κακουχία κεφαλαλγία. Στην συνέχεια εμφανίζεται χαρακτηριστικό εξάνθημα, αποτελούμενο από πολλαπλές, εκατοντάδες κνησιμώδεις φυσαλιδώδεις βλάβες που στη συνέχεια εφελκιδιοποιούνται σε 3-7 ημέρες. Αυτές εντοπίζονται στην κεφαλή, το πρόσωπο, τον κορμό και τα άκρα. Η κυριότερη θανατηφόρος επιπλοκή είναι η πνευμονία η οποία είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη στους ενήλικες (50% των συνολικών θανάτων), και ακόμη πιο επικίνδυνη στην κύηση. Πρωτοπαθής λοίμωξη παρατηρείται στο 0,013-0,07% των κύσεων, αλλά επιπλέκεται με πνευμονία στο 5% αυτών, και εμφανίζει θνησιμότητα 1-2%.^{1,3}

Διάγνωση μητρικής λοίμωξης: Για την διάγνωση συνήθως αρκεί η κλινική εικόνα και το ιστορικό της έκθεσης. Ο ιός μπορεί να απομονωθεί και να ανιχνευθεί από το υγρό των φυσαλίδων με επίχρισμα Tzanck, καλλιέργεια σε ιστό, δοκιμασία αντισώματος άμεσου φθορισμού ή ανίχνευση του ιικού

DNA με ενίσχυση DNA. Η PCR μπορεί να ανιχνεύσει το DNA του ιού τόσο σε υγρό φυσαλίδων όσο και σε φαρυγγικό επίχρισμα. Με την μέθοδο ELISA ανιχνεύονται τα IgG/IgM αντισώματα.¹²

Προσβολή εμβρύου: Η προσβολή του εμβρύου και του νεογνού εμφανίζεται με 4 διαφορετικές κλινικές οντότητες, ανάλογα με τον χρόνο προσβολής.¹

I) Σε προσβολή πριν τις 20 εβδομάδες της κύησης εμφανίζεται η πλήρης ανάπτυξη συγγενούς λοίμωξης.

II) Προσβολή κατά το διάστημα 20 ημέρες πριν έως 5 ημέρες πριν τον τοκετό προκαλεί νεογνική ανεμευλογία.

III) Η προσβολή 5 ημέρες πριν έως και 2 ημέρες μετά τον τοκετό προκαλεί γενικευμένη ανεμευλογία.

IV) Μια τέταρτη αλλά σπάνια εκδήλωση είναι η εμφάνιση του νεογνικού έρπητα ζωστήρα.

Όπως αναφέρθηκε, το σύνδρομο συγγενούς ανεμευλογίας αναπτύσσεται σε προσβολή της μητέρας κατά το πρώτο ήμισυ της κύησης, πριν τις 20 εβδομάδες. Σε προσβολή πριν τις 13 εβδομάδες το ποσοστό εμφάνισης του συνδρόμου είναι 0,4%, ενώ για προσβολή στις 13-20 εβδομάδες το ποσοστό είναι 2%¹³. Στην βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί και σπάνιες περιπτώσεις με ανωμαλίες του ΚΝΣ και του δέρματος μετά από προσβολή στις 21-28 εβδομάδες.³ Οι εκδηλώσεις του συνδρόμου περιλαμβάνουν εμφάνιση χοριοαμφιβληστροειδίτιδας, μικροφθαλμία, καταρράκτη, ατροφία του φλοιού των ημισφαιρίων, ψυχοκινητική καθυστέρηση, υπολειπόμενη ανάπτυξη, υδρονέφρωση, βλάβες των οστών και του δέρματος όπως υποπλασία άκρων, μυϊκή ατροφία, ανωμαλίες των δακτύλων.¹

Διάγνωση της λοίμωξης του εμβρύου: Γίνεται με την ανίχνευση του ιικού DNA στο αμνιακό υγρό. Η παρουσία IgM κατά του ιού σε αίμα ομφαλίου λώρου επιβεβαιώνει την λοίμωξη του εμβρύου. Δυστυχώς δεν υπάρχει απόλυτα αξιόπιστη μέθοδος ελέγχου μιας εγκύου ώστε να διαπιστωθεί αν το έμβρυο έχει αναπτύξει το σύνδρομο της συγγενούς ανεμευλογίας. Οι υπέρηχοι αποτελούν την προτιμώμενη μέθοδο παρακολούθησης, διότι οι ορολογικές εξετάσεις και η ανίχνευση του ιικού DNA δεν προβλέπουν την βαρύτητα της λοίμωξης. Στα υπερηχογραφικά ευρήματα συγκαταλέγονται η εμφάνιση υδράμιου, ύδρωπα, ηχογενών εστιών στα κοιλιακά όργανα, καρδιακές ανωμαλίες, ανωμαλίες των άκρων, μικροκεφαλία, IUGR.^{12,14}

Αντιμετώπιση της λοίμωξης: Αν μια έγκυος χωρίς ιστορικό ανοσίας εκτεθεί στον ιό, πρέπει να γίνει άμεσα έλεγχος για παρουσία IgG αντισωμάτων. Αυτά ανευρίσκονται θετικά σε ποσοστό 70-90% και επομένως έχει ήδη ανοσία. Αν τα IgG είναι αρ-

νητικά, πρέπει να χορηγηθεί ανοσοσφαιρίνη Vari ZIG εντός 96 ωρών από την έκθεση και να λάβει προφυλακτικά ακυκλοβίρη 500 mg X 5 p.os για 5-7 ημέρες, εντός 9 ημερών από την έκθεση. Η χορήγηση VZIG προλαμβάνει την μητρική λοίμωξη σε ποσοστό 60-80% και μειώνει την διάρκεια της νόσου αλλά δεν προφυλάσσει από την συγγενή λοίμωξη στην περίπτωση που η έγκυος νοσήσει. Εάν τελικά νοσήσει, πρέπει να απομονωθεί από άλλες εγκύους και να υποβληθεί σε ακτινογραφία θώρακος για την ανίχνευση πιθανής πνευμονίας. Η θεραπεία είναι συντηρητική και υποστηρικτική (λοσιόν καλαμίνης, αντιπυρετικά, αντικηνησώδη). Σε περίπτωση που η έγκυος χρειάζεται ενυδάτωση ή εμφανίσει πνευμονία εισάγεται σε νοσοκομείο. Χορηγείται ενδοφλέβια θεραπεία με ακυκλοβίρη, 500 mg/m² ή 15 mg/kg ΣΒ κάθε 8 ώρες. Σε περίπτωση μητρικής λοίμωξης 5 ημέρες πριν τον τοκετό έως 2 ημέρες μετά πρέπει να χορηγηθεί VZIG στο νεογνό και το νεογνό να απομονωθεί από την μητέρα του έως ότου οι δερματικές βλάβες εφελεκτιδοποιηθούν. Το νεογέννητο πρέπει να βρίσκεται υπό παρακολούθηση για 2 εβδομάδες. Σε περίπτωση λοίμωξης πριν τον τοκετό πρέπει εάν είναι δυνατόν ο τοκετός να καθυστερήσει για 5-7 ημέρες. Υπάρχει εμβόλιο κατά του ιού, όμως η χρήση του αντενδείκνυται κατά την κύηση, η δε κύηση πρέπει να αποφεύγεται για 3 μήνες μετά τον εμβολιασμό. Ωστόσο σε καταγραφές περιστατικών εμβολιασμού κατά την κύηση κανένα νεογνό δεν γεννήθηκε με ανεμευλογία ή συγγενείς ανωμαλίες.^{1,3}

Από αναζωπύρωση του ιού σε άτομα που είχαν προσβληθεί στο παρελθόν προκαλείται ο έρπης ζωστήρας. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η μητρική λοίμωξη είναι πιο βαριά κατά την διάρκεια της κύησης, ούτε επαρκείς ενδείξεις για εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών στις έγκυες με έρπη ζωστήρα. Ωστόσο, ο ιός μπορεί ενδεχομένως να μεταδοθεί από το υγρό των φυσαλίδων, όμως η μεταδοτικότητα είναι μικρότερη από αυτή της πρωτοπαθούς λοίμωξης.¹²

3. Ιός του απλού έρπητα (HSV)

Γενικά- Επιδημιολογία: Ο ιός του απλού έρπητα είναι ένας ιός διπλής έλικας DNA που ανήκει στην οικογένεια των ερπητοϊών. Υπάρχουν 2 τύποι του ιού, ο HSV1 και HSV2, οι οποίοι διακρίνονται με βάση κλινικές και ανοσολογικές διαφορές. Ο τύπος 1 προκαλεί συνήθως μη γενετικές προσβολές ενώ ο τύπος 2 σχεδόν πάντα προσβολή του γεννητικού συστήματος. Μόλυνση από τον ένα τύπο ιού εξασθενεί την εικόνα της πρωτοπαθούς προσβολής

από τον άλλο τύπο. Κατά την κύηση υπολογίζεται ότι ποσοστό 0,5-2% των εγκύων μολύνονται πρωτοπαθώς από τον ιό.^{1,15}

Κλινική εικόνα: Υπάρχουν 3 εκδηλώσεις της προσβολής: η πρωτοπαθής λοίμωξη, το πρώτο επεισόδιο μιας μη πρωτοπαθούς λοίμωξης και η υποτροπή της νόσου.

I) Πρωτοπαθής λοίμωξη: πρόκειται για τις περιπτώσεις όπου ο ιός HSV -1 ή -2 απομονώνεται στις εκκρίσεις του γεννητικού συστήματος ενώ απουσιάζουν τα αντισώματα έναντι και των δυο τύπων του ιού. Ο χρόνος επώασης είναι 2-10 ημέρες. Τα κλασικά συμπτώματα περιλαμβάνουν κνησμό, μυρμηγκίες, βλατιδώδες εξάνθημα που γίνεται επώδυνο, φυσαλιδώδες, ρύγχηται σε 48-72 ώρες και δημιουργείται μια ελκωτική βλάβη η οποία αποδράμει πλήρως σε 3-4 εβδομάδες. Μπορεί να υπάρχουν πολλαπλές βλάβες που συρρέουν, διόγκωση των λεμφαδένων, δυσουρικά ενοχλήματα, συμπτώματα παρόμοια με ιογενούς λοίμωξης λόγω της ιαιμίας, ενώ σπάνια εμφανίζονται ηπατίτιδα, εγκεφαλίτιδα και πνευμονία. Πολλές περιπτώσεις δεν εμφανίζουν την κλασική εικόνα, και μπορεί να είναι ακόμη και ασυμπτωματικές. Μετά το πρωτοπαθές επεισόδιο ο ιός παραμένει σε λανθάνουσα μορφή στα εγκεφαλικά νεύρα ή τα οπίσθια νωτιαία γάγγλια.

II) Πρώτο επεισόδιο μιας μη πρωτοπαθούς λοίμωξης: στην περίπτωση αυτή απομονώνεται το στέλεχος ενός τύπου του ιού από το γεννητικό σύστημα και ανιχνεύονται αντισώματα κατά του άλλου τύπου στην κυκλοφορία. Η κλινική εικόνα είναι ελαφρύτερη από ότι στην πρωτοπαθή λοίμωξη λόγω μερικής ανοσίας από διασταυρούμενη αντίδραση των αντισωμάτων του ενός τύπου του ιού έναντι του άλλου.

III) Υποτροπή της νόσου: στην περίπτωση αυτή απομονώνεται ένας τύπος του ιού από το γεννητικό σύστημα και ανευρίσκονται τα αντίστοιχα για τον τύπο αυτό αντισώματα και στην κυκλοφορία.

Πέραν των 3 μορφών λοίμωξης υπάρχουν και οι περιπτώσεις ασυμπτωματικής διασποράς του ιού, όταν αυτός ανιχνεύεται με καλλιέργεια ή PCR σε απουσία συμπτωμάτων ή κλινικών σημείων. Η ασυμπτωματική διασπορά έχει παρατηρηθεί και σε γυναίκες που βρίσκονται σε τοκετό, χωρίς ωστόσο να έχει διευκρινιστεί ο ρόλος της στην νεογνική λοίμωξη¹⁵.

Διάγνωση μητρικής λοίμωξης: Όσον αφορά την διάγνωση της μητρικής λοίμωξης, βάση των οδηγιών του CDC (Centers for Disease Control and Prevention) των Η.Π.Α το 2010, η κλινική διάγνωση στερείται ευαισθησίας και ειδικότητας και η διάγνωση πρέπει αν επιβεβαιώνεται με εργαστηριακές δοκιμασίες¹⁶. Ο ιός μπορεί να απομονωθεί

από τις βλάβες του δέρματος και των βλεννογόνων μέσω καλλιέργειας ή PCR. Οι ορολογικές δοκιμασίες ανίχνευσης αντισωμάτων IgG/IgM έχουν ευαισθησία 90-100% και ειδικότητα 91-100%.

Προσβολή εμβρύου: Η προσβολή του εμβρύου και του νεογνού γίνονται κυρίως κατά τον τοκετό (85% των περιπτώσεων), σπάνια ενδομητρίως (5% των περιπτώσεων) και σε ποσοστό 10% μετά τον τοκετό. Γενικά η συχνότητα της νεογνικής λοίμωξης κυμαίνεται σε 1:3.200-1:20.000 γεννήσεις. Εάν η μητέρα νοσήσει πρωτοπαθώς κατά τον τοκετό έχει πιθανότητα 30-50% να μεταδώσει τον ιό λόγω του αυξημένου ιικού φορτίου και της απουσίας αντισωμάτων. Αντίθετα εάν εμφανιστεί υποτροπή κατά τον τοκετό, ο κίνδυνος νεογνικής προσβολής είναι <1%. Η διαπλακουντιακή μόλυνση προκαλεί συμπτώματα τις πρώτες 24-48 ώρες της ζωής, ενώ η μόλυνση κατά τον τοκετό σε 1-2 εβδομάδες. Η προσβολή στην αρχή της εγκυμοσύνης έχει ενοχοποιηθεί για αποβολές και ενδομήτριους θανάτους, ενώ κατ' άλλους αυτό αμφισβητείται¹⁷. Η λοίμωξη μπορεί επίσης να σχετίζεται με πρόωρο τοκετό. Οι βλάβες που προκαλούνται από τον ιό σε περίπτωση ενδομήτριας προσβολής μοιάζουν σε μεγάλο βαθμό με τις βλάβες από τον CMV (μικροκεφαλία, περικοιλιακές αποπιτανώσεις, χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια, IUGR). Η νεογνική προσβολή σχετίζεται με μια τριάδα εκδηλώσεων: δερματικών, οφθαλμολογικών και νευρολογικών. Τα νεογνά με κλινικό σύνδρομο κατά την γέννηση εμφανίζουν σε ποσοστό 30% νόσο δέρματος, οφθαλμών και στόματος, σε ποσοστό 30% προσβολή μόνο του ΚΝΣ και σε ποσοστό 30% γενικευμένη προσβολή. Η προσβολή του ΚΝΣ σχετίζεται με θνησιμότητα 50% ενώ η γενικευμένη προσβολή με θνησιμότητα 80% και απώτερες βλάβες στο 50% των επιζησάντων νεογνών.^{1,3,18,19}

Αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HSV: Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες ο έλεγχος ρουτίνας (screening) όλων των εγκύων μειώνει τα ποσοστά νεογνικών θανάτων και απώτερων σοβαρών βλαβών ενώ άλλες μελέτες το κρίνουν ασύμφορο με βάση το κόστος ως προς το όφελος. Το ACOG δεν συστήνει τον έλεγχο ρουτίνας.²⁰ Τις μέρες πριν τον τοκετό κάθε γυναίκα με ιστορικό HSV πρέπει να ερωτάται για πρόδρομα συμπτώματα (καύσος, κνησμός) και αν εξετάζεται προσεκτικά σε αιδοίο, κόλπο και τράχηλο. Η παρουσία ενεργούς βλάβης ή/και μόνο πρόδρομων συμπτωμάτων αποτελούν ένδειξη για καισαρική τομή. Αντίθετα αυτό δεν ισχύει για βλάβες εκτός των γεννητικών οργάνων. Σε περίπτωση πρωτολοίμωξης η έγκυος μπορεί να

λάβει με ασφάλεια αντιικά φάρμακα (400 mg ακυκλοβίρη τρεις φορές ημερησίως, 1000 mg βαλακυκλοβίρη δύο φορές ημερησίως ή 250 mg φαμκυκλοβίρη τρεις φορές ημερησίως για 7-10 ημέρες) για να μειώσει την διάρκεια των συμπτωμάτων και την διασπορά της νόσου. Σε σοβαρή πρωτολοίμωξη μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια θεραπεία για 2-7 ημέρες και συνέχιση της αγωγής p.os μέχρι συμπλήρωσης τουλάχιστον 10 ημερών συνολικής θεραπείας. Στις περιπτώσεις υποτροπής αρκεί η συμπτωματική μόνο αντιμετώπιση. Στις εγκύους που είχαν οποιαδήποτε υποτροπή κατά την κύηση συστήνεται η χορήγηση ακυκλοβίρης 400 mg τρεις φορές ημερησίως από τις 36 εβδομάδες και μετά καθώς μειώνει τις υποτροπές περί τον τοκετό και τα ποσοστά καισαρικών τομών 21. Η ακυκλοβίρη και η βαλακυκλοβίρη μπορούν να χρησιμοποιηθούν ασφαλώς κατά τον θηλασμό. Ο θηλασμός όμως αντενδείκνυται αν υπάρχουν βλάβες στον μαστό.

4. Ιός της ερυθράς

Γενικά- Επιδημιολογία: Ο ιός της ερυθράς ανήκει στην οικογένεια των ιών Togavirus, γένος Rubivirus και αποτελείται από μια μονή έλικα RNA. Είναι ο πιο γνωστός τερατογόνος ιός για τον άνθρωπο. Μεταδίδεται μέσω των ρινοφαρυγγικών εκκρίσεων, με τα αναπνευστικά σταγονίδια και την στενή σωματική επαφή. Έχει υψηλή μεταδοτικότητα και στο παρελθόν ξεσπούσαν επιδημίες σε κλειστές κοινότητες όπως τα σχολεία ή τα στρατόπεδα. Τα προγράμματα εμβολιασμού έχουν οδηγήσει στην αποτελεσματική αντιμετώπιση της νόσου, όμως οι μετανάστες αποτελούν μια πηγή μετάδοσης καθώς πολλές χώρες δεν προσφέρουν ευρέως τον εμβολιασμό.^{1,3}

Κλινική εικόνα: Ο χρόνος επώασης είναι 12-23 ημέρες. Προκαλεί μια ήπια νόσο χωρίς ειδικά πρόδρομα συμπτώματα. Εμφανίζεται γενικευμένο κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα χωρίς κνησμό που ξεκινά από το πρόσωπο, εξαπλώνεται στον κορμό και τα άκρα και εξαφανίζεται την 3η ημέρα. Υπάρχουν γενικά συμπτώματα (κακουχία, πυρετός), κεφαλαλγία, αρθραλγίες, αρθρίτιδα, λεμφαδενοπάθεια (κεφαλής, τραχήλου ή γενικευμένη), επιπεφυκίτιδα. Σπανιότερα εμφανίζονται θρομβοκυτταροπενική πορφύρα, εγκεφαλίτιδα ή νευρίτιδα. Η νόσος διαρκεί περίπου 7 ημέρες. Ένα ποσοστό 20-50% των μητρικών λοιμώξεων είναι υποκλινικές, με αποτέλεσμα να υποδιαγιγνώσκεται η νόσος στο 50% των περιπτώσεων περίπου.^{1,3,22}

Προσβολή εμβρύου: Ο ιός μεταδίδεται στο έμβρυο

διαπλακουντιακά. Ο κίνδυνος ανωμαλιών είναι μεγαλύτερος κατά την διάρκεια της οργανογένεσης. Τις πρώτες 12 εβδομάδες της κύησης ο ιός προκαλεί αποβολή ή συγγενή λοίμωξη σε ποσοστό 80-90%, ενώ οι εμβρυϊκές βλάβες είναι σπάνιες μετά τις 16 εβδομάδες. Ο ιός μπορεί να προσβάλει οποιοδήποτε όργανο του εμβρύου και τα νεογέννητα με συγγενή ερυθρά μπορούν να αποβάλλουν τον ιό για μήνες. Το σύνδρομο της συγγενούς ερυθράς περιλαμβάνει ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω: ανωμαλίες οφθαλμών (καταρράκτης, συγγενές γλαύκωμα), καρδιοπάθεια (παραμονή ανοικτού βοτάλειου πόρου, στένωση πνευμονική αρτηρίας), νευροαισθητήρια κώφωση (η πιο συχνή μεμονωμένη ανωμαλία), ανωμαλίες του ΚΝΣ (μικροκεφαλία, καθυστέρηση ανάπτυξης, διανοητική υστέρηση, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα), μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια, νεογνική πορφύρα, ηπατοσπληνομεγαλία, ίκτερος, προσβολή οστών. Άλλη μια εκδήλωση της λοίμωξης είναι το παρατεταμένο σύνδρομο ερυθράς που αναπτύσσεται στο 1/3 των συμπτωματικών νεογνών και μπορεί να εκδηλωθεί την 2η-3η δεκαετία της ζωής με προοδευτική πανεγκεφαλίτιδα και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Η συχνότητα της συγγενούς λοίμωξης στις βιομηχανοποιημένες χώρες είναι 1:6.000-1:12.000.^{3,22,23}

Διάγνωση της μητρικής λοίμωξης: Η διάγνωση της μητρικής λοίμωξης γίνεται από την κλινική εικόνα του εξάνθηματος με την λεμφαδενοπάθεια, χαρακτηριστικά σε οπισθωτιαίους και οπισθοϊνιακούς λεμφαδένες. Ο ιός μπορεί να απομονωθεί από τα ούρα, τον ρινοφάρυγγα και το ENY και το ιικό RNA να ανιχνευτεί με RT-PCR. Τα IgM αντισώματα ανιχνεύονται 4-5 ημέρες μετά την έναρξη της κλινικής νόσου έως και 8 εβδομάδες μετά το εξάνθημα ενώ τα IgG εμφανίζονται και αυτά νωρίς, με μέγιστο τίτλο 1-2 εβδομάδες μετά το εξάνθημα. Η γρήγορη παραγωγή IgG μπορεί να προκαλέσει σύγχυση στο θέμα της διαφοροδιάγνωσης μεταξύ πρόσφατης προσβολής και παλαιάς ανοσίας, και σε αυτές τις περιπτώσεις βοηθάει το IgG avidity test.^{22,23}

Διάγνωση της εμβρυϊκής λοίμωξης: Για την διάγνωση της εμβρυϊκής λοίμωξης μπορεί να ανιχνευτεί το ιικό RNA σε χοριακές λάχνες, αμνιακό υγρό ή εμβρυϊκό αίμα και IgM αντισώματα στο εμβρυϊκό αίμα. Στα προσβεβλημένα νεογνά τα IgM ανιχνεύονται μέχρι 6 μήνες μετά την γέννηση, ενώ τα IgG μετά από 6 μήνες. Η θετική RT-PCR του αμνιακού υγρού στις 12-22 εβδομάδες και η μέτρηση των IgM/IgG μετά την γέννηση και η επανάληψη των IgG στους 6 μήνες είναι οι μέθοδοι εκλογής για την διάγνωση της συγγενούς λοίμωξης. Το υπερηχο-

γράφημα δεν αποτελεί ούτε ευαίσθητη, ούτε ειδική μέθοδο για την ανίχνευση της συγγενούς λοίμωξης, μπορεί όμως να απεικονίσει ευρήματα όπως υπολειπόμενη ανάπτυξη, κοιλιομεγαλία, ενδοκράνιες επασβεστώσεις, μικροκεφαλία, καρδιακές ανωμαλίες και ηπατοσπληνομεγαλία.^{1,3,22,23}

Αντιμετώπιση: Όσον αφορά την αντιμετώπιση της νόσου, δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία. Η προσπάθεια εστιάζεται στην πρόληψη μέσω του εμβολιασμού (MMR). Ο εμβολιασμός συστήνεται πριν την εγκυμοσύνη ή μετά (ο θηλασμός δεν αποτελεί αντένδειξη). Αντενδείκνυται όμως κατά την διάρκεια και συστήνεται αποφυγή εγκυμοσύνης για τρεις μήνες μετά τον εμβολιασμό, καθώς πρόκειται για ζωντανό εξασθενημένο ιό. Ο θεωρητικός κίνδυνος για συγγενή ερυθρά μετά από εμβολιασμό στην κύηση υπολογίζεται σε 0-1,6%, παρότι δεν έχουν αναφερθεί περιστατικά συγγενούς ερυθράς στην βιβλιογραφία.²⁴ Ωστόσο παρά τα προγράμματα εμβολιασμού υπολογίζεται ότι το 10% των γυναικών στις ΗΠΑ είναι ευπαθείς σε πιθανή προσβολή. Επίσης συστήνεται αποφυγή επαφής με πάσχοντα άτομα, ενώ η χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης δεν προλαμβάνει την ενδομήτρια λοίμωξη. Σε περιπτώσεις έξαρσης της νόσου υπάρχει μια μικρή πιθανότητα επαναλοίμωξης, αλλά δεν έχουν περιγραφεί περιπτώσεις εμβρυϊκών ανωμαλιών.³

Teratogenic viruses and pregnancy

Sindos M., Malamas F., Vasilas I., Papantoniou N., Antsaklis A.

1st Department of Obstetrics and Gynecology, University of Athens, Alexandra Hospital, Greece

Correspondence: Michael Sindos, 10 Apollonos street, 15121 Pefki, Athens, Greece.
Tel: 0030 6972075848

Summary

Despite the use of efficacious vaccines against many viruses, the wide use of antiviral drugs and the development of highly sensitive and specific diagnostic tests, congenital viral infections remain a major threat worldwide. They are responsible for a significant number of miscarriages, intrauterine demise and congenital malformations. In addition they may cause maternal death. In this review we describe the congenital infections caused by teratogenic viruses. The most common teratogenic viruses that

can affect pregnancy are Cytomegalovirus (CMV), Rubella, Varicella- Zoster Virus and Herpes Simplex Virus.

Key words: teratogenic viruses, congenital infections, Cytomegalovirus, Rubella, Varicella- Zoster Virus and Herpes Simplex Virus

Βιβλιογραφία

- 1.Sison AV. Teratogenic viruses. In Reece EA, Hobbins JC editor. Clinical Obstetrics, The Fetus & Mother. 3rd ed. Blackwell Publishing 2007, p. 248
- 2.Revello MG, Gerna G: pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection. J Clin Virol 2004, 29(2):71-83
- 3.Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. Infectious diseases. In: Williams Obstetrics, 23rd ed. Mc-Graw-Hill Professional 2009, p. 1210
- 4.Bernstein H. Maternal and Perinatal Infection- Viral. In: Gabbe SG, Nichyl JR, Simpson JL, editors. Normal and Problem Pregnancies, 5th ed. Churchill Livingstone, 2007. p. 1205
- 5.Bopp SB. Cytomegalovirus. In: Hutto C, editor. Congenital and Perinatal Infections. 1st ed. Totowa, New Jersey, Humana Press 2006. p. 73
- 6.Lazarotto T, Landini MP. Diagnosis of maternal and congenital cytomegalovirus infection. In: Isa K. Mushahwar, editor. Congenital and related infectious diseases of the newborn. Volume 13 (Perspectives in Medical Virology), Elsevier 2007, p. 1
- 7.Bodeus M, Hubinont C, Bernard P, Bouckaert A, Thomas K, Goubau P: Prenatal diagnosis of human cytomegalovirus by culture and polymerase chain reaction: 98 pregnancies leading to congenital infection. Prenat Diagn 1999, 19(4):314-7.
- 8.Antsaklis AJ, Daskalakis GJ, Mesogitis SA, Koutra PT, Michalakis SS. Prenatal diagnosis of fetal primary cytomegalovirus infection. Br J Obstet Gynaecol 2000, 107(1):84-8
- 9.Revello MG, Furione M, Zavattoni M, Tassis B, Nicolini U, Fabbri E et al: Human cytomegalovirus (HCMV) DNAemia in the mother at amniocentesis as a risk factor for iatrogenic HCMV infection of the fetus. J Infect Dis 2008, 197(4):593-6.
10. Nigro G, Alder SP, La Torre R, Best AM: Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. N Eng J Med 2005, 353 (13):1350-62
11. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, Demmler GJ,

- Danker W, Shelton M et al: Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: A randomized, control trial. *J Pediatr* 2003, 143(1):16-25
12. Sauerbrei A. Varicella-Zoster Virus Infections during Pregnancy. In: Isa K. Mushahwar, editor. *Congenital and related infectious diseases of the newborn. Volume 13 (Perspectives in Medical Virology)*, Elsevier 2007, p. 51
 13. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M: Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: Prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994, 343 (8912):1548-51
 14. Gershon AV. Varicella Zoster Virus. In: Hutto C, editor. *Congenital and Perinatal Infections*. 1st ed. Totowa, New Jersey, Humana Press 2006. p. 91
 15. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. Sexually transmitted diseases. In: *Williams Obstetrics*, 23rd ed. Mc-Graw-Hill Professional 2009, p. 1235.
 16. Workowski KA, Berman S. Center for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 59 (RR-12):1-10
 17. Eskild A, Jeansson S, Stray-Pedersen B, Jenum PA: Herpes simplex type-2 virus in pregnancy. No risk of fetal death: Results from a nested case-control study within 35,940 women. *Br J Obstetr Gynaecol* 2002, 109(9):1030-5.
 18. Miner L, Bale JF. Herpes Simplex Virus infections of the newborn. In: Isa K. Mushahwar, editor. *Congenital and related infectious diseases of the newborn. Volume 13 (Perspectives in Medical Virology)*, Elsevier 2007, p. 21
 19. Kimberlin DW. Herpes Simplex Virus. In: Hutto C, editor. *Congenital and Perinatal Infections*. 1st ed. Totowa, New Jersey, Humana Press 2006. p. 63
 20. American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of herpes in pregnancy. *Practice Bulletin No 82*, 2007. *Obstet and Gynecol* 109 (6): 1489-1498
 21. Hollier LM, Wendel GD: Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, 23;(1):CD004946
 22. Hutto C. Rubella In: Hutto C, editor. *Congenital and Perinatal Infections*. 1st ed. Totowa, New Jersey, Humana Press 2006. p. 123
 23. Mushahwar JK. Rubella Virus: Molecular composition, Pathogenesis, diagnosis and Control. In: Isa K. Mushahwar, editor. *Congenital and related infectious diseases of the newborn. Volume 13 (Perspectives in Medical Virology)*, Elsevier 2007, p. 211
 24. Atkinson WL, Pickering LK, Schwartz B, Weniger BG, Iskander JK, Watson JC. Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR Recomm Rep*. 2002; 51(RR-2):1-35.