

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Ιογενείς συγγενείς και περιγεννητικές λοιμώξεις

Τ. Σιαχανίδου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ιοί αποτελούν το συχνότερο αίτιο λοίμωξης της εγκύου και είναι δυνατό να προκαλέσουν πολύ σοβαρές συνέπειες στο έμβρυο και το νεογνό. Ανασκοπούνται τα κύρια χαρακτηριστικά των συγγενών λοιμώξεων από ιό ερυθράς, κυτταρομεγαλοϊό (CMV), ιό ανεμευλογιάς, Παρβοϊό Β19, καθώς και αυτά των λοιμώξεων από έρπητα και εντεροϊούς. Τονίζεται η ανάγκη έγκαιρης διάγνωσης, κατάλληλης αντιμετώπισης και κυρίως, πρόληψης των λοιμώξεων αυτών στην εγκύο και το νεογνό. (**Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 2007, 54(3):253-261**)

Λέξεις ευρετηριασμού: συγγενείς λοιμώξεις, περιγεννητικές λοιμώξεις, κύηση, νεογνό.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ιοί αποτελούν το συχνότερο αίτιο λοίμωξης της εγκύου. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η λοίμωξη της εγκύου δεν έχει βλαπτική επίδραση στο κύημα, λόγω ύπαρξης προστατευτικών μηχανισμών, με αποτέλεσμα τη γέννηση ενός υγιούς νεογνού. Μερικές φορές, όμως, είναι δυνατόν η λοίμωξη να προκαλέσει αποβολή, ενδομήτριο θάνατο, πρόωρο τοκετό, ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης, συγγενείς ανωμαλίες ή τη γέννηση νεογνού που πάσχει ή νεογνού κλινικά υγιούς στην αρχή, με προβλήματα, όμως, αργότερα¹.

Ιοί που κυρίως ενοχοποιούνται για βλαπτική επίδραση στο έμβρυο ή το νεογνό είναι ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV), ο ιός της ερυθράς, του απλού έρπητα (τύπου ΙΙ στο 70-85% των περιπτώσεων), της ανεμευλογιάς, ο Παρβοϊός Β19, οι εντεροϊοί, οι ιοί της ηπατίτιδας και ο ιός της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Από αυτούς, ο CMV αποτελεί το συχνότερο αίτιο συγγενούς ή περιγεννητικής λοίμωξης και προσβάλλει 0,5-2,5% των ζώντων νεογνών². Λοίμωξη της εγκύου από ιλαρά, παρωτίτιδα ή ιό Epstein-Barr πιθανολογείται ότι σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα αποβολών και πρόωρου τοκετού, όμως, δεν έχει αποδειχθεί μέχρι σήμερα ότι έχει τερατογόνο επίδραση στο έμβρυο. Λοίμωξη κατά την κύηση από τον ερπητοϊό-6 ή από τον ιό

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΙΟΓΕΝΩΝ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΚΑΙ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΑΠΟ ΤΗ ΜΗΤΕΡΑ ΣΤΟ ΕΜΒΡΥΟ/ΝΕΟΓΝΟ

	Πλακούντας	Τοκετός	Μετά τον τοκετό
CMV	+++	++	+
Ιός ερυθράς	+++		
Έρπης	+	+++	+
Ιός ανεμευλογιάς	+++		
Παρβοϊός B19	+++		
Εντεροϊοί	+	+++	+++

της γρίππης δεν φαίνεται να έχει δυσμενή επίδραση στο έμβρυο ή στην έκβαση της κύησης.

Από τους ιούς με αποδεδειγμένη βλαπτική επίδραση στο έμβρυο ή το νεογνό (με εξαίρεση τους ιούς ηπατίτιδας και τον HIV, οι οποίοι θα ανασκοπηθούν σε χωριστά άρθρα του περιοδικού) ο CMV, ο ιός της ερυθράς, της ανεμευλογιάς και ο Παρβοϊός μεταδίδονται από τη μητέρα στο κύημα, κυρίως διαπλακουντιακά. Αντίθετα, ο ιός του έρπητα μεταδίδεται κυρίως κατά τον τοκετό. Οι εντεροϊοί μεταδίδονται ως επί το πλείστον κατά ή μετά τον τοκετό (πίνακας 1).

ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΟ ΕΜΒΡΥΟ Ή ΤΟ ΝΕΟΓΝΟ

Ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού από τη μητέρα στο έμβρυο ή το νεογνό είναι μεγάλος, κυρίως σε πρωτολοίμωξη της μητέρας και έχει σχέση: 1) με το είδος του ιού και 2) με την ηλικία (εβδομάδα) κύησης κατά την οποία συνέβη η πρωτολοίμωξη στη μητέρα, π.χ. η συχνότητα μόλυνσης του εμβρύου είναι πολύ μεγάλη σε λοίμωξη της εγκύου από ερυθρά, ενώ είναι μικρή σε λοίμωξη από ανεμευλογιά κατά το 1^ο εξάμηνο της κύησης. Για τους περισσότερους ιούς πάντως, ο κίνδυνος μόλυνσης του εμβρύου και του νεογνού αυξάνει όταν η πρωτολοίμωξη της μητέρας συμβαίνει προς το τέλος της κύησης (πίνακας 4).

Ευτυχώς, ο κίνδυνος πρωτολοίμωξης της εγκύου από ορισμένους τουλάχιστον ιούς όπως της ερυθράς, της ανεμευλογιάς και σε πολλές περιπτώσεις και του Παρβοϊού, δεν είναι μεγάλος, διότι υψηλό ποσοστό γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας είναι οροθετικές, δηλαδή έχουν προστατευτικά αντισώματα για τους ιούς αυτούς, λόγω προηγούμενης λοίμωξης ή εμβολιασμού (πίνακας 2). Το ποσοστό οροθετικότητας για τον CMV και τον έρπητα είναι επίσης υψηλό σε γυναίκες χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου. Αντίθετα, γυναίκες μέσου ή υψηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου είναι οροθετικές για τον CMV

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΟΡΟΘΕΤΙΚΩΝ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ

Ερυθρά	80-90%	
Ανεμευλογιά	>90%	
Παρβοϊός B19	30-70%	
Εντεροϊοί	Άγνωστη/πολλά στελέχη	
CMV	Κοινωνικό επίπεδο	
	Χαμηλό	Μέσο/Υψηλό
	85%	55%
Έρπης		
τύπου I	75-90%	30-40%
τύπου II	50-60%	10-20%

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΣΕ ΝΕΟΓΝΑ ΠΟΥ ΜΟΛΥΝΘΗΚΑΝ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ Ή ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ

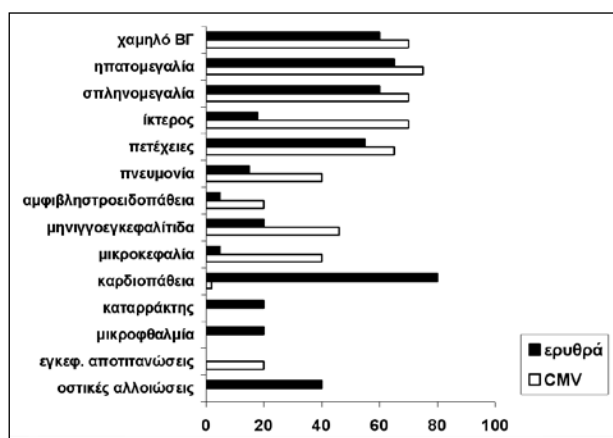
CMV	10%
Ερυθρά	50%
Έρπης	Σχεδόν όλα
Ανεμευλογιά	Σχεδόν όλα
Παρβοϊός B19	Σπάνια (ύδρωπας <3%)
Εντεροϊοί	25%

και τον έρπητα σε σχετικά χαμηλό ποσοστό, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο πρωτολοίμωξης κατά την κύηση².

Εν τούτοις, όχι μόνο σε πρωτολοίμωξη, αλλά ενίοτε και σε επαναδραστηριοποίηση μιας ιογενούς λοίμωξης κατά την κύηση, υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης της λοίμωξης από τη μητέρα στο έμβρυο ή στο νεογνό. Ιοί που επαναδραστηριοποιούνται είναι ο CMV και ο ιός του απλού έρπητα. Ο κίνδυνος για το έμβρυο ή το νεογνό, μετά από επαναδραστηριοποίηση της

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΜΟΛΥΝΣΗΣ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ/ΝΕΟΓΝΟΥ ΣΕ ΠΡΩΤΟΛΟΙΜΩΞΗ ΤΗΣ ΕΓΚΥΟΥ

	Χρονική περίοδος που συμβαίνει η πρωτολοίμωξη της μητέρας			
	1 ^ο τρίμηνο κύησης	2 ^ο τρίμηνο κύησης	3 ^ο τρίμηνο κύησης	τοκετός
Ερυθρά	80%	45%	100%	
CMV	← 30% →		← 55% →	
Έρπης	← μικρός →		← 50% →	
Ανεμευλογιά	← 10-15% →		← 50% →	
Παρβοϊός Β19	← 16% →		← 35% →	
Εντεροϊοί	← μικρός →		← 50% →	

**ΕΙΚΟΝΑ 1.** Συχνότητα κλινικών εκδηλώσεων συγγενούς ερυθράς και συγγενούς λοίμωξης από CMV.**ΕΙΚΟΝΑ 2.**

A) Οστικές αλλοιώσεις συγγενούς ερυθράς, **B)** Υποχώρηση οστικών βλαβών.

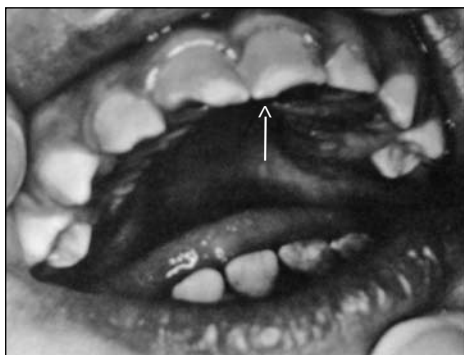
λοίμωξης στην έγκυο είναι μικρός, πολύ μικρότερος από αυτόν που παρατηρείται σε πρωτολοίμωξη, π.χ. ενώ σε πρωτολοίμωξη της εγκύου από CMV ή έρπητα θα μολυνθούν 40-50% των εμβρύων/νεογνών, σε επαναδραστηριοποίηση της λοίμωξης από CMV ή έρπητα στην έγκυο ο κίνδυνος λοίμωξης του εμβρύου είναι <1% και <5%, αντίστοιχα^{2,3}. Εν τούτοις, ιδιαίτερα για τον CMV, υποστηρίζεται σε νεότερες μελέτες ότι η πραγματική συχνότητα συγγενούς λοίμωξης μετά από επαναδραστηριοποίηση του ιού κατά την κύηση είναι ενδεχομένως μεγαλύτερη, ενώ είναι επίσης πιθανή η συγγενής λοίμωξη από CMV μετά από επαναλοίμωξη της εγκύου από διαφορετικό στέλεχος του ιού^{4,5}.

Τελικά, μόνο ένα ποσοστό των νεογνών που θα μολυνθούν θα εμφανίσει κλινικές εκδηλώσεις της νόσου. Το ποσοστό των συμπτωματικών νεογνών

είναι μεγάλο σε λοίμωξη από ερυθρά, έρπητα και ανεμευλογιά, ενώ είναι μικρό σε λοίμωξη από CMV και πολύ μικρό σε λοίμωξη από Παρβοϊό (πίνακας 3). Οι κλινικές εκδηλώσεις έχουν σχέση, κυρίως, με το πότε προσβάλλεται από τον ιό το έμβρυο. Σε ενδομήτρια λοίμωξη κατά τις πρώτες 20 εβδομάδες κύησης είναι συνήθως αυξημένος ο κίνδυνος εμβρυοπάθειας. Λοίμωξη του εμβρύου ή του νεογνού σε οποιαδήποτε φάση της κύησης ή κατά τον τοκετό είναι δυνατό να προκαλέσει οξεία νόσο.

ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ CMV Ή ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΑΣ

Η κλινική εικόνα της συγγενούς λοίμωξης από CMV στα νεογνά έχει πολλά κοινά χαρακτηριστικά με την κλινική εικόνα της συγγενούς ερυθράς και άλλων συγγενών λοιμώξεων. Διαφέρει, όμως, η



ΕΙΚΟΝΑ 3. Διαταραχή της αδαμαντίνης των νεογιλών δοντιών σε συγγενή λοίμωξη από CMV.

συχνότητα των κλινικών εκδηλώσεων (εικόνα 1), π.χ. είναι πολύ μεγαλύτερη η συχνότητα ικτέρου και μικροκεφαλίας στη συγγενή λοίμωξη από CMV, ενώ η ύπαρξη καρδιοπάθειας, καταρράκτη και μικροφθαλμίας απομακρύνουν από τη διάγνωση της CMV λοίμωξης. Στη συγγενή ερυθρά, συνήθως, δεν παρατηρούνται αποπιτανώσεις εγκεφάλου, ενώ αντίθετα, συχνά διαπιστώνονται οστικές αλλοιώσεις στις μεταφύσεις των μακρών οστών, που φαίνονται στην ακτινογραφία ως διαυγαστικές περιοχές που εναλλάσσονται με άλλες πυκνωτικές παράλληλα με τον επιμήκη άξονα του οστού (εικόνα 2), ενώ απουσιάζει η περιοστική αντίδραση που παρατηρείται στη συγγενή σύφιλη. Οι αποπιτανώσεις εγκεφάλου συνήθως εντοπίζονται περικοιλιακά στη συγγενή λοίμωξη από CMV, ενώ είναι διάχυτες στη συγγενή τοξοπλάσμωση.

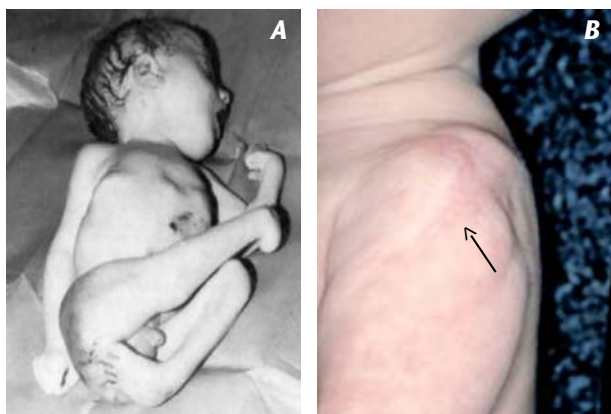
Οι κλινικές εκδηλώσεις της συγγενούς λοίμωξης από τον CMV ή τον ιό ερυθράς δεν είναι όλες εμφανείς στη γέννηση. Από τα νεογνά που πάσχουν από συγγενή CMV λοίμωξη και εμφανίζουν συμπτώματα στη γέννηση, 1 στα 3 περίπου θα εμφανίσει επιπλέον αργότερα διαταραχή της αδαμαντίνης των νεογιλών δοντιών, με ευθραυστότητα, θολερότητα, κίτρινη χροιά και επηρέπεια σε τερηδόνα (εικόνα 3)⁶. Σημαντικό είναι ότι τα συμπτωματικά νεογνά με συγγενή λοίμωξη από ερυθρά ή CMV θα εμφανίσουν νευροαισθητήριο κώφωση σε πολύ υψηλό ποσοστό (80% και 60% αντίστοιχα), καθώς και νευροαναπτυξιακές διαταραχές σε ποσοστό 20% και 70%, αντίστοιχα.

Είναι αξιοσημείωτο ότι ακόμη και τα ασυμπτωματικά νεογνά με συγγενή λοίμωξη από CMV ή ερυθρά μπορεί να εμφανίσουν κλινικές εκδηλώσεις της νόσου αργότερα. Τούτο έχει ιδιαίτερη σημασία στη συγγενή λοίμωξη από CMV στην οποία, όπως ήδη αναφέρθηκε, η συντριπτική πλειοψηφία (90%) των παιδιών που μολύνθηκαν ενδομήτρια είναι ασυμπτωματικά στη γέννηση. Όμως, ποσοστό 10-15% από αυτά θα εκδηλώσει αργότερα, συνήθως

κατά τα πρώτα 2 χρόνια ζωής, αλλά και σε μεγαλύτερη ηλικία, κώφωση (σε 50% των περιπτώσεων), μικροκεφαλία, χοριοαμφιβλοστροειδίτιδα, νευρολογικά προβλήματα (σπαστική διπληγία, τετραπληγία, κ.α.) και νοητική υστέρηση. Υποστηρίζεται ότι ο ρόλος του CMV στην εμφάνιση νευροαισθητηρίου κώφωσης σε παιδιά είναι μεγαλύτερος από αυτόν που αρχικά είχε εκτιμηθεί, καθώς στο 40% των παιδιών με κώφωση μη γνωστής αιτιολογίας και έκπτωση της ακοής μεγαλύτερης από 70dB, ανιχνεύτηκε αναδρομικά, με PCR, το DNA του ιού σε ξηρή σταγόνα αίματος κάρτας Guthrie που είχε ληφθεί κατά τις πρώτες ημέρες της ζωής τους⁷. Στα αναπτυγμένα κράτη σήμερα, μετά το μαζικό εμβολιασμό για την ερυθρά, η συγγενής λοίμωξη από CMV αποτελεί το κύριο αίτιο νοητικής υστέρησης και κώφωσης.

Οι όψιμες εκδηλώσεις της συγγενούς ερυθράς περιλαμβάνουν σακχαρώδη διαβήτη σε ποσοστό 20% των πασχόντων (συχνότητα 100-200 φορές μεγαλύτερη από αυτή στο γενικό πληθυσμό), θυρεοειδοπάθεια (5%) με υπερθυρεοειδισμό, υποθυρεοειδισμό και θυρεοειδίτιδα, οφθαλμολογικές διαταραχές (2-5%), στις οποίες περιλαμβάνονται γλαύκωμα, κερατόκωνος και αμφιβλοστροειδοπάθεια, ψυχιατρικές διαταραχές όπως αυτισμός (6%) και σπάνια, υποξεία εξελικτική πανεγκεφαλίτιδα. Είναι επομένως απαραίτητη η επί μακρόν παρακολούθηση των παιδιών με συγγενή λοίμωξη από ερυθρά ή CMV, έτσι ώστε τα όποια προβλήματα προκύψουν να αναγνωριστούν έγκαιρα και να αντιμετωπιστούν κατάλληλα⁸.

Η διάγνωση της συγγενούς λοίμωξης από ερυθρά ή CMV, όπως και των άλλων συγγενών ή περιγεννητικών λοιμώξεων, τίθεται με την εργαστηριακή απομόνωση του λοιμογόνου παράγοντα με καλλιέργεια ή PCR και με τον προσδιορισμό των ειδικών αντισωμάτων. Ο ιός της ερυθράς συνήθως αναζητάται σε έκπλυμα που λαμβάνεται από το ρινοφάρυγγα, αλλά και σε ούρα, ENY και επιπεφυκότα. Είναι αξιοσημείωτο ότι το νεογνό που πάσχει από συγγενή ερυθρά είναι μολυσματικό και είναι δυνατό να απεκκρίνει τον ιό για 12-18 μήνες μετά τη γέννηση. Ενώ στην πλειονότητα των περιπτώσεων συγγενούς ερυθράς, τα ειδικά IgM αντισώματα είναι θετικά στον ορό και βοηθούν σημαντικά στη διάγνωση, στη συγγενή λοίμωξη από CMV η ανίχνευση του ιού με καλλιέργεια ή PCR αποτελεί τη διαγνωστική μέθοδο εκλογής⁹, καθώς η ευαισθησία των IgM αντισωμάτων είναι σχετικά χαμηλή (περίπου 70%). Προκειμένου να χαρακτηριστεί η λοίμωξη του νεογνού από CMV ως συγγενής, είναι απαραίτητο να απομονωθεί ο ιός σε υλικό που λαμβάνεται από το νεογνό (αίμα, ούρα,



ΕΙΚΟΝΑ 4. Εμβρυοπάθεια συγγενούς ανεμευλογιάς. **A)** υποπλασία-ατροφία άκρων, **B)** δερματική ουλή με κατανομή δερμοτομίου.

σίελο, ENY, κ.α) κατά τις πρώτες 2-3 εβδομάδες ζωής, ενώ σε περίπτωση που ο ιός απομονωθεί αργότερα, είναι δύσκολη η διάκριση της συγγενούς λοίμωξης από αυτή που αποκτήθηκε κατά ή μετά τον τοκετό^{2,10}. Ο CMV συνήθως αναζητάται στα ούρα, απ' όπου κυρίως απεκκρίνεται, ή/και στο σίελο. Η ανίχνευση του DNA του ιού στο αίμα με PCR αποτελεί χρήσιμη μέθοδο για τη διάγνωση της συγγενούς λοίμωξης, με ευαισθησία και ειδικότητα συγκρίσιμη με αυτή της αναζήτησης του ιού στα ούρα². Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η ανίχνευση του άμεσου πρώιμου mRNA του ιού στο αίμα (immediate-early mRNA) αποτελεί ένδειξη ενεργού συγγενούς λοίμωξης από CMV². Σε νεογνά με συγγενή λοίμωξη από CMV, το φορτίο του ιού στο αίμα έχει προγνωστική αξία για την έκβαση. Όσο υψηλότερο το ιικό φορτίο, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος ψυχοκινητικής καθυστέρησης, νευρολογικών διαταραχών και κώφωσης στο τέλος του 1^{ου} χρόνου ζωής¹¹.

Ο συστηματικός εμβολιασμός για την ερυθρά, με τη χορήγηση μιας αρχικής και μιας αναμνηστικής δόσης του εμβολίου, αποτελεί τη λύση του προβλήματος της συγγενούς ερυθράς. Για την πρόληψη της συγγενούς λοίμωξης από CMV, η εφαρμογή από την έγκυο κανόνων υγιεινής (π.χ. καλό πλύσιμο χεριών, ιδιαίτερα μετά από αλλαγή «πάνας» βρεφών), καθώς και η χρησιμοποίηση CMV-αρνητικού αίματος σε περίπτωση που η έγκυος χρειαστεί να μεταγγισθεί, αποτελούν μέτρα που στοχεύουν στην ελάττωση της συχνότητας λοίμωξης των εγκύων. Η χορήγηση εμβολίου μελετάται και έχει δοθεί σε αυτό άμεση προτεραιότητα¹². Σε πρόσφατη μελέτη, η χορήγηση ειδικής για τον CMV υπεράνοσης γ-σφαιρίνης σε εγκύους με CMV πρωτολοίμωξη ελάττωσε σημαντικά

τον κίνδυνο λοίμωξης του εμβρύου¹³.

Υπάρχουν ήδη στη διάθεσή μας ειδικά φάρμακα για τον CMV (ganciclovir και το παράγωγό του valganciclovir, foscarnet και cidofovir) και η παρασκευή νέων φαρμάκων είναι σε εξέλιξη¹⁴. Ωστόσο, σε συμπτωματική συγγενή λοίμωξη από CMV, οι βλάβες ως επί το πλείστον έχουν προκληθεί ενδομητρίως και είναι πιθανά μη αναστρέψιμες. Επιπλέον, επειδή τα ειδικά αντιικά φάρμακα είναι τοξικά και η εμπειρία από τη χορήγησή τους σε νεογνά με συγγενή λοίμωξη ήταν μέχρι πρόσφατα περιορισμένη, η χορήγησή τους δεν συνιστάται ως θεραπεία ρουτίνας, μέχρι σήμερα τουλάχιστον¹⁰. Εν τούτοις, είναι ενθαρρυντικά τα αποτελέσματα τυχαίοποιημένης μελέτης, στην οποία η θεραπεία με ganciclovir (6 mg/Kg/12ωρο, ενδοφλεβίως, για 6 εβδομάδες) σε νεογνά με συγγενή λοίμωξη από CMV και προσβολή του ΚΝΣ ελάττωσε τη συχνότητα κώφωσης σε ηλικία 6-12 μηνών ζωής¹⁵.

ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΑΝΕΜΕΥΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΝ ΠΑΡΒΟΪΟ

Αντίθετα με τη συγγενή λοίμωξη από CMV και τη συγγενή ερυθρά, η συγγενής ανεμευλογιά, καθώς και η συγγενής λοίμωξη από Παρβοϊό έχουν συνήθως χαρακτηριστική κλινική εικόνα. Στην εμβρυοπάθεια της συγγενούς ανεμευλογιάς συχνά παρατηρούνται δερματικές ουλές με κατανομή δερμοτομίου και υποπλασία ή ατροφία άκρων (80% των πασχόντων, εικόνα 4), βλάβες του ΚΝΣ στις οποίες περιλαμβάνονται υδροκέφαλος, ατροφία φλοιού ή/και παρεγκεφαλίδας, μικροκεφαλία και νοητική υστέρηση (35%), καθώς και οφθαλμικές βλάβες, όπως μικροφθalmία, καταρράκτης, χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, ατροφία οπτικού νεύρου και σύνδρομο Horner (18%)¹⁶. Η εμβρυοπάθεια από συγγενή ανεμευλογιά είναι εξαιρετικά σπάνια, διότι είναι πολύ μικρή η συχνότητα της λοίμωξης στις εγκύους, λόγω του υψηλού ποσοστού οροθετικότητας των ενηλίκων και επιπλέον, διότι είναι μικρός ο κίνδυνος προσβολής του εμβρύου σε νόσωση της εγκύου από ανεμευλογιά. Λόγω της σπανιότητας της εμβρυοπάθειας από ανεμευλογιά, δεν συνιστάται διακοπή της κύησης, ακόμη κι αν η έγκυος νοσήσει από ανεμευλογιά πριν την 20^η εβδομάδα κύησης, εκτός εάν υπάρξουν παθολογικά ευρήματα στο εμβρυϊκό υπερηχογράφημα. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε οποιοδήποτε στάδιο της κύησης νοσήσει η έγκυος από ανεμευλογιά, είναι δυνατόν το παιδί της να εμφανίσει αργότερα έρπητα ζωστήρα, ακόμη κι αν δεν είχε κλινικές εκδηλώσεις ανεμευλογιάς στη γέννηση.

Ιδιαίτερο πρόβλημα για το νεογνό υπάρχει αν η έγκυος εμφανίσει ανεμευλογιά 5 ημέρες πριν έως 2 ημέρες μετά τον τοκετό. Στην περίπτωση αυτή, επειδή δεν έχουν προλάβει να δημιουργηθούν στη μητέρα αντισώματα έναντι του ιού της ανεμευλογιάς, τα οποία με παθητική μεταφορά στο έμβρυο θα ήταν δυνατό να ασκήσουν προστατευτική δράση, το νεογνό έχει αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσει ανεμευλογιά, με βαριά κλινική εικόνα και υψηλή θνητότητα (15-35%). Γι αυτό, σε νόσηση της εγκύου από ανεμευλογιά κατά το χρονικό διάστημα των τελευταίων 5 ημερών πριν τον τοκετό έως και 2 ημερών μετά, συνιστάται η χορήγηση στο νεογνό ειδικής για τον ιό υπεράνοσης γ-σφαιρίνης για προφύλαξη (125 IU, IM) και η ενωρίς έναρξη θεραπείας με ασυκλοβίρη σε περίπτωση εμφάνισης του εξανθήματος. Αντίθετα, δεν ενδείκνυται η χορήγηση γ-σφαιρίνης σε νεογνά που η μητέρα τους εμφάνισε έρπητα ζωστήρα¹⁷. Η χορήγηση ειδικής υπεράνοσης γ-σφαιρίνης σε επίνοσες εγκύους που εκτέθηκαν στον ιό προλαμβάνει ή τροποποιεί τη νόσο¹⁷, αν και ο εμβολιασμός για την ανεμευλογιά πριν τη σύλληψη αποτελεί τον καλύτερο τρόπο πρόληψης. Ασφαλώς, για τις γυναίκες που εμφανίζουν ανεμευλογιά κατά την κύηση ενδείκνυται η θεραπεία με ασυκλοβίρη.

Όσον αφορά στη συγγενή λοίμωξη από Παρβοϊό Β19, είναι χαρακτηριστική, αν και σπάνια, η απλασία της ερυθράς σειράς που προκαλεί και η οποία μπορεί να οδηγήσει σε βαριά αναιμία, υποξαιμία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και ύδρωπα. Συγγενείς διαμαρτίες από το ΚΝΣ και τους οφθαλμούς έχουν αναφερθεί σε μεμονωμένες περιπτώσεις. Είναι αξιοσημείωτο ότι έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νεογνών με συγγενή λοίμωξη από Παρβοϊό και ενδομήτριο ύδρωπα, ο οποίος υποχώρησε αυτόματα πριν τον τοκετό¹⁸.

Η διαπίστωση θετικών ειδικών IgM αντισωμάτων για τον Παρβοϊό στο αίμα εμβρύου ή νεογνού θέτει τη διάγνωση συγγενούς λοίμωξης, ωστόσο η ευαισθησία είναι πολύ χαμηλή (<20%)¹⁹. Η ανίχνευση του DNA του ιού στο αμνιακό υγρό, το αίμα ή τους ιστούς αποτελεί πλέον ευαίσθητη μέθοδο για τη διάγνωση της συγγενούς λοίμωξης¹⁸. Η παραμονή θετικών IgG αντισωμάτων για τον Παρβοϊό στο αίμα μέχρι το τέλος του 1^{ου} χρόνου ζωής έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε επιδημιολογικές μελέτες ως διαγνωστικό κριτήριο συγγενούς λοίμωξης¹⁹.

ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ ΤΟΥ ΑΠΛΟΥ ΕΡΠΗΤΑ

Σε αντίθεση με τις προηγούμενες ιογενείς λοιμώξεις

στις οποίες το νεογνό μολύνεται ως επί το πλείστον πριν τον τοκετό, σε λιγότερο από 5% των νεογνών με λοίμωξη από τον ιό του απλού έρπητα η μόλυνση έγινε ενδομητρίως. Στην περίπτωση αυτή η κλινική εικόνα είναι σχεδόν πάντα βαριά και περιλαμβάνει φυσαλίδες ή ουλές στο δέρμα, οφθαλμικές βλάβες (χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, κερατοεπιπεφυκίτιδα, μικροφθαλμία) και βλάβες του ΚΝΣ (μικροκεφαλία, υδρανεγκεφαλία, ενδοκρανιακές αποπιτανώσεις). Οι βλάβες, συνήθως, είναι εμφανείς στη γέννηση¹⁶.

Αντίθετα, το 95% των νεογνών με λοίμωξη από τον ιό του απλού έρπητα είναι υγιή στη γέννηση και μολύνονται ως επί το πλείστον περί τον τοκετό από επαφή με μολυσμένα εκκρίματα ή δερματικές βλάβες της μητέρας τους. Το 1/3 των παιδιών αυτών θα εμφανίσει τη διάχυτη μορφή της νόσου, με προσβολή σχεδόν όλων των οργάνων (ήπαρ, εγκέφαλος, επινεφρίδια, κ.α.) και εικόνα σπυλαιμίας, το 1/3 θα εμφανίσει εγκεφαλίτιδα ως κύρια εκδήλωση της νόσου και το υπόλοιπο 1/3 των παιδιών θα εμφανίσει τη δερματική μορφή της νόσου, με εντόπιση στο δέρμα, τους οφθαλμούς και το βλεννογόνο του στόματος¹⁶. Η δερματική μορφή της νόσου μπορεί εύκολα να εξελιχθεί και από εντοπισμένη να μεταπέσει σε διάχυτη νόσο ή εγκεφαλίτιδα σε μικρό χρονικό διάστημα.

Τα συμπτώματα εκδηλώνονται συνήθως περί τη 10^η ημέρα ζωής στη διάχυτη και δερματική μορφή της νόσου και λίγο αργότερα, στις αρχές της 3^{ης} εβδομάδας ζωής, στη μορφή που χαρακτηρίζεται από εγκεφαλίτιδα. Όμως, είναι δυνατό τα συμπτώματα να εκδηλωθούν πολύ νωρίτερα, ακόμη και κατά τις πρώτες λίγες ημέρες ζωής και αυτό προκύπτει και από τη δική μας εμπειρία²⁰.

Το ιδιαίτερο γνώρισμα της νόσου είναι οι φυσαλίδες που προκαλεί ο ιός στο δέρμα. Όταν υπάρχουν οι φυσαλίδες, η κλινική διάγνωση είναι σχετικά εύκολη. Συχνά, πρωτοεμφανίζονται σε σημεία που ήρθαν σε άμεση επαφή με τον ιό για μεγάλο χρονικό διάστημα (π.χ. στους γλουτούς μετά από ισχιακή προβολή), ή σε σημεία που υπάρχει λύση της συνέχειας του δέρματος (π.χ. στο δέρμα της κεφαλής σε σημεία που έγινε λήψη τριχοειδικού αίματος κατά τον τοκετό). Οι βλάβες, συνήθως, είναι συρρέουσες. Μπορεί να επεκταθούν και να καλύψουν όλο το σώμα του νεογνού. Ο αριθμός των φυσαλίδων μπορεί να είναι ελάχιστος (μόνο 1-2 δερματικά στοιχεία) ή να μην υπάρχουν καθόλου δερματικές βλάβες. Στην περίπτωση αυτή η κλινική διάγνωση είναι δύσκολη. Οι δερματικές βλάβες απουσιάζουν στο 40% των περιπτώσεων διάχυτης νόσου, στο 30% των περιπτώσεων ερπητικής εγκεφαλίτιδας,

ενώ ακόμη και στη δερματική μορφή της νόσου οι βλάβες αφορούν μόνο στα μάτια ή στο βλεννογόνο του στόματος στο 17% των ασθενών¹⁶. Όταν δεν υπάρχουν δερματικές βλάβες, η κλινική εικόνα της διάχυτης νόσου είναι ίδια με αυτή της σηψαιμίας από άλλα αίτια και η κλινική εικόνα της ερπητικής εγκεφαλίτιδας δεν διαφέρει σημαντικά από αυτή της εγκεφαλοπάθειας άλλης αιτιολογίας. Χρειάζεται προσοχή, διότι τόσο στη διάχυτη μορφή της ερπητικής λοίμωξης, όσο και στην ερπητική εγκεφαλίτιδα, μπορεί τα συμπτώματα να είναι άτυπα, αβληχρά στην αρχή, κι αργότερα να εκδηλωθεί η πλήρης νευρολογική εικόνα. Επίσης, εάν τα συμπτώματα της λοίμωξης του ΚΝΣ εκδηλωθούν κατά τις πρώτες ημέρες ζωής, μπορεί να αποδοθούν λανθασμένα σε άλλα αίτια, όπως περιγεννητική υποξία. Η προσβολή του ΚΝΣ μπορεί να είναι υποκλινική και τούτο προκύπτει από το γεγονός ότι 6-30% των βρεφών με κλινικές εκδηλώσεις μόνο από το δέρμα εμφανίζουν νευρολογικές βλάβες αργότερα²¹.

Αναμφισβήτητα, η διάγνωση της ερπητικής λοίμωξης στο νεογνό (συνήθως με καλλιέργεια του ιού ή ανίχνευση του DNA του ιού με PCR σε υγρό φυσαλίδων, αίμα, ENY, κ.α.) πρέπει να τεθεί όσο το δυνατόν νωρίτερα, προκειμένου να χορηγηθεί έγκαιρα θεραπεία (ασυκλοβίρη, 60mg/kg/24ωρο, ενδοφλεβίως). Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 14 ημέρες για τη δερματική μορφή της νόσου και 21 ημέρες σε διάχυτη νόσο και ερπητική εγκεφαλίτιδα³. Χωρίς θεραπεία, η θνητότητα σε νεογνά με διάχυτη νόσο ή εγκεφαλίτιδα από έρπητα είναι πολύ υψηλή (50-80%) και είναι, επίσης, πολύ αυξημένη η συχνότητα των νευρολογικών καταλοίπων¹⁶. Με την έγκαιρη χορήγηση θεραπείας, η πρόγνωση είναι σαφώς καλύτερη. Αν δεν χορηγηθεί θεραπεία, ή μερικές φορές και μετά τη διακοπή της θεραπείας, η δερματική μορφή της νόσου συχνά υποτροπιάζει κατά τους πρώτους 6-12 μήνες και οι υποτροπές συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο νευρολογικών βλαβών²¹. Υποτροπές μπορεί να παρατηρηθούν και στην ερπητική εγκεφαλίτιδα και επιβαρύνουν την πρόγνωση²². Για την πρόληψη των υποτροπών της νόσου σε νεογνά με δερματική μορφή ερπητικής λοίμωξης και σε νεογνά με ερπητική εγκεφαλίτιδα μελετάται η μακροχρόνια χορήγηση ασυκλοβίρης από το στόμα, για 6 μήνες έως 2 χρόνια μετά την ολοκλήρωση της αρχικής ενδοφλέβιας θεραπείας^{21,23}.

Είναι ευνόητο ότι πρέπει να υποπτευθούμε την ερπητική λοίμωξη σε κάθε νεογνό που εμφανίζει δερματικές βλάβες, μόνες ή σε συνδυασμό με οποιαδήποτε κλινική εικόνα, κατά τις 3 πρώτες

εβδομάδες της ζωής του, καθώς και σε νεογνά με κλινική εικόνα σηψαιμίας αν οι καλλιέργειες για κοινά μικρόβια είναι αρνητικές και ιδιαίτερα αν τα συμπτώματα επιδεινώνονται παρά την αντιμικροβιακή θεραπεία. Επίσης, πρέπει να υποπτευθούμε την ερπητική λοίμωξη σε εγκεφαλίτιδα μη σαφούς αιτιολογίας, ιδιαίτερα αν αυτή προβάλλει με επίμονους σπασμούς που δεν ελέγχονται με την αντιεπιληπτική θεραπεία. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή για την αναγνώριση των άτυπων μορφών της νόσου.

Το αρνητικό ιστορικό ή η απουσία εμφανών δερματικών βλαβών στη μητέρα δεν αποκλείουν τη λοίμωξη του νεογνού από έρπητα. Σε λιγότερο από το 1/3 των περιπτώσεων ερπητικής λοίμωξης σε νεογνά, αναφέρονται συμπτώματα από τη μητέρα ή οι βλάβες των γεννητικών της οργάνων είναι εμφανείς κατά τον τοκετό³. Για την πρόληψη της μετάδοσης της λοίμωξης από τη μητέρα στο νεογνό, σε εγκύους που εμφανίζουν ερπητικές βλάβες των γεννητικών τους οργάνων ή πρόδρομα συμπτώματα της λοίμωξης κατά τον τοκετό, ενδείκνυται η καισαρική τομή^{3,16}. Εν τούτοις, αυτή δεν προστατεύει απόλυτα (το 1/3 περίπου των νεογνών με ερπητική λοίμωξη γεννήθηκαν με καισαρική τομή). Δεν συνιστάται καισαρική τομή σε γυναίκες με υποτροπιάζοντα έρπητα γεννητικών οργάνων αν οι βλάβες δεν είναι εμφανείς κατά τον τοκετό και δεν υπάρχουν πρόδρομα συμπτώματα^{3,16}. Η χορήγηση ασυκλοβίρης σε έγκυες γυναίκες αποτελεί πρόσθετο μέτρο πρόληψης της ερπητικής λοίμωξης στα νεογνά και συνιστάται: 1) κατά την οξεία φάση ερπητικής λοίμωξης γεννητικών οργάνων (πρωτοπαθούς ή σοβαρών υποτροπών) και 2) μετά την 36^η εβδομάδα κύησης και μέχρι τον τοκετό σε εγκύους με υποτροπιάζοντα έρπητα γεννητικών οργάνων, ακόμη κι αν δεν εμφανίζουν ενεργές βλάβες κατά τη συγκεκριμένη περίοδο¹⁶.

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ ΕΝΤΕΡΟΪΟΥΣ

Τέλος, όσον αφορά στις λοιμώξεις από εντεροϊούς, όπως ήδη αναφέρθηκε, το νεογνό συνήθως μολύνεται είτε περιγεννητικά, κυρίως από τη μητέρα του κατά τον τοκετό ή αργότερα από το περιβάλλον. Η περιγεννητική λοίμωξη έχει ιδιαίτερη σημασία, διότι συχνά προβάλλει με βαριά κλινική εικόνα^{19,24}. Συνήθως εκδηλώνεται κατά την πρώτη εβδομάδα ζωής με πυρετό, εξάνθημα και γαστρεντερικές διαταραχές (έμετοι, διαρροϊκές κενώσεις). Ο πυρετός στο 1/3 των περιπτώσεων έχει διφασική πορεία, με περίοδο απυρεξίας, μεταξύ των δύο φάσεων, διάρκειας μιας ή περισσότερων ημερών. Το εξάνθημα εμφανίζεται στο 40% περίπου των περιπτώσεων, συνήθως περι-

την 3^η-5^η ημέρα της νόσου και είναι κηλιδώδες ή κηλιδοβλατιδώδες. Οι γαστρεντερικές διαταραχές συνήθως συνοδεύουν τις άλλες εκδηλώσεις της νόσου και σπάνια αποτελούν μοναδική εκδήλωση. Στο 50% των περιπτώσεων προσβάλλεται το ΚΝΣ με εικόνα μηνιγγίτιδας, ενώ σημαντικό ποσοστό παιδιών (20%) εμφανίζει βαρύτατη κλινική εικόνα ανάλογη της σηψαιμίας με θερμορρυθμιστική αστάθεια, shock, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και υψηλή θνητότητα. Ιδιαίτερα σε λοίμωξη από ιού ECHO, μπορεί να προκληθεί ηπατίτιδα, η οποία να οδηγήσει σε οξεία ηπατική νέκρωση. Αντίθετα με τα μεγάλα παιδιά, στα οποία οι εντεροϊοί και ιδιαίτερα οι ιοί Coxsackie προκαλούν περικαρδίτιδα, στα νεογνά οι ιοί αυτοί συνήθως προσβάλλουν το μυοκάρδιο.

Επειδή τα συμπτώματα δεν είναι ειδικά, η κλινική διάγνωση είναι δύσκολη. Θα υποπτευθούμε τη λοίμωξη από εντεροϊό σε νεογνά με κλινική εικόνα λοίμωξης, αν η μητέρα τους είχε ανάλογες εκδηλώσεις 10 ημέρες πριν έως 5 ημέρες μετά τον τοκετό και ιδιαίτερα αν είναι καλοκαίρι ή φθινόπωρο, εποχές κατά τις οποίες οι εντεροϊώσεις είναι σε έξαρση. Η ανίχνευση του RNA του ιού με PCR αποτελεί μέθοδο εκλογής για επιβεβαίωση της διάγνωσης⁹. Αντίθετα, η ανίχνευση αντιγόνου του ιού, καθώς και ο προσδιορισμός ειδικών αντισωμάτων στον ορό είναι περιορισμένης χρησιμότητας στη διάγνωση, λόγω του μεγάλου αριθμού των οροτύπων των εντεροϊών^{24,25}. Σε νεογνά με σοβαρή και απειλητική για τη ζωή λοίμωξη από εντεροϊό, η ενδοφλέβια χορήγηση γ-σφαιρίνης, ιδιαίτερα αυτής που περιέχει υψηλό τίτλο αντισωμάτων για τους εντεροϊούς, καθώς και η θεραπεία με ειδικό αντιϊικό φάρμακο (Pleconaril, 5 mg/Kg/8ωρο, POs) μπορεί να βοηθήσουν στην αντιμετώπιση της νόσου^{25,26}.

Συμπερασματικά, οι συνέπειες των ιογενών συγγενών και περιγεννητικών λοιμώξεων που περιγράφηκαν μπορεί να είναι πολύ σοβαρές. Η αναγνώριση των πασχόντων νεογνών και η έγκαιρη θεραπεία τους -όταν αυτή υπάρχει- ασφαλώς έχουν μεγάλη σημασία. Ωστόσο, η πρόληψη των λοιμώξεων αυτών στην έγκυο και το νεογνό αποτελεί ιδανικό, αλλά και εφικτό στόχο.

Viral congenital and perinatal infections

T. Siahnidou

(Ann Clin Paediatr 2007, 54(3):253-261)

Viruses are the most often cause of infection at pregnancy with possible severe consequences for the fetus and neonate. The prominent features of congenital infections from rubella, cytomegalovirus (CMV) and

Parvovirus B19, as well as those from herpesvirus and enteroviruses are reviewed. The need for timely diagnosis, proper management and, especially, prevention of these infections is emphasized.

Key words: congenital infections, perinatal infections, pregnancy, neonate.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Αναγνωστάκης Δ.* Αντίδραση της εγκύου, του εμβρύου και του νεογνού στη λοίμωξη. Στο: Αναγνωστάκης Δ. Λοιμώξεις της εγκύου, του εμβρύου και του νεογνού. Αθήνα. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 1996; σελ. 5-14.
2. *Revello MG, Gerna G.* Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant. Clin Microbiol Rev 2002; 15:680-715.
3. *American Academy of Pediatrics.* Herpes simplex. In: Pickering LK, editor. Red book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th edition. Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics 2003; p.344-353.
4. *Boppa SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass R.* Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. Pediatrics 1999; 104:55-60.
5. *Boppa SB, Rivera LB, Fowel KB, Mach M, Brit WJ.* Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. N Engl J Med 2001; 344:1366-1371.
6. *Stagno S.* Cytomegalovirus. In: Remington JS, Klein JO eds. Infectious Diseases of the fetus and newborn infant. 4th ed. Philadelphia. WB Saunders Company 1995; p. 312-353.
7. *Barbi M, Binda S, Caroppo S, Ambrosetti U, Corbetta C, Sergi P.* A wider role for congenital cytomegalovirus infection in sensorineural hearing loss. Pediatr Infect Dis J 2003; 22:39-42.
8. *Stamos JK, Rowley AH.* Timely diagnosis of congenital infections. Pediatr Clin North Am 1994; 41:1017-1033.
9. *Best JM.* Laboratory diagnosis of intrauterine and perinatal virus infections. Clin Diagn Virol 1996; 5:1210-129.
10. *American Academy of Pediatrics.* Cytomegalovirus infection. In: Pickering LK, editor. Red book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th edition. Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics 2003; p. 259-262.

11. Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, Papa I, Gabrielli L, Guerra B, et al. Neonatal Cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics* 2006; 117:e76-e83.
12. Arvin AM, Fast P, Myers M, Plotkin S, Rabinovich R. Vaccine development to prevent cytomegalovirus disease: Report from the national vaccine advisory committee. *Clin Infect Dis* 2004; 39:233-239.
13. Nigro G, Adler S, La Torre R, Best AM. For the Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive Immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005; 353:1350-1362.
14. Schleiss MR. Antiviral therapy of congenital cytomegalovirus infection. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16:50-59.
15. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez P, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: A randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003; 143:16-25.
16. Enright AM, Prober CG. Herpesviridae infections in newborns: Varicella zoster virus, herpes simplex virus, and cytomegalovirus. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51:889-908.
17. American Academy of Pediatrics. Varicella-Zoster infections. In: Pickering LK, editor. Red book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th edition. Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics 2003; p. 672-686.
18. Torok TJ. Human Parvovirus B19. In: Remington JS, Klein JO eds. Infectious Diseases of the fetus and newborn infant. 4th ed. Philadelphia. WB Saunders Company 1995; p. 668-702.
19. Keyserling HL. Other viral agents of perinatal importance. Varicella, Parvovirus, Respiratory Syncytial Virus, and Enterovirus. *Clin Perinatol* 1997; 24:193-211.
20. Καραμπέτσος Ζ, Σιαχανίδου Τ, Μάνδουλα Ε, Αναγνωστάκης Δ. Κλινικό φάσμα της νεογνικής ερπητικής εγκεφαλίτιδας. 38^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Κως, 2000.
21. Gutierrez K, Arvin AM. Long-term antiviral suppression after treatment for neonatal herpes infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:371-372.
22. Mandyla H, Anagnostakis D, Koutsovitis P, Sihanidou T, Youroukos S. Late recurrence of herpes simplex meningoencephalitis in two infants. *Eur J Pediatr* 2001; 160:732-735.
23. Frenkel LM. Challenges in the diagnosis and management of neonatal herpes simplex virus encephalitis. *Pediatrics* 2005; 115:795-797.
24. Cherry JD. Enteroviruses. In: Remington JS, Klein JO eds. Infectious Diseases of the fetus and newborn infant. 4th ed. Philadelphia. WB Saunders Company 1995; p. 404-446.
25. American Academy of Pediatrics. Enterovirus (Non-poliovirus) Infections. In: Pickering LK, editor. Red book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th edition. Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics 2003; p. 269-270.
26. Abzug MJ. Presentation, diagnosis, and management of enterovirus infections in neonates. *Paediatr Drugs* 2004; 6:1-10.