

Infecția cu virusul varicelo-zosterian în sarcină

Geta Vancea^{1,2}, Petre I. Calistru^{1,2}, Emanoil Ceaușu^{1,2}

¹Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București, România

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

REZUMAT

Infecția cu virusul varicelo-zosterian (VVZ) este o cauză importantă de morbiditate, cu răspândire la nivel global, ce determină două forme clinice distincte de boală: varicela și herpesul zoster. Infecția primară cu VVZ în timpul sarcinii poate avea consecințe importante atât asupra sănătății materne, cât și fetale. Datele epidemiologice arată că vaccinarea a redus semnificativ numărul infecțiilor cu VVZ atât la mame cât și la nou-născuți. Strategiile de vaccinare diferă în funcție de individul la risc (mamă, nou-născut, copil), de momentul cu riscul cel mai mare de infectare (primul trimestru de sarcină, ultimul trimestru de sarcină sau postnatal) și de durata imunității protectoare după vaccinare.

Cea mai frecventă complicație a varicelui la mamă în timpul sarcinii este pneumonia variceloasă, care se manifestă cu tuse, dispnee, febră și tahipnee. Efectele infecției VVZ asupra fătului pot fi: sindromul de varicelă congenitală, prematuritate sau avort spontan, varicela neonatală. Varicela congenitală a fost descrisă pentru prima dată în 1947. Ratele de avort spontan, nașterile premature și decesul intrauterin nu sunt mai mari la mamele cu varicelă în sarcină comparativ cu cele fără varicelă. Infecția neonatală rezultă din transmisia VVZ de la mamă la făt în perioada perinatală.

Cuvinte cheie: varicelă, herpes zoster, sarcină, congenital, profilaxie

INTRODUCERE

Infecția cu virusul varicelo-zosterian (VVZ) determină două forme clinice distincte de boală: varicela și herpesul zoster. Varicela, infecția primară cu VVZ, are ca rezultat o erupție veziculoasă generalizată, iar recurența infecției, herpesul zoster, determină o afecțiune localizată.

Varicela este responsabilă de 4,2 milioane de spitalizări și 4.200 de decese anual, în întreaga lume, fiind o boală extrem de contagioasă care poate fi prevenită prin vaccinare (1). În țările în care a fost introdusă vaccinarea, incidența cazurilor, a spitalizărilor și a deceselor a scăzut substanțial (2,3).

În timpul sarcinii, infecția poate fi transmisă fătului și, în funcție de momentul producerii infecției, poate determina varicelă congenitală, varicelă neonatală sau herpes zoster în prima copilărie. Dacă varicela apare în săptămâna 8-20 de sarcină, există

riscul apariției la făt a sindromului de varicelă congenitală. Dacă mama dobândește varicela imediat înainte sau după naștere, copilul este expus riscului de varicelă neonatală.

Varicela maternă în timpul sarcinii este, de asemenea, asociată cu dezvoltarea herpesului zoster în copilărie (4).

Infecția primară cu VVZ în timpul sarcinii poate avea consecințe semnificative atât asupra sănătății materne, cât și fetale. Herpesul zoster la gravidă nu este asociat cu un risc semnificativ de malformații congenitale.

Femeile gravide, feteșii nenăscuți și nou-născuții reprezintă trei populații cu risc crescut care pot fi protejați împotriva infecției cu VVZ prin vaccinare, existând protocoale specifice privind imunizarea maternă (5). Strategiile de vaccinare diferă în funcție de individul la risc (mamă, nou-născut, copil),

Corresponding author:

Asist. Univ. Dr. Geta Vancea

E-mail: geta.vancea@gmail.com

Article History:

Received: 3 September 2018

Accepted: 17 December 2018

de momentul cu cel mai mare risc de infectare (primul trimestru de sarcină, ultimul trimestru de sarcină sau postnatal) și de durata imunității protectoare după vaccinare (5).

Deși frecvența cazurilor de varicelă la adulții cu vârstă peste 20 de ani este sub 2%, un sfert din totalul deceselor determinate de infecția cu VVZ se înregistrează la această grupă de vârstă (6). Femeile gravide care aparțin acestei grupe de vârstă sunt astfel expuse și ele unui risc substanțial de morbiditate și mortalitate.

ETIOLOGIE

Virusul varicelo-zosterian este un virus ADN ce aparține ordinului Herpesvirales, familia Herpesviridae, subfamilia Alphaherpesvirinae, genul Varicellovirus (7). Este un virus exclusiv uman, cu un diametru de aproximativ 175 nm (8,9).

Cu un genom linear de ADN dublu catenar de aproximativ 125.000 de perechi de baze și 71 de gene ORFs, este cel mai mic dintre virusurile herpetice umane, fiind primul care a fost complet secvențiat (10). Prezintă aproximativ 40 de gene similare altor virusuri herpetice umane (11).

Genomul viral este localizat într-o capsidă ico-saedrică (162 capsomere), care este înconjurată de un strat proteic și încapsulată într-o envelopă de poliamine, lipide și glicoproteine. Glicoproteinele din envelopă facilitează pătrunderea virusului în celule (12). Există un singur serotip de VVZ cu cel puțin 9 clade, care variază în funcție de aria geografică. Cele mai multe virusuri din emisfera vestică aparțin cladelor 1 și 3; clada 2 este întâlnită frecvent în Asia (13).

EPIDEMIOLOGIE

Varicela este prezentă în întreaga lume. Are un model sezonier distinct în zonele temperate, unde cea mai mare incidență este în timpul iernii și primăvara (14). Înainte de introducerea vaccinării, incidența anuală a varicelui în multe țări europene a fost corespunzătoare cohortei de nou-născuți (15).

Epidemiologia este diferită în țările tropicale, unde nu există o sezonabilitate evidentă. Infecția este mai rar dobândită în copilărie comparativ cu țările temperate, astfel, doar 25-85% dintre subiecți prezintă infecția primară înainte de vârsta de 15 ani (14). Diferite ipoteze au încercat să explice această

diferență: inactivarea virală datorată temperaturilor ambientale ridicate, rasa, interferența altor virusuri și lipsa de expunere datorită condițiilor de trai din zonele tropicale, unde VVZ nu circulă foarte mult. (14)

Epidemiologia infecției s-a schimbat în țările industrializate din cauza creșterii imigrației și/sau creșterii gradului de acoperire prin vaccinare; incidența infecției a scăzut cu 57-95% la toate grupele de vârstă acolo unde vaccinarea este larg răspândită (14,15).

Incidența medie a varicelui în timpul sarcinii este estimată la 0,7-3 cazuri la 1.000 sarcini (16,17).

Datele epidemiologice arată că vaccinarea a redus numărul infecțiilor cu VVZ atât la mame, cât și la făt. Astfel, în Australia, între 2006 și 2009, incidența varicelui congenitale a ajuns la 0,19 la 100.000 de nou-născuți vii/an, iar incidența infecțiilor neonatale a fost de doar 2 la 100.000 de nou-născuți vii (18). S-a înregistrat o scădere cu 85% a cazurilor de varicelă la nou-născuți în perioada postvaccinală, comparativ cu cea prevaccinală.

Sursa de infecție

Omul este singurul rezervor cunoscut de VVZ, sursa de infecție fiind reprezentată de bolnavul cu varicelă sau herpes zoster. Nu există purtători sănătoși de VVZ.

Calea de transmitere

Calea de transmitere a varicelui este directă, de la persoană la persoană, prin secreții respiratorii infectate ce provin din mucoasa nazofaringiană (aerosoli, picături Flugge) și pătrund prin mucoasa conjunctivală, nazală și orală. Transmiterea se realizează și prin contactul direct cu conținutul cu virus al veziculelor cutanate sau cu obiecte proaspăt contaminate cu acest lichid vezicular. Persoanele susceptibile pot dobândi infecția și de la pacienții cu zoster, dar ratele de transmisie sunt considerabil mai scăzute și necesită contact direct cu leziunile cutanate.

Transmiterea verticală, de la mamă la copil, este rară. Aceasta se poate realiza în uter, perinatal sau postnatal. Infecția intrauterină sau perinatală a fătului este facilitată prin transport transplacentar, în timp ce varicela postnatală este transmisă prin picături respiratorii sau contact direct cu un pacient cu varicelă (19).

Transmiterea virusului varicelo-zoster la făt în timpul episodului de herpes zoster este rară (4,20). Ratele scăzute de transmitere pot fi asociate cu prezența anticorpilor VVZ materni și cu nivelurile mai scăzute de viremie care însoțesc reactivarea infecției cu VVZ.

Receptivitatea este totală la persoanele seronegative pentru VVZ. Varicela este extrem de transmisibilă, cu rate secundare de atac la persoanele susceptibile de 90% în epoca prevaccinării (6).

Contagiozitatea

Pacienții sunt infecțioși începând cu 1-2 zile înainte de apariția erupției de varicelă până când leziunile sunt în cruste.

PATOGENIE

După transmiterea la o gazdă susceptibilă, VVZ proliferază în orofaringe, infectează celulele T și produce o primă viremie; celulele T transportă virusul în piele și în alte organe. Infecția este inițial controlată de imunitatea înăscută, care întârzie multiplicarea virală la nivel epidermic și astfel permite imunității adaptative să se dezvolte (21).

Replicarea virusului la nivel epidermic cu surmontarea răspunsurilor antivirale locale duce la apariția leziunilor cutanate caracteristice ale varicelei. Perioada de incubație variază de la 10 la 21 de zile.

Replicarea virală este controlată atât de răspunsul imun înăscut, cât și de cel adaptativ, cu apărarea mediata inițial prin celulele NK și interferoni de tip 1 (11). Celulele T specifice VVZ, care sunt esențiale pentru a opri faza viremică și pentru a permite vindecarea varicelei, devin detectabile la 1-3 zile după apariția erupției cutanate. Aceste celule T specifice VVZ ținesc antigene care includ glicoproteina gE a VVZ, proteina 62 și alte proteine virale (21). Severitatea infecției este corelată invers proporțional cu rapiditatea proliferării celulelor T și cu intensitatea acestui răspuns.

Persoanele cu deficit de celule T, cum sunt pacienții cu afecțiuni maligne hematologice, în tratament chimioterapic sau cu HIV, prezintă de regulă varicela severă (22). Imunitatea celulară T specifică VVZ este inițiată printr-un răspuns al celulelor T helper tip 1 (Th1), care produc citokine caracteristice cum ar fi interleukina 2 (IL-2), IL-12, factorul de necroză tumorală (TNF) TNF- α și IFN- γ .

Anticorpii IgM, IgA și IgG față de proteinele VVZ sunt detectabili în primele 3 zile de la apariția erupției cutanate, dar producția timpurie de anticorpi nu este asociată cu reducerea severității clinice a bolii (21). După vindecarea infecției inițiale, VVZ rămâne latent în neuronii ganglionilor nervilor cranieni, ai rădăcinilor spinale dorsale senzitive, ai ganglionilor enterici și autonomi, unde persistă pe tot parcursul vieții. În timpul latenței, ADN-ul VVZ este circular, nonreplicativ, cu un model foarte restrâns de exprimare a genelor virale (21). Nu se cunoaște mecanismul prin care VVZ este transferat de la limfocitele infectate la neuroni și nici mecanismul prin care neuronii rămân latent infectați (14).

Dovezi recente sugerează că latența atât a virusului VVZ, cât și a virusului herpes simplex de tip 1 este reglată epigenetic (21).

Celulele T cu memorie specifică VVZ, cu un fenotip mixt central și efector, sunt importante pentru menținerea latenței VVZ, imunitatea fiind stimulată periodic prin reactivarea endogenă (subclinică) și reexpunerea exogenă la VVZ (22).

Virusul latent își păstrează capacitatea de a relua replicarea și de a provoca boli clinice recurente. Creșterea reactivării VVZ odată cu vârsta este în mare parte atribuită scăderii celulelor T și mai puțin imunității umorale (21). Este neclar însă dacă acest efect este datorat reducerii cantității sau modificării calității celulelor T circulante.

Ca și în cazul varicelei, răspunsul imunității mediate de celulele T specifice în herpes zoster este invers corelat cu severitatea bolii și cu riscul unor consecințe grave, cum ar fi nevralgia post-zosteriană (22).

Infecția primară cu VVZ determină, în general, imunitate pe toată durata vieții; rapoartele cazurilor de reinfectare sunt rare.

Infecția maternă

Infecția primară la mamă determină replicarea virală în amigdale și ganglionii limfatici regionali și, posibil, și în țesutul ductal al glandelor salivare, cu durată de 4-6 zile, cu o primă viremie ce duce la răspândirea în alte organe interne, unde continuă replicarea. Ulterior, VVZ este din nou eliberat în sânge (viremia secundară) și invadează țesutul cutanat rezultând exantemul în aproximativ 14 până la 21 de zile.

Perioada de incubație la mamă se caracterizează astfel prin două faze ale viremiei, între ziua a 4-a și a 6-a și, respectiv, între a 10-a și a 14-a zi după expunere. A doua viremie pare mai importantă și riscul de trecere transplacentară a virusului este mai mare.

Anticorpii anti-VVZ apar la 10-20 de zile după infecție și sunt transmiși la făt, asigurându-i o imunitate pasivă. VVZ are o afinitate neurotropică importantă, astfel încât efectele sale asupra sistemului nervos pot explica o mare parte a malformațiilor.

Majoritatea cazurilor raportate se referă la o infecție care s-a produs înainte de 20 de săptămâni de gestație; dincolo de acest termen apariția varicelei congenitale este excepțională. După 20 de săptămâni de sarcină, mecanismul este diferit și determină tabloul de varicelă neonatală (16).

Infecția intrauterină

Mecanismul infecției VVZ în uter este incomplet cunoscut. Este acceptat faptul că viremia maternă conduce la infecția placentei și ulterior la infecție fetală. ADN VVZ a fost detectat în mai multe organe fetale, iar examinarea histologică a placentei a evidențiat granuloame și inflamație acută (23). Locurile replicării VVZ la făt nu sunt cunoscute. S-a sugerat că fătul dezvoltă varicelă *in utero* urmata de vindecare, cu infecția ulterioară a ganglionilor rădăcinilor dorsale. Acest fapt are ca rezultat distrugerea celulelor țesutului nervos, cu apariția modificărilor membrelor fătului observate în varicela congenitală.

MANIFESTĂRI CLINICE ÎN INFECȚIA MATERNĂ

Varicela necomplicată

Formele necomplicate de varicelă prezintă rash-ul caracteristic, pruriginos, generalizat, apărut în valuri succesive, cu un prodrom de febră, astenie, mialgii. Leziunile cutanate evoluează caracteristic de la maculă, papulă, veziculă cu conținut clar, apoi tulpure, cu formarea unor cruste care lasă după desprindere, temporar, o zonă hipopigmentată.

Varicela complicată

Complicațiile cele mai frecvente ale varicelei apar mai ales la adult și sunt reprezentate de meningită, encefalită, ataxie cerebeloasă, pneumonie, miocardită, glomerulonefrită, deces.

Cea mai frecventă complicație a varicelei în timpul sarcinii este pneumonia variceloasă, care se manifestă cu tuse, dispnee, febră și tahipnee. Pneumonia se dezvoltă, de regulă, în prima săptămână de erupție cutanată. Evoluția clinică este imprezicibilă, cu progresie rapidă cu hipoxie și insuficiență respiratorie (24). Radiologic, se evidențiază infiltrație difuză, miliară sau nodulară, cu distribuție peribronșică, afectând ambii plămâni. Pneumonia variceloasă complică 10-20% dintre cazurile de varicelă din timpul sarcinii.

Femeile gravide cu pneumonie VVZ trebuie spitalizate pentru monitorizarea și inițierea terapiei antivirale; până la 40% dintre aceste pneumonii necesită ventilație mecanică (25). Riscul pentru pneumonie crește odată cu vârsta gestațională din cauza imunopresiei materne și a unui factor pur mecanic, ascensionarea diafragmei ca urmare a creșterii uterului gravid (25).

Mortalitatea în cazurile severe care necesită ventilație mecanică a scăzut de la 45% la 3-14% în prezent (25).

Mortalitatea în cazurile severe care necesită ventilație mecanică a scăzut de la 45% la 3-14% în prezent (25).

Diagnostic

Diagnosticul varicelei la gravidă este, în mod obișnuit, un diagnostic clinic. Dacă există îndoieli cu privire la diagnosticul clinic, infecția cu VVZ poate fi confirmată rapid prin detectarea ADN-ului viral, prin PCR din produsul obținut prin raclajul pielii de la baza veziculei sau prin detectarea antigenului VVZ prin imunofluorescență. VVZ poate fi cultivat din lichidul vezicular, dar virusul replică lent, astfel încât cultura este mult mai puțin utilizată decât tehnicile de detecție directă.

Testarea serologică nu este necesară pentru diagnosticul varicelei materne.

Efectele infecției VVZ asupra fătului pot fi: sindromul de varicelă congenitală, prematuritate sau avort spontan, varicelă neonatală.

VARICELA CONGENITALĂ

Varicela congenitală a fost descrisă pentru prima dată în 1947. Este asociată cu o rată a mortalității de 30% în primele luni de viață și cu un risc de 15% de a dezvolta herpes zoster între a 2-a și a 41-a lună de viață. Cu toate acestea, în ciuda prognosticului

nefavorabil, există și supraviețuire pe termen lung (25).

Incidența varicelei congenitale în funcție de vârsta de gestație

Varicela în primele două trimestre de sarcină are ca rezultat infecția intrauterină până la 25% dintre cazuri, dar anomaliile congenitale apar doar la 12% dintre feții infectați (25). Varicela maternă survenită în primele 20 de săptămâni de sarcină a fost asociată cu o incidență a varicelei congenitale de 0,91% (26). Au fost raportate rar cazuri de varicelă congenitală după varicela maternă apărută între 20 și 28 săptămâni de gestație, dar nu au fost înregistrate astfel de cazuri după săptămâna 28 de gestație (26).

Deși caracteristicile clinice ale varicelei congenitale sunt multi-sistem, unele țesuturi și organe sunt afectate selectiv (27,28):

- cicatrici cutanate cu pattern dermatomeric
- hipoplazia membrilor
- anomalii neurologice (retard mental, microcefalie, hidrocefalie, convulsii, sindromul Horner)
- anomalii oculare (atrofie optică, cataractă, corioretinită, microftalmie, nistagmus)
- anomalii ale membrilor (hipoplazie, atrofie, pareză)
- anomalii gastro-intestinale (reflux gastroesofagian, atrezie sau stenoză intestinală)
- greutate mică la naștere

Dacă leziunile cutanate apar în aproximativ 70% dintre cazuri, hipoplazia membrilor a fost înregistrată în 46-72% dintre cazuri. Anomaliile neurologice înregistrează o frecvență de până la 62% dintre cazuri, iar tulburările oculare s-au identificat până la 52% dintre cazuri (25). Hipoplazia musculară, întârzierea dezvoltării, anomalii ale tractului gastrointestinal, ale celui genito-urinar și ale sistemului cardiovascular apar în 7-24% dintre cazuri. Hipoplazia osoasă și leziunile cutanate au localizare dermatomerică (17).

Mecanismul de producere a varicelei congenitale

Apariția acestei afecțiuni se datorează, cel mai probabil, reactivării VVZ *in utero*, situație asemănătoare producerii herpesului zoster. Perioada scurtă de latență dintre infecția primară și reactivare

poate fi determinată de imaturitatea imunității fetale mediată celular (31). Dovezile pentru reactivare provin din aspectul dermatomeric al leziunilor cutanate, similar cu herpesul zoster, din modificările segmentare ale dezvoltării sistemului musculo-scheletal și disfuncția sistemelor nervoase somatice și autonome (24).

Diagnosticul varicelei congenitale

Diagnosticul prenatal

După infecția maternă, riscul de varicelă congenitală poate fi estimat prin testarea sângelui fetal sau a lichidului amniotic prin PCR pentru ADN-VVZ, împreună cu ultrasonografia pentru detectarea anomaliilor fetale (27).

Testarea PCR pentru ADN-VVZ se realizează în săptămânile 17-21 de gestație. O evaluare detaliată anatomică ultrasonografică se va realiza nu mai devreme de cinci săptămâni după infectarea maternă, pentru a evidenția instalarea anomaliilor (17).

Rezultatele normale ale ultrasonografiei și ale testelor de laborator sugerează un risc scăzut de varicelă congenitală. O ecografie normală cu ADN-VVZ detectabil sugerează un risc potențial și este indicată o repetare a ultrasonografiei la 22-24 de săptămâni. Dacă ecografia repetată este normală, riscul de varicelă congenitală este scăzut. Dacă ultrasonografia prezintă dovezi ale varicelei congenitale, gravida trebuie înștiințată despre boala probabilă a fătului (17).

Testarea serologică a fătului are o utilitate limitată din cauza sensibilității și specificității scăzute.

Diagnosticul postnatal

Diagnosticul de varicelă congenitală necesită următoarele criterii (25):

- istoric de infecție maternă cu varicelă în primul sau al doilea trimestru de sarcină
- prezența anomaliilor fetale compatibile cu sindromul de varicelă congenitală
- dovada infecției intrauterine cu VVZ

Dovezile infecției intrauterine pot include oricare dintre următoarele situații:

- detectarea ADN-VVZ la nou-născut;
- prezența anticorpilor IgM specifici VVZ în sângele din cordonul ombilical;
- persistența IgG specifici VVZ după vârsta de șapte luni;
- apariția herpesului zoster în primul an de viață.

Diagnosticul varicelei congenitale poate fi confirmat prin prezența varicelei materne în timpul sarcinii, împreună cu leziunile cutanate cu distribuție dermatomerică, cu sau fără prezența semnelor neurologice, a defectelor oculare, a malformațiilor membrelor și a convulsiilor neonatale. Dovezi retrospective ale seroconversiei IgG-VVZ materne în timpul sarcinii pot fi utile.

Aproape 20% dintre sugarii cu infecție intrauterină cu VVZ dezvoltă herpes zoster neonatal sau infantil, care de obicei este necomplicat (25,29).

Detectarea serologică fetală a IgM specifice este utilă în confirmarea infecției intrauterine, dar serologia are o sensibilitate scăzută.

Herpesul zoster matern și varicela congenitală

Particularitatea infecției VVZ de a rămâne latentă în ganglionii spinali senzitivi, coroborată cu inervația uterină ce este asigurată de nervii spinali T10-L4, teoretic ar putea determina infecția intrauterină cu acest virus. Nu au fost raportate însă cazuri de varicelă congenitală după apariția unui herpes în primele două trimestre de sarcină și nu s-au evidențiat date clinice sau serologice ale infecției cu VVZ la sugarii ale căror mame au dezvoltat herpes zoster perinatal. (25)

Nou-născuții cu varicelă congenitală nu au o boală activă, ci doar sechele.

PREMATURITATEA ȘI AVORTUL SPONTAN

Varicela nu este asociată cu avortul spontan din primul trimestru (25). Ratele de avort spontan, nașterile premature și decesul intrauterin nu sunt mai mari la mamele cu varicelă în sarcină comparativ cu cele fără varicelă.

VARICELA NEONATALĂ

Infecția neonatală rezultă din transmisia VVZ de la mamă la făt în perioada perinatală.

Varicela neonatală poate să apară prin transmitere transplacentară, infecție ascendentă sau prin tractul respirator neonatal. Varicela neonatală apărută în primele 10-12 zile de viață este cauzată de transmiterea intrauterină, în timp ce după acest interval este datorată infecției postnatale a nou-născutului.

Atunci când varicela maternă are loc cu 1-4 săptămâni înainte de naștere, până la 50% dintre nou-

născuți vor fi infectați, iar 23% dintre aceștia vor dezvolta varicelă clinic.

Tabloul clinic al varicelei neonatale este variabil, de la forme medii de boală până la infecție diseminată severă. Nou-născuții din mame cu varicelă apărută cu cinci zile înainte și două zile după naștere prezintă cel mai mare risc pentru boală severă și evoluție nefavorabilă. Nou-născutul va prezenta o infecție diseminată cu erupție cutanată hemoragică, afectare pulmonară, hepatică, meningială, cu prognostic sever (16).

Risc crescut de boală severă prezintă și nou-născuții sub 28 de săptămâni de gestație sau cu greutate sub 1.000 g care nu beneficiază de transferul activ de anticorpi IgG materni ce se face în ultimul trimestru de sarcină, iar răspunsul imun mediat celular al copilului nu este suficient pentru a preveni răspândirea hematogenă a VVZ (16).

În perioada anterioară terapiei intensive neonatale, a utilizării imunoglobulinelor și antiviralelor, rata mortalității în varicela neonatală era de 31%, dar a scăzut astăzi până la 7%.

Diagnosticul varicelei neonatale este în esență clinic, pe prezența erupției –generalizată, veziculoasă, polimorfă – la un nou-născut din mamă expusă la infecție cu VVZ sau cu simptome clinice de varicelă în perioada perinatală.

În cazurile incerte, diagnosticul este confirmat prin PCR, test cu specificitate și sensibilitate înaltă ce detectează VVZ din lichidul vezicular, raclajul veziculei, cruste, biopsie tisulară, LCR. Acesta permite și diferențierea între tulpinile sălbatice și cele din vaccin.

Testele serologice sunt utile în diagnostic, dar necesită ser acut și din convalescență.

În infecția neonatală, aceste seruri au un titru IgG VVZ crescut, spre deosebire de nou-născuții neinfecțați, care au titruri scăzute de anticorpi prin transfer pasiv de la mamă. Anticorpii IgM reflectă o infecție recentă, dar pot da reacții încrucișate cu virusul herpes simplex.

MANAGEMENTUL INFECȚIEI MATERNE

Tratamentul varicelei la gravidă

Varicela se tratează cu aciclovir oral (800 mg de cinci ori/zi, 7 zile) pentru toate femeile gravide cu boală necomplicată. Inițierea tratamentului în primele 24 de ore de la debutul bolii este asociată cu o vindecare mai rapidă a leziunilor cutanate și cu scurtarea duratei febrei (30).

Pneumonia variceloasă din timpul sarcinii este o urgență medicală și necesită tratament cu aciclovir intravenos (10 mg/kg la fiecare opt ore). Raportul risc-beneficiu al tratamentului varicelei materne cu aciclovir depășește orice preocupare teoretică privind toxicitatea fetală; niciun model specific de malformații congenitale nu a fost atribuit aciclovirului administrat în sarcină (31). Deși aciclovirul traversează placentă, nu s-a demonstrat că acest agent antiviral scade riscul de sindrom congenital de varicelă (32).

Tratamentul herpesului zoster în timpul sarcinii este similar cu cel al adulților care nu sunt însărcinate (800 mg de 5 ori/zi). Nu există dovezi că gravidele cu herpes zoster au un risc mai mare de complicații și se recomandă tratarea doar a celor cu mai mult de 50 de leziuni cutanate și cu nevrită acută (33).

TRATAMENTUL INFECȚIEI LA NOU-NĂSCUT

Nou-născuții cu varicelă severă, cu pneumonie, encefalită, hepatită sau trombocitopenie sunt tratați cu aciclovir intravenos, 30 mg/kg/zi, divizat în 3 prize, timp de 10 zile (34,35). Aciclovirul nu este teratogen, traversează bariera placentară, dar concentrațiile serice fetale ajung doar la 15-20% din concentrațiile materne. Tratamentul varicelei neonatale a eliminat mortalitatea și a redus semnificativ sechelele. Acest tratament trebuie inițiat cât mai rapid de la debut întrucât replicarea virală se oprește după 72 de ore de la apariția erupției.

Nu se va utiliza aspirină pentru combaterea febrei pentru a evita riscul de producere al sindromului Reye.

Alăptarea

Excreția virusului varicelo-zosterian în laptele matern a fost demonstrată prin detecția ADN VZV la acest nivel (36). Alăptarea este benefică la nou-născuții expuși sau infectați cu varicelă, deoarece anticorpii din laptele matern pot fi protectori. Alăptarea este recomandată indiferent de starea imunologică a mamei (16).

PROFILAXIE

Profilaxia preexpunere

Profilaxia primară a varicelei se realizează prin vaccinare. Vaccinul (vOKA) a fost dezvoltat în

Japonia în 1974 pentru a scădea complicațiile fatale ale varicelei la copiii imunodeprimați (10). Există în prezent 3 formule comerciale de vaccin pentru prevenția varicelei și unul pentru prevenția zosterului.

Vaccinarea cu vaccin viu atenuat (Varilrix, Vari-vax) este indicată femeilor de vârstă fertilă și fără antecedente de varicelă clinic. Schema de vaccinare se bazează pe administrarea a două doze la intervale de 4 până la 8 săptămâni sau între 6 și 10 săptămâni, în funcție de vaccinul utilizat. Se recomandă contracepția în prima lună după vaccinare.

Vaccinarea este contraindicată la gravide din cauza riscului teoretic de transmitere verticală a virusului vaccinal. Vaccinarea este posibilă postpartum, inclusiv în timpul alăptării. S-a demonstrat că virusul vaccinal nu trece în laptele matern (17). Vaccinarea post-expunere administrată în primele 3-5 zile a redus cu 90% incidența varicelei la subiecții expuși.

Profilaxia postexpunere

Prevenirea se adresează unor gazde susceptibile care nu au antecedente de infecție sau dovezi serologice de expunere prealabilă. Evaluarea susceptibilității se realizează anamnestic și prin determinări serologice înainte de imunoprofilaxie.

Imunizarea pasivă a nou-născutului poate modifica evoluția clinică a varicelei neonatale, dar nu previne boala și, deși scăzut, riscul de deces nu este eliminat (38). De aceea, tratamentul cu aciclovir trebuie administrat prompt la o doză de 10 mg/kg la fiecare 8 ore, intravenos, timp de 7 zile în caz de suspiciune de varicelă neonatală.

Pentru a reduce mortalitatea în varicela neonatală, data nașterii poate fi amânată, permițând anticorpilor materni să treacă prin bariera placentară (23). Nu este indicată nicio terapie pentru varicelă neonatală dacă debutul erupției materne este cu mai mult de 7 zile înainte de naștere.

Imunoprofilaxia postexpunere pentru prevenirea varicelei materne se realizează prin imunizare pasivă cu imunoglobuline specifice variceloase intramuscular. Doza recomandată este de 125 u/10 kg corp până la un maxim de 625 u. În absența acestor imunoglobuline specifice, se pot utiliza imunoglobuline intravenoase, în doză de 400 mg/kg corp.

Imunizarea pasivă poate reduce viremia și scade riscul transmiterii de la mamă la copil.

Managementul expunerii nou-născutului la varicelă presupune atât profilaxie postexpunere, cât și **izolare**. Măsurile specifice depind de momentul expunerii, statusul serologic al mamei și vârsta gestațională. Imunoglobulinele specifice varicelo-zosteriene sunt imunoglobuline umane purificate obținute din plasmă cu nivel crescut de anticorpi antivarițelă.

Se recomandă imunoprofilaxia după expunerea la VVZ (varicelă sau herpes zoster) pentru pacienții care prezintă risc crescut de complicații severe și care nu pot primi vaccin VVZ (26,38,39):

- nou-născuții din mamă cu varicelă cu cinci zile înainte și două zile după naștere
- prematuri născuți la peste 28 săptămâni de gestație, care sunt expuși în timpul spitalizării și ale căror mame nu au imunitate
- prematuri născuți sub 28 săptămâni de gestație sau care cântăresc sub 1.000 g la naștere și au fost expuși în timpul spitalizării, indiferent de dovezile de imunitate ale mamei la varicelă

- femeile gravide care nu dispun de imunitate la VVZ

Imunizarea pasivă după expunere la varicelă se poate realiza până la 10 zile.

Doza recomandată este 125 unități, intramuscular, pentru nou-născuții cu greutate peste 2,1 kg și 62,5 unități pentru cei sub 2 kg. Dacă nu sunt disponibile imunoglobuline specifice, se pot administra imunoglobuline intravenoase sau se face profilaxie cu aciclovir.

Izolarea mamei și a copilului depinde de existența bolii active și de momentul expunerii. Astfel, se izolează mama cu varicelă, iar nou-născutul va fi izolat de mamă până când aceasta nu mai este contagioasă. Orice nou-născut care prezintă varicelă în maternitate va fi izolat.

Dacă mama prezintă varicelă cu 21 de zile anterior nașterii, nu va mai fi izolată, dar nou-născutul va fi izolat de alți copii. Mama sero-negativă expusă la varicelă cu 6-21 de zile înaintea nașterii va fi izolată, întrucât poate dezvolta varicelă în timpul spitalizării.