



## INFEKCIJE NOVOROĐENČETA NASTALE INTRAUTERUSNO

*Tatjana Nikolić*

### DEFINICIJA

Infekcije novorođenčeta nastale intrauterusno obuhvataju grupu infekcija čiji je etiološki faktor počeo da deluje još u toku intrauterusnog života, a znaci bolesti su se ispoljili na rođenju ili tokom novorođenačkog perioda.

### ETIOLOGIJA

#### Virusi

- Rubella;
- Citomegalovirus (CMV);
- Herpes simplex (HSV);
- Varicella - Zoster (VZV);
- Hepatitis B;
- Virus humane imunodeficijencije (HIV);
- Enterovirusi (Echo, Coxackie, Polio);
- Parvovirus B 19.

#### Bakterije

- Treponema palidum;
- Mycobacterium tuberculosis;
- Mycoplasma hominis;
- Ureaplasma urealiticum;
- Chlamydia trachomatis;
- Listeria monocytogenes;



### **Paraziti**

- Toxoplasma gondii.

### **Gljivice**

- Candida species.

## **RUBELA**

### **KLINIČKA SLIKA (vidljiva na rođenju )**

- Intrauterusna restrikcija rasta (IUGR) ;
- Anomalije kardiovaskularnog sistema (DAP, stenoza plućne arterije, ASD ili VSD);
- Anomalije oka ( katarakta, mikroftalmija, retinopatija, glaukom);
- Anomalije CNS ( mikrocefalija, intrakranijalne kalcifikacije, senzorna gluvoća);
- Hepatosplenomegalija, hiperbilirubinemija, trombocitopenija, adenopatija, meningoencefalitis, linijska rasvetljenja dugih kostiju u metafizama, miokarditis, hepatitis, intersticijalna pneumonija, hemolizna anemija, leukopenija.

### **KLINIČKA SLIKA (razvijena tokom novorođenačkog perioda)**

- Hronična rubeliformna ospa;
- Adenopatija;
- Intersticijalna pneumonija;
- Hronična dijareja;
- Hipogamaglobulinemija.

### **DIJAGNOZA**

- Virusološka (izolacija virusa iz sekreta ili ekskreta);
- Serološki testovi (ELISA, indirektna imunofluorescencija i dr.);
- PCR (Polymerase Chain Reaction).

### **TERAPIJA**

Simptomaska.



## CITOMEGALOVIRUS (CMV)

### KLINIČKA SLIKA

- Vidljiva na rođenju ili se razvija tokom prvih 24 h;
- 90% slučajeva prolazi asimptomski;
- Hepatosplenomegalija (praćena konjugovanom; hiperbilirubinemijom, porastom transaminaza i alkalne fosfataze u serumu);
- Trombocitopenija sa petehijama ili purpurom;
- Difuzna intersticijalna pneumonija;
- Znaci oboljenja CNS (mikrocefalija, intracerebralne kalcifikacije, meningoencefalitis);
- Horioretinitis;
- Senzorno oštećenje sluha (javlja se i kod asimptomске infekcije);
- Promene na kostima (najčešće distalnog dela femura i proksimalnog dela tibije);
- Multisistemska oboljenja zvano "citomegalijska inkluzionarna bolest".

### DIJAGNOZA

- Virusološka (izolacija virusa prevashodno iz urina) prve 3 nedelje po rođenju;
- Serološki testovi (pozitivan IgM u prvim danima po rođenju);
- PCR.

### TERAPIJA

Ganciklovir.

S obzirom na značajnu mijelotoksičnost i nefrotoksičnost leka, terapija je indikovana samo u najtežim slučajevima.

### MORTALITET

- Mortalitet 20%.



## HERPES SIMPLEKS

### KLINIČKA SLIKA (infekcija započela intrauterusno)

- Mukokutane lezije (vezikule, bule, ožiljci);
- Oboljenje oka (keratokonjunktivitis, horioretinitis, mikroftalmija);
- Znaci oboljenja CNS (mikrocefalija, hidranencefalija, intrakranijalne kalcifikacije);
- Hepatosplenomegalija.

### KLINIČKA SLIKA (infekcija započela tokom porođaja)

- 2% prolazi asimptomski;
- Oboljene lokalizovano na koži, konjunktivama i sluzokoži usne duplje sa patognomoničnim vezikulama i keratokonjunktivitisom (javlja se u 2. nedelji života);
- Infekcija CNS (letargija, intolerancija hrane, iritabilnost);
- Diseminovano oboljenje (klinička slika sepse, lezijama zahvaćena koža, sluzokoža, parenhimatozni organi- javlja se u 1. nedelji).

### DIJAGNOZA

- Detaljan klinički pregled kože, konjunktiva i usne duplje;
- Kultura virusa (prevashodno sa dna vezikula, iz brisa nazofaringsa, konjunktiva i rektuma, iz cerebrospinalne tečnosti);  
Kulture uraditi u uzrastu 24-48 h života i ponavljati na 7-10 dana do uzrasta od 28 dana (kod seropozitivne majke);
- Serološki testovi (nakon 1. nedelje života);
- PCR.

### TERAPIJA

Aciklovir tokom 10-14 dana, a u težim slučajevima (encefalitis) 21 dan. Kod prisutnog keratokonjunktivitisa može se primeniti i triflortamid (1% sol) po 1 kap na 2h (do max. 9 kapi dnevno) uz konsultaciju oftalmologa.



## **MORTALITET**

- 17 % pacijenata lečenih aciklovirom
- 50 % nelečenih.

## **VARIČELA**

### **KLINIČKA SLIKA**

#### **(infekcija majke tokom graviditeta)**

- Karakteristični ožiljci na ekstremitetima uz eventualnu hipoplaziju ekstremiteta;
- Oboljenje CNS ( mikrocefalija, cerebelarna hipoplazija, atrofija);
- Oboljenje oka ( mikroftalmija, atrofija n. optikusa, katarakta, horioretinitis, nistagmus);
- Ređe: skeletne, gastrointestinalne ili urogenitalne anomalije.

### **KLINIČKA SLIKA**

#### **(infekcija majke ispoljena između 5. i 21. dana pre porođaja)**

- Ispoljava se umereno izražena u prvim satima do 4. dana života;
- Retke vezikule;
- Prognoza dobra.

### **KLINIČKA SLIKA**

#### **(infekcija majke ispoljena u periodu od 4 dana pre i 2 dana posle porođaja)**

- Ispoljava se između 5. i 10. dana života;
- Brojne, recidivirajuće vezikule;
- Visceralne lezije;
- Pneumonija.

## **MORTALITET**

- Mortalitet 30%.



## **DIJAGNOZA**

- Virusološka (izolacija virusa prevashodno iz tečnosti vezikula);
- Serološki testovi;
- PCR.

## **TERAPIJA**

Aciklovir 5-7 dana, odnosno do prestanka pojave novih vezikula.  
Ukoliko je tok bolesti komplikovan pneumonijom terapija se produžava na 10-14 dana, a u slučaju meningitisa 21 dan.

## **PREVENCIJA**

Varicella- Zoster imunoglobulin 125 jed.  
Indikovana je u slučajevima gde je klinička slika majke ispoljena 5 dana pre do 2 dana posle porođaja.

## **VIRUS HUMANE IMUNODEFICIJENCIJE (HIV)**

### **KLINIČKA SLIKA**

- Prolazi asimptomski u preko 90% slučajeva;
- Nespecifični znaci:
  - Izražena limfadenopatija;
  - Hepatosplenomegalija;
  - Zastoj rasta;
  - Trombocitopenija;
  - Ekcematozna ospa;
  - Porast broja CD4 i pad CD8 molekula;
  - Batičasti prsti;
  - Intersticijalna pneumonija;
  - Recidivirajuće bakterijske i gljivične infekcije.



## **DIJAGNOZA**

- Virusološka (izolacija virusa iz monocita periferne krvi);
- Serološki testovi ( ELISA, Western Blot);
- PCR.

Metode nemaju dovoljnu senzitivnost u novorođenačkom periodu, pa se analize ponavljaju u uzrastu od 3. do 4. meseca.

Dijagnostički postupak ponoviti u 2. i 6. mesecu života.

## **TERAPIJA - PREVENCIJA**

Zidovudin tokom 6 nedelja.

Indikovana ukoliko je dokazana infekcija majke.

Profilaksa oportunih infekcija nije potrebna u novorođenačkom periodu.

## **ENTEROVIRUSI**

### **KLINIČKA SLIKA**

- Ispoljava se u prvoj nedelji;
- Sepsa;
- Makulopapulozna ospa.

### **DIJAGNOZA**

- Virusološka (izolacija virusa iz nazofaringealnog aspirata);
- Serološki testovi;
- PCR.

### **TERAPIJA**

Simptomaska.



## **PARVOVIRUS B 19**

### **KLINIČKA SLIKA**

- Hidrops (najčešće);
- Anemija;
- Oboljenje srca (miokarditis, subendokardijalna fibroelastoza);
- Hepatitis;
- Oboljenje CNS (encefalopatija, cerebralne kalcifikacije);
- Oboljenje oka (mikroftalmija, displazija korneje i sklere, degenerativne promene sočiva);
- Anomalije lokomotornog sistema.

### **DIJAGNOZA**

- Serološki testovi;
- PCR.

### **TERAPIJA**

Simptomaska.

## **SIFILIS**

### **KLINIČKA SLIKA**

- Kod novorođenčeta rani oblik;
  - Rinitis sa purulentnim sekretom (prvi znak);
  - Hepatosplenomegalija;
  - Osip na koži;
  - Deformiteti kostiju;
  - Otoci zglobova;
  - Anemija, direktna hiperbilirubinemija (2-3. nedelje);
  - Nefrotski sindrom, miokardiopatija, horioretinitis, uveitis.





### **DIJAGNOZA**

- Mikroskopski pregled ili direktna imunofluorescencija uzorka umbilikalnih krvnih sudova, nazalnog sekreta ili kožnih lezija;
- Nontreponemalni serološki testovi (Venereal Disease Research Laboratory- VDRL, Rapid Plasma Reagin- RPR, Wassermann);
- Rtg pregled koštanog sistema.

### **TERAPIJA**

Penicilin G 10-14 dana.

## **TUBERKULOZA**

### **KLINIČKA SLIKA**

- Ispoljava se na rođenju ili u prvim danima život;
- Febrilnost;
- Letargija;
- Hepatomegalija;
- Limfadenopatija;
- Ponekad eritematozne papule na koži.

### **DIJAGNOZA**

- Bakteriološki pregled gastričnog aspirata, urina, krvi ili likvora;
- Rtg pregled pluća;
- Biopsija jetre.

### **TERAPIJA**

Terapija se provodi 6 meseci, a 9 meseci u slučaju:

- Meningitisa;
- Osteomijelitisa;
- Pridružene infekcije HIV.

Prva 2 meseca terapija: Pirazinamid, izoniazid i rifampicin (po nekim autorima i streptomycin).

Nakon 2 meseca terapija: Isoniazid i rifampicin.



## **MYCOPLASMA HOMINIS**

### **KLINIČKA SLIKA**

- Najčešće umereno izražena simptomatologija;
- Sepsa;
- Meningitis;
- Kod nezrele novorođenčadi: IVK/PVK, hidrocefalus.

### **DIJAGNOZA**

Bakteriološki pregled krvi i likvora.

### **TERAPIJA**

Eritromicin.

## **UREAPLASMA UREALYTICUM**

### **KLINIČKA SLIKA**

- Znatno češće obolevaju prevremeno rođena deca (< 1250 g);
- RDS, kongenitalna pneumonija;
- Hronična plućna bolest;
- Sepsa;
- Meningitis;
- Značajan porast broja leukocita i neutrofila u 2-3. danu.

### **DIJAGNOZA**

Bakteriološki pregled endotrahealnog aspirata, krvi ili likvora.

### **TERAPIJA**

Eritromicin.



## CHLAMYDIA TRACHOMATIS

### KLINIČKA SLIKA

- Konjunktivitis ( između 2. i 30. dana);
- Pneumonija ( Rtg: hiperinflacija, difuzne intersticijalne promene, atelektaze);
- Blaga eozinofilija.

### DIJAGNOZA

- Bakteriološka ( bris nazofarinksa);
- Serološki testovi.

### TERAPIJA

Eritromicin 2 nedelje (konjunktivitis) - 3 nedelje (pneumonija).

## LISTERIA MONOCYTOGENES

### KLINIČKA SLIKA

**(rani oblik- 1-5. dana po rođenju):**

- RD, aspiraciona pneumonija;
- Sepsa (hepatosplenomegalija, letargija, cijanoza, makulopapulozna ospa, miokarditis);
- Fulminantni oblik- Granulomatosis infanti septica.

### MORTALITET

- Mortalitet 40 - 60%.

### KLINIČKA SLIKA

**(kasni oblik- 5- 30. dana):**

- Sepsa;
- Meningitis.

### MORTALITET

- Mortalitet 25 %.



## **DIJAGNOZA**

Bakteriološki pregled gastričnog i endotrahealnog aspirata, krvi i likvora.

## **TERAPIJA**

Ampicilin i gentamicin 14 dana.

## **TOKSOPLAZMOZA**

### **KLINIČKA SLIKA**

- IUGR;
- Oboljenja oka ( horioretinitis, mikroftalmija, atrofija n. opticus);
- Oboljenja CNS (hidrocefalus, intracerebralne kalcifikacije, konvulzije);
- Osip na koži;
- Konjugovana hiperbilirubinemija, hepatosplenomegalija;
- Pneumonija;
- Sepsa;
- Izražena eozinofilija.

### **DIJAGNOZA**

- Izolacija parazita iz telesnih tečnosti i tkiva (direktna fluorescencija ili imunohistohemijsko bojenje);
- Serološki testovi (Sabin- Feldmanov- dye test, ELISA i drugi) Pratiti dinamiku titra antitela na 3 nedelje;
- PCR.

### **TERAPIJA**

Primetamin (Daraprim) + sulfadiazin + folna kiselina.

Terapija se sprovodi tokom prve godine.



## **KANDIDIJAZA**

### **KLINIČKA SLIKA**

- Intenzivna ospa na koži u prvih 12 h po rođenju;
- Sistemski oblik (vidljiv na rođenju):
  - Difuzna, makulozna ospa na koži;
  - Znaci respiratornog distresa.

Mortalitet 60- 80% (smrtni ishod najčešće u toku 24-48 h).

### **DIJAGNOZA**

- Bris kože;
- Kultura: krvi, urina, likvora.

### **TERAPIJA**

Amfotericin B.



## **LITERATURA**

1. Capparelli EV, Mirochnick M, Dankner WB, Blanchard S, Mofenson L, McSherry GD, et al. Pharmacokinetics and tolerance of zidovudine in preterm infants. *J Pediatr* 2003; 142(1): 47-52.
2. Gilbert GL. Congenital fetal infections. *Semin Neonatol* 1996; 1: 91-105.
3. Kimberlin DW. Antiviral therapy for cytomegalovirus infections in pediatric patients. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002; 13 (1): 22-30.
4. Kimberlin DW. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes virus infections. *Pediatrics*; 2001; 108: 230-8.
5. Polin RA, Spitzer AR. Fetal and neonatal secrets. Hanley& Belfus, Inc. Philadelphia; 2001.
6. Sever JL, Larsen JW, Grossman JH. Handbook of perinatal infections. Little, Brown and company Boston- Toronto 1989.
7. Yoder MC, Polin RA. The immune sistem. U: Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal- perinatal medicine: diseases of of the fetus and infant, Mosby, St. Luis- Baltimore- Boston; 1997; 685-811.