

# Impact on mother, fetus and newborn in case of varicella in pregnancy

## Impactul asupra mamei, fătului și nou-născutului în cazul varicelei la gravidă

Ioana Veronica GRĂJDEANU<sup>1</sup>, Ana Maria Alexandra STĂNESCU<sup>1</sup>,  
Cristian ȘTEFANI<sup>1</sup>, Gina GHEORGHE<sup>2</sup>, Habil. Camelia Cristina DIACONU<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

<sup>2</sup>Spitalul Clinic de Urgență, București, România

### ABSTRACT

*A wide range of infectious diseases can occur during pregnancy, clinical presentation and course during pregnancy may be altered due to a maternal cell immune disorder. Some infectious diseases can lead to serious consequences for the mother or the fetus, including congenital malformations. It is very important to know in detail the clinical presentation, the course of the disease, the management but also the maternal and fetal risks especially in the case of congenital varicella syndrome, the mother's varicella-zosterian pneumonia and neonatal varicella infection.*

**Keywords:** congenital varicella syndrome, varicella-zoster virus pneumonia, neonatal varicella

### REZUMAT

*O serie largă de boli infecțioase pot să apară în timpul sarcinii, prezentarea clinică și evoluția lor în timpul gestației putând fi modificate din cauza unei dereglări a imunității celulare materne. Unele boli infecțioase pot duce la consecințe grave pentru mamă sau pentru făt, inclusiv malformații congenitale. Este foarte importantă cunoașterea în detaliu a prezentării clinice, a evoluției bolii, a managementului, dar și a riscurilor materne și fetale, în special în cazul sindromului congenital de varicelă, pentru pneumonia cu virusul varicelo-zosterian a mamei și pentru infecția neonatală cu virus varicelo-zosterian.*

**Cuvinte cheie:** sindrom congenital de varicelă, pneumonie cu virus varicelo-zosterian, varicelă neonatală

## INTRODUCERE

Sindromul congenital de varicelă, pneumonia cu virusul varicelo-zosterian a mamei și infecția neonatală cu virus varicelo-zosterian sunt asociate cu morbiditate gravă maternă și fetală și, nu rareori, cu mortalitate. Cu toate acestea, vaccinarea împotriva virusului varicelo-zosterian poate preveni boala; administrarea de imunoglobulină înainte de dezvoltarea erupțiilor

cutanate, cu sau fără medicamente antivirale, poate modifica progresia bolii (1).

Natura extrem de contagioasă a virusului varicelo-zosterian stă la baza epidemiilor care se răspândesc cel mai adesea în școli. Titrurile virale înalte se găsesc în veziculele caracteristice varicellei; astfel, în ciuda riscului asociat mai scăzut, transmiterea virală poate apărea, de asemenea, prin contact direct cu aceste vezicule (2). În climatul temperat, varicela apare cel mai

frecvent la sfârșitul iernii și la începutul primăverii. Înainte de posibilitatea vaccinării, 90% dintre persoanele aflate în zone climatice temperate ar fi avut o infecție primară (3).

La sfârșitul celei de-a doua faze viremice, apar simptome cum ar fi: cefalee, febră și stare generală de rău, apoi urmează pruritul și o erupție cutanată maculopapulară, care devine veziculară, urmând să apară cruste aproximativ cinci zile mai târziu. Pacientul este contagios cu două zile înainte de apariția erupției până la apariția crustei veziculelor. Infecția primară asigură, în general, imunitate pe toată durata vieții (1).

Infecțiile cu varicelă în timpul sarcinii pot determina mai multe scenarii clinice care sunt asociate cu complicații de o severitate variabilă, în funcție de imunitatea maternă față de virus și de momentul infecției, manifestările clinice ale mamei și ale fătului fiind variate (4).

Avortul spontan nu a fost asociat cu varicela în primul trimestru de sarcină, însă transmiterea la făt înainte de săptămâna a 24-a de sarcină a fost detectată serologic la 24% dintre cazuri (5). Restricția de creștere intrauterină apare în aproximativ 23% dintre cazuri, iar greutatea mică la naștere apare în majoritatea cazurilor (6). Există posibilitatea nașterii premature, iar rata crescută de mortalitate și morbiditate a fost asociată cu prezența sindromului congenital de varicelă,

pneumonia cu virusul varicelo-zosterian și varicela neonatală (7).

### Herpes zoster

Herpes zoster este cauzat de reactivarea unei infecții latente a virusului când mama este seropozitivă, de obicei nu există viremie sau infecție transplacentară, exceptând herpesul zoster generalizat. Herpes zoster în timpul sarcinii nu este asociat cu risc pentru mamă sau făt, terapia sistemică cu un analog nucleozidic sau cu o imunoglobulină nefiind necesară (8). Se recomandă tratamentul intravenos cu aciclovir 10-20 mg/kg de 3 ori pe zi în prezența: herpes zoster în dermatita extensivă, herpes zoster oticus, herpes zoster oftalmicus sau herpes zoster hemoragic (9).

### Expunerea unei femei gravide seronegative fără manifestări ale bolii

Multe aspecte trebuie luate în considerare în cazul unei expuneri semnificative la virus. Contactul familial, în aceeași casă, cu o persoană care are varicelă sau herpes zoster, contactul direct (mai mult de 5 minute cu o persoană care are varicelă sau herpes zoster nepansat), contactul în aceeași încăpere (mai mult de 15 minute) cu un pacient care suferă de varicelă sau her-

**TABELUL 1.** Prezentarea posibilelor scenarii ale varicellei la gravidă, făt și nou-născut

Afecțiune	Transmitere	Risc	Tratament
<i>Herpes zoster în sarcină</i>	Fără viremie, nu se transmite transplacentar (excepție – herpes zoster generalizat)	Fără risc matern sau fetal	Tratamentul sistemic doar dacă apare herpes zoster în dermatită extensivă, herpes zoster oticus, herpes zoster oftalmicus, sau herpes zoster hemoragic (în aceste cazuri se recomandă aciclovir intravenos 10-20 mg/kg de 3 ori pe zi)
<i>Expunerea unei femei gravide seronegative fără manifestări ale bolii</i>	Expunere semnificativă la virus	Expunerea la imunoglobulină nu produce risc fetal	În caz de seronegativitate se recomandă vaccinarea în primele 96 de ore de la expunere cu o doză i.v. de 1 ml/kg
<i>Varicela necomplicată la gravidă</i>	Expunere la virus	Pentru a evita anumite riscuri ar trebui efectuată operație cezariană	În cazurile necomplicate – aciclovir oral 800 mg, de 5 ori/zi
<i>Sindromul congenital de varicelă</i>	Expunerea maternă la virus – varicela la gravidă – transmitere transplacentară la făt	Malformații ale mai multor sisteme sau selectiv ale unor țesuturi sau organe	aciclovir intravenos (10-15 mg/kg/zi, de 3 ori pe zi, timp de 7-10 zile)
<i>Maternal Varicela Pneumonia</i>	Expunere la virus	Poate fi necesară ventilația	aciclovir intravenos (10-15 mg/kg/zi, de 3 ori pe zi, timp de 7-10 zile)
<i>Varicela neonatală</i>	Transplacentar, ascendent sau prin tractul respirator neonatal	exantem generalizat, cu vezicule predominant hemoragice, cu posibilitatea apariției unei boli multisistemice	aciclovir intravenos 10-20 mg/kg, de 3 ori pe zi, timp de 7-14 zile

pes zoster, reprezintă expunere semnificativă (10).

În cazul în care gravida nu dezvoltă exantem în urma contactului, ar trebui efectuat testul ELISA; dacă acesta este negativ (titrul imunoglobulinei G <1:64), se presupune că gravida este susceptibilă la infecție (11). Imunizarea (în Europa o doză i.v. de 1 ml/kg) trebuie făcută oricând pe timpul sarcinii, în primele 96 de ore de la expunere în cazul seronegativității (12). Expunerea la imunoglobulină nu este cunoscută a produce risc fetal (12). În acest caz tratamentul cu aciclovir nu este indicat, iar administrarea de imunoglobulină nu poate preveni sindromul congenital de varicelă (13).

## VARICELA LA GRAVIDĂ

Varicela se poate dezvolta la o gravidă seronegativă din cauza lipsei de anticorpi neutralizanți, având de obicei o formă mai gravă decât în restul populației, în special în al treilea trimestru de sarcină. Seroconversia apare în decurs de 3-4 zile de la debutul exantemului. Viața poate fi pusă în pericol, cu o rată a mortalității de 10% (14). În cazul exantemului necomplicat, se va trata cu aciclovir oral 800 mg, de 5 ori/zi. Se pare că aciclovir și valaciclovir nu produc malformații genetice (15). Din cauza riscurilor la care se expun mama și fătul, ar trebui luată în calcul operația cezariană.

Incidența varicelei este mai mică de 1-3/1.000 de sarcini, cu o rată de infectare transplacentară de 25%, din care 1-2% vor manifesta clinic sindromul congenital de varicelă (16). Monitorizarea maternă și fetală este crucială, avortul fiind recomandat doar în cazul apariției anomaliilor semnificative, iar riscul de avort spontan este de 8% (9,17,18).

### Sindromul congenital de varicelă

În ceea ce privește sindromul congenital de varicelă, au fost relatate în jur de 130 de cazuri din 1947 și până în prezent, cu o rată a mortalității de 30% în primele luni de viață, însă cu un prognostic bun pentru supraviețuitori (19). Infecția primară în primele două trimestre de sarcină are o incidență a infecției intrauterine de 25%, iar anomaliile congenitale apar la 12% din cazuri (5). Varicela maternă în primele 20 de săptămâni de sarcină a fost asociată cu o incidență a sindromului congenital de varicelă de 0,91% (13 cazuri de sindrom congenital de varicelă la 1.423 nașteri vii) (20).

Sindromul congenital de varicelă poate include malformații ale mai multor sisteme sau selectiv ale unor țesuturi sau organe (21). Pot să apară: hipoplazia membrilor (46-72% dintre cazuri), leziuni cutanate (70% dintre cazuri), anomalii neurologice (48-62% dintre cazuri), tulburări oculare (44-52% dintre cazuri), hipoplazia musculară, întârzierea dezvoltării, anomalii ale tractului gastro-intestinal, ale tractului genito-urinar și ale sistemului cardiovascular (10,22,23).

Diagnosticul prenatal se bazează pe identificarea unor semne ale comorbidității în urma unei examinări ultrasonografice detaliate (deformările membrilor, microcefalie, hidrocefalie, calcificarea țesuturilor moi și întârzierea creșterii intrauterine) (24).

Deși rata mortalității în primele luni este de 30%, prognosticul pe termen lung este favorabil. Nou-născuții cu sindrom congenital de varicelă trebuie tratați cu aciclovir intravenos pentru a preveni progresia (9).

### Pneumonia cu virusul varicelo-zosterian a mamei

Incidența varicelei în timpul sarcinii a fost aproximată la 0,7-3/1.000 de sarcini (25). 10-20% dintre cazurile de varicelă în timpul sarcinii se complică având o rată de morbiditate/mortalitate mai mare decât în mod normal (26). Femeile gravide cu pneumonie trebuie spitalizate pentru monitorizarea și inițierea terapiei antivirale, deoarece până la 40% dintre ele ar putea avea nevoie de ventilație mecanică (27). Mortalitatea în cazurile severe este în prezent estimată la 3-14% (28,29). Riscul pentru pneumonie crește odată cu creșterea vârstei gestaționale.

### Herpes zoster la copil

Poate să apară în primul an de viață dacă mama dezvoltă o infecție primară în al doilea sau al treilea trimestru de sarcină (30). 20% dintre descendenți dezvoltă herpes zoster neonatal sau infantil (16). Evoluția bolii este, de obicei, necomplicată, autolimitată, fără durere sau cu durere redusă, afectarea cutanată se remite în 10-14 zile, de obicei fără cicatrici. Analogii nucleozidici sunt utilizați în caz de imunosupresie, diseminare sau implicarea feței sau a ochilor.

## VARICELA NEONATALĂ

Riscul de dezvoltare a varicelei neonatale este mai mare dacă mama dezvoltă varicelă între 5 și 7 zile prepartum și 2 și 7 zile postpartum,

având o rată a mortalității de 7% (4,16,31). Infecția nou-născutului se poate face prin trei căi de transmitere: transplacentar (secundar viemiei materne), ascendent (prin canalul de naștere) și prin tractul respirator neonatal (16). Perioada de incubație a virusului transmis intrauterin de la începutul erupției materne la începutul erupției cutanate neonatale variază, varicela neonatală în primele 10-12 zile de viață fiind cauzată de transmiterea intrauterină, în timp ce după acest timp este cauzată de infecția postnatală. Sistemul imunitar al nou-născutului este imatur și nu a produs încă anticorpi, iar cantitatea de anticorpi materni transferată prin placentă este insuficientă din cauza timpului scurt între infecția maternă și naștere (4). Atunci când varicela maternă apare cu 1-4 săptămâni înainte de naștere, până la 50% dintre nou-născuți vor fi infectați, iar evoluția bolii poate fi severă (31).

Nou născutul va dezvolta un exantem generalizat, cu vezicule predominant hemoragice, putând să apară ca o boală multisistemică gravă, incluzând pneumonie, meningoencefalită, cerebelită, mielită, hepatită, orhită, pancreatită, miocardită, nevrită nervului optic și vasculită Henoch-Schönlein. Rata mortalității fără terapie este de 20-30%, administrarea unei terapii adecvate reducând rata mortalității la 10%, iar nașterea prematură <28 săptămâni de gestație

sau greutatea mică la naștere < 1.000 g influențează severitatea varicelei (32). Copiii cu antecedente de varicelă neonatală au un risc crescut de a dezvolta herpes zoster înainte de vârsta de 10 ani. Nou-născutul trebuie izolat de mamă în cazul în care are varicelă perinatală, iar copilul trebuie observat într-un cadru clinic timp de 2 săptămâni postpartum. Terapia imediată intravenoasă cu aciclovir în doză de 10-20 mg/kg, de 3 ori pe zi, timp de cel puțin 7-14 zile, este esențială.

## CONCLUZII

Deși varicela este o boală comună în copilărie, se poate dezvolta și la adult. Mai mult, atunci când apare la femeia gravidă, este asociată cu un impact puternic negativ asupra mamei, fătului dar și al nou-născutului. Complicațiile – ca sindromul congenital de varicelă, pneumonie cu virusul varicelo-zosterian, varicela neonatală – pot duce la mortalitate și morbiditate severe. Strategiile de prevenție ar trebui să includă și planuri de gestionare a incidenței expunerii.

### Mențiune

Toți autorii au contribuit în mod egal la elaborarea acestei lucrări.

## BIBLIOGRAFIE

- Lamont RF, Sobel JD, Carrington D et al. Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. *BJOG*. 2011;118(10):1155-62.
- Czumbel I, Quinten C, Lopalco P, Semenza JC. ECDC expert panel working group. Management and control of communicable diseases in schools and other child care settings: systematic review on the incubation period and period of infectiousness. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):199.
- Prevention of varicella. Update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR Recomm Rep*. 1999;48(RR-6):1-5.
- Smith CK, Arvin AM. Varicella in the fetus and newborn. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:209-217.
- Sauerbrei A, Wutzler P. Varicella-Zoster Virus Infections During Pregnancy: Epidemiology, Clinical Symptoms, Diagnosis, Prevention and Therapy. *Current Pediatric Reviews*. 2005;1:205-215.
- Sauerbrei A, Wutzler P. Das fetale Varizellen-syndrom. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2003;151:209-213.
- Pastuszak AL, Levy M, Schick B, Zuber C, Feldkamp M, Gladstone J et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med*. 1994;330(13):901-905.
- Miller E, Cradock-Watson JE, Ridehalgh MK. Outcome in newborn babies given anti-varicella-zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella-zoster virus. *Lancet* 1989; 2:371-373.
- Marculescu R, Richter L, Rappersberger K. Infections with herpes simplex and varicella-zoster viruses during pregnancy. *Hautarzt* 2006; 57:207-212.
- Daley AJ, Thorpe S, Garland SM. Varicella and the pregnant woman: prevention and management. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48:26-33.
- Nardone A, de Ory F, Carton M et al. The comparative sero-epidemiology of varicella zoster virus in 11 countries in the European region. *Vaccine* 2007;25 :7866-7872
- Briggs G, Freeman R, Yaffe S. *Drugs in Pregnancy and Lactation* (9th ed.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (2011)
- Enders G, Miller E, Cradock-Watson J et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994;343:1548-1551.
- Chiner E, Ballester I, Bettloch I et al. Varicella-zoster virus pneumonia in an adult population: has mortality decreased? *Scand J Infect Dis* 2010; 42:215-221.
- Pasternak B, Hviid A. Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. *JAMA* 2010;304:859-866
- Sauerbrei A, Wutzler P. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 2: Varicella-zoster virus infections. *Med Microbiol Immunol* 2007;196:95-102.
- Codreanu IF, Comănci VD, Stan IV et al. Rolul ecografiei în diagnosticul și urmărirea tratamentului hemangiomei infantile parotidiene – prezentare de caz. *Practica Medicală* 2018; 13,3(59):211-215.
- Stănescu AMA, Grăjdeanu IV, Codreanu IF et al. Pregnancy associated with psoriasis – adverse outcomes and treatment.

- Romanian Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 2018;11(2):64-67.
19. Schulze A, Dietzsch HJ. The natural history of varicella embryopathy: a 25-year follow-up. *J Pediatr.* 2000;137(6):871–874.
  20. Tan MP, Koren G. Chickenpox in pregnancy: revisited. *Reprod Toxicol.* 2006;21(4):410–420.
  21. Birthistle K, Carrington D. Fetal varicella syndrome – a reappraisal of the literature. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. *J Infect.* 1998;36 (Suppl 1):25–29
  22. Andreou A, Basiakos H, Hatzikoumi I, Lazarides A. Fetal varicella syndrome with manifestations limited to the eye 1. *Am J Perinatol.* 1995;12(5):347–348.
  23. Stănescu AMA, Grăjdeanu IV, Codreanu IF et al. Dermatological emergencies in neonatology and pediatric practice. Romanian Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 2018;11(2):80-83.
  24. Kerkering KW. Abnormal cry and intracranial calcifications: clues to the diagnosis of fetal varicella-zoster syndrome. *J Perinatol.* 2001;21(2):131–135.
  25. Miller E, Marshall R, Vurdien J. Epidemiology, outcome and control of varicella-zoster infection. *Rev Med Microbiol.* 1993;4(4):222–230.
  26. Gardella C, Brown ZA. Managing varicella zoster infection in pregnancy. *Cleve Clin J Med.* 2007;74(4):290–296.
  27. Cox SM, Cunningham FG, Luby J. Management of varicella pneumonia complicating pregnancy. *Am J Perinatol.* 1990;7(4):300–301.
  28. Harger JH, Ernest JM, Thurnau GR, Moawad A, Momirova V, Landon MB et al. Risk factors and outcome of varicella-zoster virus pneumonia in pregnant women. *J Infect Dis.* 2002;185(4):422–427.
  29. Sauerbrei A, Wutzler P. Neonatal varicella. *J Perinatol.* 2001;21(8):545–549.
  30. Khan F, Mays R, Brooks J. Viral and sexually transmitted disease. G. Kroumpouzou (Ed.), Text Atlas of Obstetric Dermatology, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (2013), pp. 126-140
  31. Miller E, Craddock-Watson JE, Ridehalgh MK. Outcome in newborn babies given anti-varicella-zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella-zoster virus. *Lancet.* 1989;2(8659):371–373
  32. Akisu M, Yalaz M, Aksu G, Arslanoglu S, Genel F, Kutukculer N et al. Maternally acquired varicella-zoster virus antibodies disappear at 6 months of age in prematurely born children 1. *Panminerva Med.* 2003;45(2):155–156.