

26. Üstün N., "Incidence, risk factors, and adverse outcomes of acute kidney injury in very premature neonates: A single center experience," *Turk J Med Sci*, vol. 51, no. 5, 2021, doi: 10.3906/SAG-2012-348.
27. Alsulaiman A., Abuouf M., and Abou Al Seoud M., "Bronchopulmonary dysplasia (BPD) incidence and predictor factors in infant ≤ 32 weeks ga a local experiencea local experience," *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, vol. 27, 2014.
28. Chan GJ., Lee ACC., Baqui AH., "No Title," *Risk of Early Onset Neonatal Infection with Maternal Infection or Colonization: A Global Systematic Review and Meta AnalysisPLoS Med*, vol. 10(8), p. e1001502., 2013.
29. Cunha G. S., Mezzacappa Filho F., and Ribeiro J. D., "Fatores maternos e neonatais na incidência de displasia broncopulmonar em recém-nascidos de muito baixo peso," *J Pediatr (Rio J)*, vol. 79, no. 6, 2003, doi: 10.1590/s0021-75572003000600015.
30. Collins J. J. P. *et al.*, "Inflammation in fetal sheep from intra-amniotic injection of *Ureaplasma parvum*," *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, vol. 299, no. 6, 2010, doi: 10.1152/ajplung.00183.2010.

INFECȚIA CU VIRUSUL RUBELLA CAUZĂ DE INFERTILITATE ȘI MALFORMAȚII LA FĂȚ: PATOGENIE, CLINICĂ, DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT (REVIU BIBLIOGRAFIC)

**Coroban Milena¹, Catrinici Rodica²*

¹ State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”, Department of Pediatrics,

² Obstetrics, Gynecology and Human Reproduction Discipline, Nicolae Testimîțanu University

Rezumat: *Infecțiile TORCH* reprezintă un grup de infecții cauzate de agenți patogeni precum *Toxoplasma*, Rubeola, Citomegalovirus și Herpes simplex, care pot fi transmise de la mamă la făt în timpul sarcinii, având potențialul de a provoca complicații severe atât la mamă, cât și la copil. Transmiterea verticală a infecției cu Rubella declașează sindromul rubeolic congenital (CRS) ce afectează nou născutul și poate duce la anomalii congenitale severe și tulburări de dezvoltare pe termen lung la descendenți, subliniind necesitatea detectării precoce și a unor strategii preventive țintite. Vaccinarea pre-concepțională este esențială pentru femeile cu probleme de fertilitate, pentru a preveni ca infecția cu virusul Rubella să afecteze eventuala sarcină.

Cuvinte cheie: *Infertilitatea, Infecții, TORCH, Rubella, Sindrom rubeolic congenital, Vaccinare*

Summary: *TORCH infections* refer to a group of infections caused by pathogens such as Toxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus, and Herpes simplex, which can be transmitted from mother to fetus during pregnancy, with the potential to cause severe complications in both the mother and the child. Vertical transmission of rubella infection triggers congenital rubella syndrome (CRS), which affects the newborn and can lead to severe congenital abnormalities and long-term developmental disorders in offspring, highlighting the need for early detection and targeted preventive strategies. Pre-conception vaccination is essential, especially for women with fertility issues, to prevent Rubella infection from impacting a potential pregnancy.

Key words: *Infertility, Infections, TORCH, Rubella, Congenital Rubella Syndrome, Vaccination*

Termenul *complex TORCH* se referă la un grup de infecții congenitale, incluzând toxoplasmoza, rubeola, citomegalovirusul, herpes simplex și altele, precum sifilisul și hepatita B. Aceste infecții sunt cauzate de agenți patogeni precum *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, virusul rubeolei, virusul hepatitei B, citomegalovirusul și virusul herpes simplex (VHS). De asemenea, în acest grup pot fi incluse infecțiile cauzate de virusul imunodeficienței umane (HIV), parvovirusul B19, virusul varicelei sau virusul ZIKA, o boală virală transmisă de țânțarii din genul *Aedes* [1]. Prezența oricărei infecții din *complexul TORCH* poate genera consecințe semnificative asupra sănătății femeii, fie că se află în stadiul de planificare a unei sarcini, fie în timpul gestației. Aceste infecții pot afecta sănătatea maternă și paternă prin complicații acute sau cronice conducând la infertilitate [1].

Ulterior sunt relatate date din literatura de specialitate despre una din aceste infecții și anume Rubella și mecanismele prin care influențează planificarea unei sarcini sau dezvoltarea fătului.

Rubella este o infecție virală contagioasă transmisă prin picături în aer, frecvent întâlnită la copii și adulți. Ea se răspândește ușor atunci când o persoană contagioasă tușește sau strănută [6].

Virusul rubeolei este membru al familiei *Togaviridae* și este unicul reprezentat al genului *Rubivirus*. Este un virus ARN monocatenar. Proteina sa de bază este înconjurată de un strat de lipoproteine ce conțin două glicoproteine, E1 și E2. Pentru acest virus se cunoaște un singur rezervor și acesta este organismul uman [7].

Vorbind despre epidemiologie, Rubeola este răspândită pe toate continentele. Morbiditatea prin rubeola a scăzut odată cu introducerea vaccinurilor, astfel în ultimii ani se înregistrează cazuri rare sau izolate (figura 1). Pe de altă parte, în țările unde nu se vaccinează populația, copii în vârstă de 1-7 ani sunt cei mai afectați afectați [2].

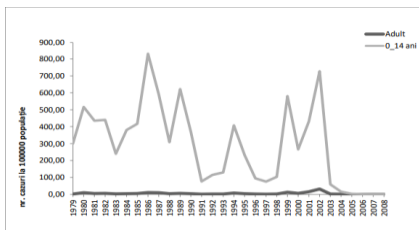


Figura 1. Morbiditatea prin rubeola la copii și adulți în RM, anii 1980-2008. [2]

Cele mai frecvente îmbolnairi sunt în sezonul iarnă-primăvară, iar epidemii și erupții se semnalează mai frecvent în creșe, grădinițe, școli, colegii și cazarmele. În Republica Moldova, vaccinul împotriva rubeolei a fost introdus în programul național de vaccinare obligatorie în anul 2002 [2].

Mecanismele de transmitere sunt pe cale aeriană cu ajutorul picăturilor minuscule eliminate de persoana contagioasă la strănut, tuse. Din secrețiile nazofaringiene se formează aerosoli umezi cu dispersie înaltă. Infectarea poate avea loc și în cazul contactării articolelor proaspăt contaminate cu eliminările din nas sau faringe și posibil sânge, urină sau fecale. Un alt mod de transmitere este cel transplacentar de la mamă la făt în cazul când mama suporta această infecție în primele trei luni de sarcină [2]. Odată ce s-a intrat în contact cu agentul patogen, este nevoie de 7-24 de zile până la apariția primelor simptome [2]. Implantarea și multiplicarea virusului are loc în nazofaringe, apoi se răspândește spre ganglionii limfatici.

Studiile sugerează o simptomatice ușoară în caz de contactarea virusului Rubella. Simptomatice este caracteristică atât pentru femei cât și pentru bărbați. Virusul poate cauza febră scăzută, până la 39°C, erupții cutanate, ganglionii limfatici inflamați, greață și conjunctivită ușoară. Femeile adulte infectate pot să prezinte și artrită, artralgiile, care durează 3-10 zile [6]. Nu sunt date suficiente pentru a demonstra corelația dintre infertilitate masculină sau feminină și infecția virală Rubella, însă sunt bine cunoscute efectele devastatoare ale acestui virus în perioada gestației.

Viremia organismului mamei este cauza infectării ulterioare și a placentei. Replicarea virusului placentar duce la infectarea organelor fetale [7]. În cazul infecției cu Rubella ce este contactat în sarcină, influențează dezvoltarea și bunăstarea fătului, având potențialul de a determina malformații congenitale, retard de creștere intrauterină sau deficiențe neurologice pe termen lung, compromițând astfel sănătatea copilului.

Sindromul rubeolic congenital este bine definit ca fiind patologia ce afectează toate țesuturile fătului. Infecția cu virusul rubeolei are efecte diferite în fiecare țesut, variind de la impact minim până la distrugerea celulelor [7]. Rubeola cauzează tulburări de organogeneză prin scăderea numărului de celule, ce duce la sechele majore asupra fătului. Semnele și simptomele frecvente ale sindromului rubeolic congenital includ cataractă, deficiență de auz neurosenzorial, bolile cardiace congenitale, icterul, purpura, hepatosplenomegalia și microcefalia (figura 2.) [3].

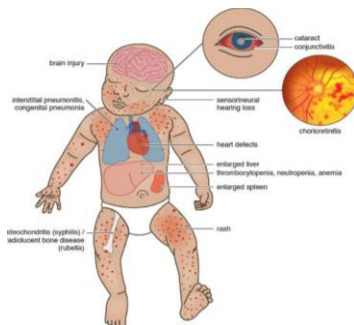


Figura 2. Manifestările clinice ale infecției intrauterine asupra fătului [8].

- Cataracta: apare în aproximativ 30% din nou-născuții infectați.
- Deficiența de auz neurosenzorial: afectează 60% din copilașii născuți cu rubeolă.
- Malformațiile cardiace congenitale: se întâlnesc în 40-50% din cazuri.
- Microcefalie: aproximativ 10-20% din nou-născuți pot prezenta această patologie.
- Hepatosplenomegalie: întâlnită în 20-30% din copii afectați.
- Purpura: se întâlnește mai rar [4].

Infectarea cu virusul *rubeola* în primul trimestru de sarcină crește riscul apariției acestor manifestări cu 85% [4].

Deși virusul Rubella este o boală ușoară din punct de vedere a manifestărilor clinice, infecția în timpul sarcinii poate duce la consecințe grave

asupra fătului. OMS estimează aproximativ 100 000 cazuri apărute anual al sindrului rubeolic congenital, iar până la introducerea vaccinării, 4 copii din 1000 născuți vii s-au născut cu CRS [5, 6].

Testele serologice sunt primul pas în diagnosticul infecției virale. Anticorpii specifici IgM sunt primul indicator al formării statusului imun în urma contactării cu infecția acută. La laboratoarele din țară se pot efectua teste serologice prin metodele virusologice sau imunologică prin tehnica ELISA, pentru a detecta titrul de anticorpi chiar și la câteva zile de la apariția exantemului. Nivelul maxim IgM este atins după 2-3 săptămâni de la debut [2]. Screening-ul prenatal pentru determinarea statusului imun al mamei este cel mai important pentru a putea efectua planul de recomandări.

Managementul prenatal al mamei și fătului depinde foarte mult de vârsta gestațională la care a debutat infecția virală Rubella. Dacă infecția este depistată până la 18 săptămâni de gestație, fătul prezintă un risc major de infectare și apariția simptomelor severe. Întreruperea sarcinii ar putea fi luată în calcul în această situație. Pentru infecțiile după 18 săptămâni de gestație, sarcina ar putea fi continuată cu monitorizare ecografică, urmată de examenul neonatal și testarea imunoglobulinei G (RV IgG) [9].

Vaccinarea este cheia prevenirii tuturor afecțiunilor descrise în acest articol. Administrarea unei singure doze în copilărie scade atât contractarea virusului, cât și transmiterea lui ulterioară în societate și chiar la făt. Femeile infertile sunt considerate a fi o categorie prioritară de vaccinare. Infertilitatea este o problemă subestimată în întreaga lume, însă vaccinarea ar putea salva sarcina ulterioară de infecția cu rubeolă ce ar provoca o povară fiziologică, psihologică și economică majoră asupra părinților. Prin urmare, există protocoale stabilite pentru a investiga starea imunitară la rubeolă a tuturor femeilor infertile înainte de a le trata de patologia de bază ce le cauzează greutăți în conceperea unui copil [10].

Infecțiile TORCH pot rămâne adesea asimptomatice la femei, dar riscurile pentru sănătatea maternă și pentru făt sunt considerabile, subliniind importanța screening-ului și a prevenției în perioada pre-concepțională. Ar trebui să se pună accent pe vaccinare, dar și pe planificarea sarcinii cu efectuarea tuturor analizelor. Rubeola și sindromul rubeolic congenital pot fi prevenite prin vaccinul ROR. OMS prezintă date precum o singură doză de vaccin rubeolic cu tulpina viu atenuată oferă o imunitate mai mult de 95% și pe durată lungă. La fel controlul regulat la medicul de familie în timpul sarcinii este o etapă obligatorie. Este important de vaccinat femeile cu probleme de fertilitate, înainte de a trata infertilitatea. Deși

acoperirea globală a vaccinului împotriva rubeolei a atins doar 70% în 2020, eradicarea globală a rubeolei rămâne un obiectiv ambițios, dar realizabil [5].

Concluzii: Vaccinarea pre-concepțională este esențială, în special pentru femeile cu probleme de fertilitate, pentru a preveni ca infecția cu virusul Rubella să afecteze eventuala sarcină. Testarea gravidei pentru prezența anticorpilor este bine să se efectueze în perioada pre-concepției, pentru că depistarea lor în primul trimestru de sarcină ar putea chiar duce la întreruperi de sarcină nejustificate sau la consecințe grave și ireversibile pentru făt.

Bibliografie:

- [1] Jaan A, Rajnik M. TORCH Complex. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 32809363
- [2] Prisăcaru, Viorel, Epidemiologie specială: Man./Viorel Prisăcaru; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra Epidemiologie: red.-coord.:Ana Manole; SA „Tipogr. Reclama”, 2015 („Tipogr. Reclama” SA) - pag. 192
- [3] Donos Ala. PNEUMONIA COMUNITARĂ LA COPII: PARTICULARITĂȚI EPIDEMIOLOGICE, ETIOPATOGENETICE, CLINICO-IMUNOLOGICE ȘI PROGRAME DE RECUPERARE. Teza de doctor habilitat în științe medicale; Chișinău, 2016. CZU: 616.24-002-022-036.2-053.2+615.37
- [4] Shukla S, Maraqa NF. Congenital Rubella In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 29939656
- [5] A. K. Winter și W. J. Moss, „Rubella”, *The Lancet*, vol. 399, nr. 10332, pp. 1336–1346, apr. 2022, doi: 10.1016/S0140-6736(21)02691-X.
- [6] World Health Organization. (n.d.). *Rubella*. Retrieved October 27, 2024, from <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/rubella>
- [7] Zimmerman LA, Reef SE. Rubella (German Measles). In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. eds. *Harrison’s Principles of Internal Medicine*, 21e. McGraw Hill; 2022. Accessed 8/25/2022
- [8] Devaraju, M., Li, A., Ha, S., Li, M., Shivakumar, M., Li, H., Nishiguchi, E. P., Gérardin, P., Waldorf, K. A., & al-Haddad, B. J. S. (2023). Beyond TORCH: A narrative review of the impact of antenatal and perinatal infections on the risk of disability. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 153, 105390. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105390>
- [9] Bouthry E, Picone O, Hamdi G, Grangeot-Keros L, Ayoubi JM, Vauloup-Fellous C. Rubeola și sarcina: diagnostic, management și rezultate. *Prenat Diagn*. Dec 2014; 34 (13): 1246-53
- [10] Prasanna L Kakarla, Anil K Bilolikar, Sukrutha G Reddy, Vyjayanthi Sreenivasan. Rubella Immune Status among Infertile Women: A Priority Vaccination Cohort. *International Journal of Infertility and Fetal Medicine*. 2021. Volume 12. Issue 3. p.56-59. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10016-1227>