

**ARTICOLE ORIGINALE**

# Infecțiile materno-fetale, o problemă de sănătate publică

Rodica RADU, Zoe COROIU, Romana REBREANU, R.N. RADU

Institutul de Sănătate Publică Cluj

Nașterea unui copil normal este rezultatul derulării corecte a acțiunii factorilor genetici și nongenetici, dualitate condiționată între ei și mediu. Dezvoltarea intrauterină poate fi perturbată de acțiunea unor factori agresivi exogeni. Când interferențele dintre factorii genetici și cei exogeni depășesc limitele de toleranță ale embrionului apare riscul dezvoltării malformațiilor congenitale. În funcție de momentul ontogenetic în care apar, Lelong clasifică bolile prenatale în: boli preconcepționale și boli postconcepționale sau congenitale. Acestea apar secundar acțiunii factorilor de mediu nocivi (teratogeni), în cursul vieții intrauterine. După momentul în care acționează acești factori, bolile se împart în: zigopatii (în primele 10 zile după concepție); embriopatii (între 10 zile și 3 luni); fetopatii (între 3 luni și 9 luni) (1).

Se știe că în 0,3-0,4% din totalitatea nașterilor este prezentă o malformație. Acestea sunt pe locul 3-4 ca și cauză de mortalitate infantilă. Multe din malformații sunt urmare a infecțiilor materno-fetale care, în multe cazuri, pot fi prevenite. Școala anglosaxonă a grupat aceste infecții sub numele de TORCH (toxoplasma, rubeolă, citomegalovirus, herpes), la care s-au adăugat și infecții cu alte virusuri (2). Se cunoaște rolul nefast al v. rubeolic și al v. citomegalic, riscul toxoplasmozei, intrând în discuție și cel al v. Cocksackie, v. urlian, v. herpetice. În funcție de momentul infectant și agentul etiologic, consecințele acestor infecții pot fi: avortul spontan, încetinirea în creștere a fătului, moartea intrauterină a fătului, embriofetopatii, infecția fătului, prematuritate și boala neonatală, de unde necesitatea controlului acestor infecții, alături de luarea măsurilor preventive adecvate (3).

Consecințele posibile ale infecțiilor materno-fetale:									
Agentul etiologic:	Riscul malformatogen /			Efectele posibile ale infecției materno-fetale:					
	Momentul infectării:			Avort	Premat..	NN	NN	Infecț.	Boală
	Trim. I.	Trim.II.	Trim.III.	Făt mort		simpt.	asimpt.	persist.	cong.:
Vi. Rubeolic	90-100%	10-20%	0%	AB.	PM.	100%	0%	da	da
CMV	50-60%	8-25%	0-7%	FM 10%		10%	80-90%	da	da
EBV	<1 %								
HSV2	5%		50-75%	AB.	PM. 25%	70%		da	da
VZV	0.4%	1,2-2,2%	3%	FM 25%	?	30%	25%	da	da
HBV-AgHBs	0%	10-25%	80-100%		PM 25%	10%	90%	da	?
Vi. Gripale	3-5%			AB.	PM.	5-10%			
Vi.Echo 14,19	0%	0%	9-25%	AB.	PM.				
Vi. Cox. B4	7-10%				?	20%	80%		da
Toxo. Gondii	17%	50%	65%	AB.	?	30%	70%	da	da
Vi. Urlian	da			AB.			10%		?
Vi. Rujeolos	da	da			PM.				da
LU	da	da	da		PM.			da	da
TBC	da	da	da		PM.			da	da
Listeria m.	da		da	FM.	PM.				da
Malarie	da	da	da	AB.	PM.			da	da
TORCH screening reassessed; PHL Londra, Colindale 1990.									

### Factori de risc ai anomaliilor congenitale:

Deși majoritatea factorilor de mediu cu potențial teratogen sunt încă neidentificați, iar mecanismul de acțiune este în mare parte necunoscut, ei au putut fi clasificați în următoarele grupe (4, 5):

Factori fizici	Factori alimentari	Factori mecanici
Factori chimici	Factori genetici	Factori materni
Factori biologici	Factori ocupaționali	Cauze necunoscute

Teratogen:

Orice substanță sau agent patogen, din mediu, care poate determina malformații, în timpul dezvoltării prenatale.

### Factorii de risc ai infecției materno-fetale:

- Absența controlului prenatal, sau nerecunoașterea factorilor de risc:
  - Malnutriția, care duce la deficite imunologice

- Infecții netratate, în special infecțiile cu transmitere sexuală (ITS)

- Susceptibilitatea la boli infecțioase cu potențial teratogen

- Sarcină cu probleme, toxemia, prematuritate
- Ruptură de membrane
- Naștere traumatică
- Infecții post-partum datorate unei igiene deficitare.

### Spectrul infecțiilor fetale

Clasificare	Momentul infectării	Mecanisme posibile
Congenitală	In-utero	Trans-placentar
Perinatală	În timpul travaliului sau al nașterii	Expunere la secreții ano-genitale și sânge
Neonatală	După naștere	Contact direct, alăptare, expunere nosocomială

### ETIOLOGIA infecțiilor materno-fetale (6, 7)

#### Virală:

- V. rubeolic
- V. Citomegalic (CMV)
- V. Herpetic (VHS)
- V. Imunodeficienței umane (HIV)
- V. Epstein Barr
- V. varicelo-zosterian (VZV)
- V. hepatitei B și C
- Enterovirusuri nonpolio
- V. gripale
- V. rujeolei
- V. urlian

#### Bacteriană:

- Streptococ gr. A și B
- Listeria monocytogenes
- E. coli
- Bacterii anaerobe
- M. tuberculosis

#### Parazitară:

- Toxoplasma gondii
- Treponeme

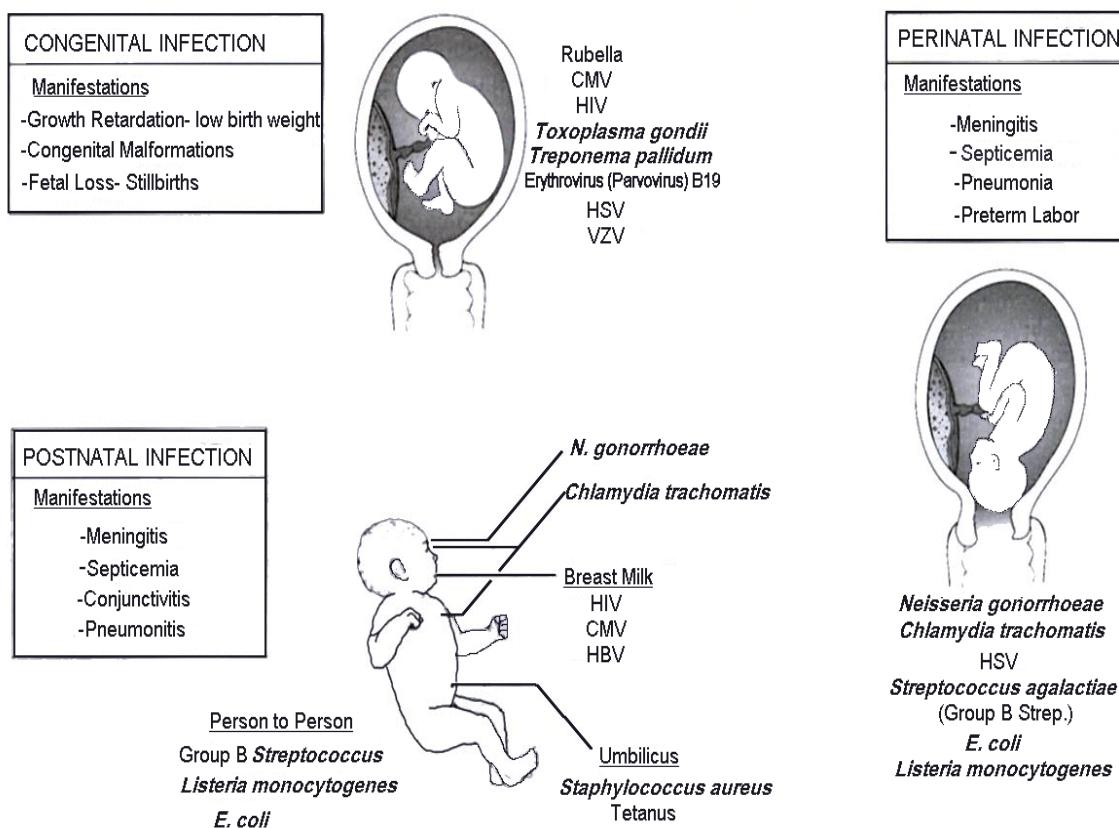
Cele mai obișnuite organisme cauzatoare de infecții congenitale includ: CMV, HSV, parvovirus B19, v.rubeolic, v.hepatitic B, HIV, VZV, Treponema pallidum, Toxoplasma gondii.

**Clasificarea infecțiilor virale materno-fetale (7, 8):**

- intrauterine: rubeolică, citomegalică, infecția cu Parvovirus B19, infecția cu v.Varicella-Zoster,

enteroviroze, infecția cu HIV, infecția cu HTLV-1, hepatita tip C, hepatita tip B.

- perinatale și neonatale: infecția cu v.Herpes Simplex, infecția cu v.Varicella-Zoster, enteroviroze, infecția cu v.imunodeficienței umane, infecția cu HTLV-1, hepatita tip B, hepatita tip C.



**Principalii agenți patogeni ai infecției congenitale**

Agenți patogeni	Infecții materne	Boala nou născutului
V. rubeolic	Infecție acută sau asimptomatică	Boală cong.
Citomegalovirus	Purtător asimptomatic	Boală cong.
Herpes simplex2 genital	Ulcer genital, asimptomatic	Infecție localizată sau diseminată
Toxoplasma gondii	Infecție acută sau cronică	Boală cong.

## **Epidemiologia infecțiilor materno-fetale (8, 9, 10)**

În ceea ce privește **incidența** morfodisplaziilor în populația infantilă, deși datele sunt incomplete, statisticile efectuate de diverse organisme naționale și internaționale (OMS) stabilesc un procent de 6-7% din totalul copiilor născuți vii, luându-se în evidență și displaziile minore ( greu observabile la naștere). În România, după datele oferite de Centrul Național de Statistică, frecvența oscilează între 0,4 și 0,8%. Date sporadice menționează însă creșterea incidenței malformațiilor în ultimul timp la 1-2% și ceea ce este mai îngrijorător, că tinde să crească în continuare an de an.

**Citomegalovirus (CMV)** catalogat sub numele de HV5 (human herpes virus 5) este un virus ADN din familia herpes viridae. El produce un efect citopatic caracteristic reprezentat de celule gigante, cu incluziuni intranucleare (ochi de bufniță).

**Rezervorul** este uman, iar transmiterea CMV este prin contact interuman.

**Căile de transmitere** sunt: respiratorie, sexuală, salivă, lapte matern, urină, transplacentar, transfuzii de sânge. Femeile CMV negative sunt expuse riscului de infecție, în cursul unei sarcini.

Transmiterea materno-fetală a CMV se poate realiza în cursul primoinfecției, reactivării sau reinfectării. Fătul este infectat, în timpul viremiei, prin trecerea transplacentară a celulelor sanguine infectate cu CMV. Atingerea fetală depinde de tropismul CMV pentru unele țesuturi embrionare precum și de perturbările celulare determinate de infecție. CMV are neurotropism datorită unor receptori și factori celulari care activează specific unele gene virale. Riscul unei gravide CMV negative de a face primoinfecția în sarcină este de 1-3 %. Primoinfecția CMV în sarcină are cel mai mare risc de infectare a fătului deoarece ea este însoțită de viremii repetate în timpul cărora CMV trece transplacentar la făt. Acest risc diferă în funcție de trimestrul de sarcină în care survine primoinfecția: în trimestrul I – 40-50%, trimestrul II – 8-25%, trimestrul III – 0-7%. Se apreciază că 0,5-1% din nou născuți sunt infectați cu CMV.

**Receptivitatea** la infecția cu CMV la primipare este estimată la 35,6% și aceasta este direct asociată cu vârsta și statusul imunitar al gravidei. Dobândirea infecției se poate produce în perioada intrauterină astfel că prevalența infecției congenitale poate varia 0,4-2,3%, 0,5-1% (5) iar 1% în SUA.

**Rubeola** este o boală cu răspândire universală, care s-a manifestat sub forma unor epidemii, cu consecințe uneori dramatice (11).

**Sursa** virusului rubeolic este omul bolnav cu forme tipice sau atipice de boala. Contagiozitatea bolnavului este cu o săptămână înaintea debutului bolii; foștii bolnavi excretă virusul rubeolic un timp variabil care poate ajunge până la 12-15 luni (8). În rubeola congenitală eliminarea virusului este de 100 chiar 1000 ori mai mare decât la copii care fac boala postnatal. Virusul este excretat prin secreții nazofaringiene, conjunctivale, cervico-uterine, fecale și urină.

**Transmiterea** se face direct pe cale respiratorie prin picăturile Pfluge iar în rubeola congenitală contaminarea embrionului sau a fătului se poate produce pe cale ascendentă sau pe cale hematogenă transplacentar.

**Receptivitatea** este generală. Trecerea prin boală conferă o protecție de lungă durată iar imunitatea mediată celular, limfocitele CD4 și CD8 crescute, se poate menține mulți ani după infecția acută. La gravide 90% din infecțiile fetale pot apare în cazul unei primoinfecții produse înainte de 11 săptămâni de amenoree după care scad la 25% între săptămâna 23-26 de sarcină. În trimestrul 3 apariția infecției este de 100%.

Formele de manifestare ale **procesului epidemiologic al rubeolei** depind de vârsta receptivilor, zona geografică și campaniile de vaccinare. În țările unde imunizarea antirubeolică este cuprinsă în calendarul vaccinărilor, incidența rubeolei a scăzut semnificativ, răspândirea bolii fiind sporadică (8). În zonele în care rubeola nu este cuprinsă în programul național de vaccinare epidemiile se succed la intervale de 6-7 ani și afectează grupele de vârstă 5-9 ani. Femeile gravide pot prezenta un risc crescut pe perioada gestației mai ales dacă fac parte din categorii profesionale expuse la risc (personal medico-sanitar, cadre didactice, personal din instituțiile de ocrotire socială). Evoluția procesului epidemiologic este greu de evaluat datorită

formelor atipice sau inaparente de boală care sunt frecvente și datorită factorilor individuali și virulenței tulpinilor circulante.

**Virusul herpes simplex(VHS)** aparține familiei herpes viridae și prezintă două tipuri antigenice HSV1 și HSV2 ce diferă între ele prin afectarea topografică a infecției ce o generează.

**Sursa** o reprezintă omul bolnav sau purtătorul. Bolnavul devine contagios de la primele semne prodromale ale bolii. Contagiozitatea poate dura 10-15 zile. Virusul se cantonează în ganglionii nervoși senzitivi care corespund teritoriului cutanat sau de mucoasă afectat. Reactivările sau recurențele apar la scurt interval de la primoinfecție (12).

**Transmiterea** virusului este prin contact direct. Transmiterea verticală de la mamă la făt se realizează la trecerea prin canalul de expulzie. Pasajul transplacentar de virus este o supoziție controversată, unii autori atribuind un rol important virusului herpetic în producerea unor embriopatii (corioretinită, hidrocefalie).

**Procesul epidemiologic** este sporadic, endemic și apare tot timpul anului. Prevalența infecției herpetice diferă în funcție de zona geografică, caracteristici individuale și socioeconomice ale grupurilor populaționale.

**Toxoplasmoza** este cauzată de protozoarul *Toxoplasma gondii* (TG) și se prezintă sub formă benignă, inaparentă sau congenitală, responsabilă de fetopatii grave.

Toxoplasmoza este extrem de răspândită, dar foarte rar se manifestă clinic. Se estimează că peste 500 milioane oameni au anticorpi anti-*Toxoplasma gondii*.

Incidența toxoplasmozei depinde de vârsta populației și zona geografică.

**Rezervorul de infecție** principal este pisica, transmiterea interumană nu este posibilă (13).

Transmiterea la om se realizează în două feluri: digestiv și vertical. Transmiterea verticală de la mamă la făt se realizează în decursul sarcinii, urmată de infecția embrio-fetală. În funcție de momentul infecției se poate produce moartea fătului urmată de avort, iar în caz de

supraviețuire se produc malformații congenitale, naștere prematură, sechele encefalitice și oculare.

Receptivitatea este generală, majoritatea infecțiilor rămânând subclinice. Imunitatea specifică se instalează prompt, iar anticorpii persistă timp îndelungat. **Transmiterea** are intermediar șobolanul, care infectează animalele domestice și acestea, omul. Transmiterea la om se face prin alimente insuficient preparate termic și prin apa contaminată.

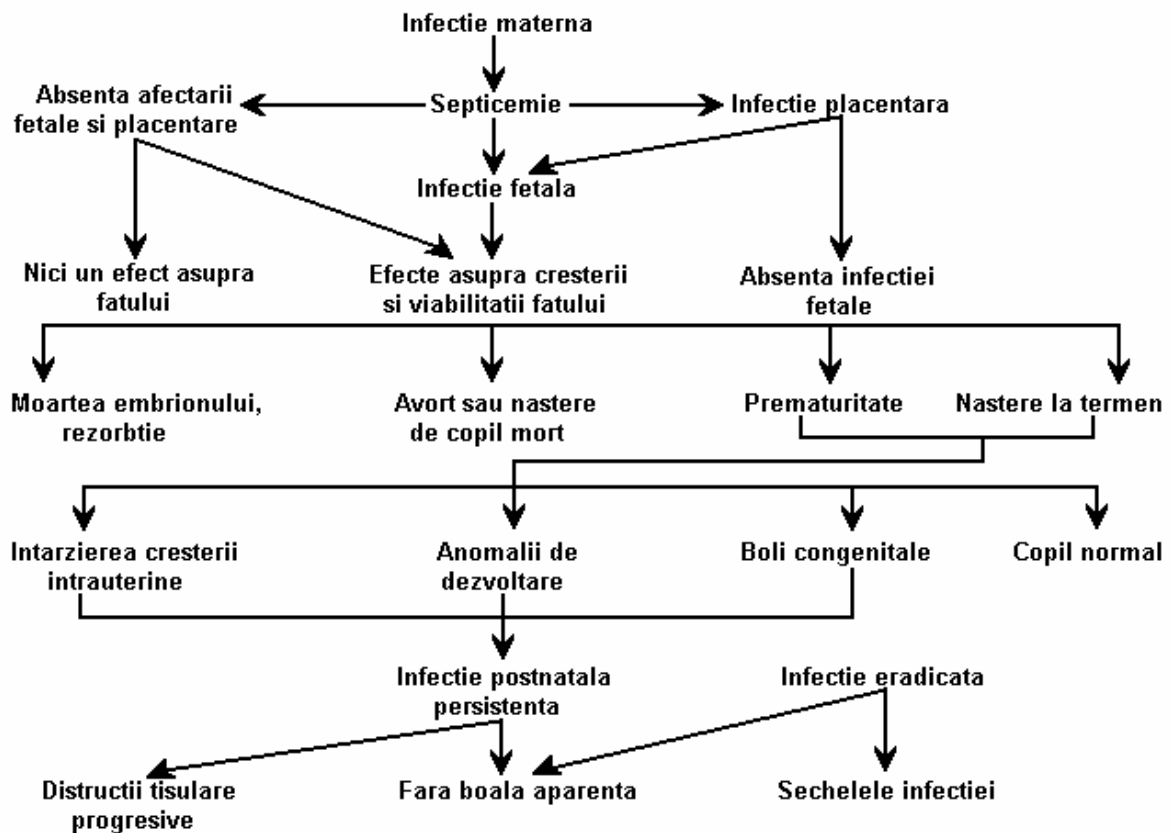
Transmiterea de la mamă la făt se face transplacentar.

### **Patogenia infecțiilor congenitale (14, 15)**

Infecțiile fetale pot apare în diferite perioade ale sarcinii, de la concepție până la naștere. Infecțiile care apar în apropierea momentului concepției distrug de cele mai multe ori zigotul sau embrionul și foarte rar lasă o evidență definitivă. Mama poate transmite infecția fătului pe mai multe căi, dar cele mai obișnuite sunt cele ascendente și pe cale sanguină. Imposibilitatea celor mai mulți agenți patogeni de a infecta embrionul depinde în largă măsură de barierele locale față de agenții infecțioși, ex. zona pellucidă. Unele virusuri, datorită structurii lor, pot infecta embrionul în diferite stadii de dezvoltare ale acestuia. Unele retrovirusuri pot infecta embrionul integrându-se în ADN-ul celular și devenind parte a liniei germinale. După implantare, cei mai mulți agenți infecțioși ajung la nivelul fătului pe cale hematogenă. Agenții patogeni circulanți infectează mama și placenta. Ei traversează bariera placentară și prin circulația fetală diseminează la făt. Agenții patogeni cu tropism particular infectează organele și determină un complex de simptome. Defectele produse de microorganisme depind de vârsta gestațională a fătului în momentul infectării. Abilitatea agentului infecțios de a infecta și afecta fătul depinde de faptul că mama este la prima infecție și/sau de răspunsul imun efectiv. Agenții patogeni afectează fătul prin distrugerea directă a celulelor parenchimale, distrugerea celulelor sanguine ducând la zone de infarct, continuând replicarea în țesutul fetal și neonatal, alterând parametrii de creștere ai țesuturilor fetale și provocând răspunsuri autoimune.

Infecția fătului este frecventă și deseori severă.

Patogenia infecțiilor hematogene transplacentare este prezentată în figura de mai jos:



### Efectele infecției asupra embrionului și fătului

Infecția embrionului sau fătului poate determina: moartea și resorbția embrionului, avort, naștere prematură a fătului, sau naștere la termen a unui copil care poate fi sau nu normal. Efectele infecției în utero ce apar la nou născuți sunt: greutate mică la naștere, anomalii de dezvoltare, boală congenitală sau nu apar. Infecțiile dobândite în utero pot persista după naștere și pot cauza anomalii semnificative imediat după naștere sau nu pot fi recunoscute decât după luni sau ani (16).

Infecțiile care apar în perioada perinatală infectează fătul prin inoculare directă, din canalul de naștere infectat sau prin contact direct cu fluidele infectate ale mamei. Tabloul clinic al bolii, care apare imediat în această perioadă, permite intervenția terapeutică imediată; cunoscând calea de transmitere a infecției fetale și mecanismul de producere al anomaliilor fetale, datorită infecției, se pot stabili strategii de prevenire și tratament ale infecțiilor congenitale.

Efectele infecției asupra fătului și a nou născutului					
Microorganisme	Prematuritate	Dezvoltare în utero întârziată și greutate mică la naștere	Anomalii de dezvoltare	Boală congenitală	Infecție postnatală persistentă
<b>Virusuri</b>					
Rubeolic	-	+	+	+	+
CMV	+	+	+	+	+
HSV	+	-	-	+	+
VZV	-	(+)	+	+	+
HIV	(+)	(+)	(+)	+	+
Parvovirus B19	-	-	-	+	-
<b>Bacterii</b>					
Mycobacterium tuberculosis	+	-	-	+	+
Listeria monocytogenes	+	-	-	+	-
<b>Paraziți</b>					
Toxopl. gondii	+	+	-	+	+
Plasmodium spp.	(+)	+	-	+	+

+ = prezența efectului; - = absența efectului; (+) = asocierea efectului cu infecția poate fi sugerată sau luată în considerare.

**Semnele clinice comune:** consecințele infecției fetale transplacentare includ: prematuritatea (CMV, v.herpetic și t.gondii); întârziere în dezvoltarea intrauterină și greutate scăzută la naștere (CMV și v.rubeolic); anomalii de dezvoltare (CMV și v.rubeolic) și boala congenitală; infecție postnatală persistentă (CMV, v.rubeolic, T. gondii și v. herpetic). Fiecare infecție poate determina splenohepatomegalie, icter, pneumonie, rash, peteșii și rash purpuric sau meningoencefalită (16).

### Manifestări clinice ale infecției neonatale dobândită in Utero sau la naștere

Semne clinice	Virusul Rubeolic	CMV	HSV	Toxoplasma gondii
Hepatosplenomegalie	+	+	+	+
Icter	+	+	+	+
Adenopatie	+	-	-	+
Pneumonie	+	+	+	+
Leziuni cutanate Peteșii/purpura	+	+	+	+
Veziicule	-	+	++	-
Exantem maculopapular	-	-	+	+
Leziuni ale SNC Meningoencefalită	+	+	+	+
Microcefalie	-	++	+	+
Hidrocefalie	+	+	+	++
Calcifieri intracraniene	-	++	-	++
Paralizii	-	-	-	-
Deficiențe auditive	+	+	-	-
Leziuni cardiace Miocardită	+	-	+	+
Defecte congenitale	++	-	-	-
Leziuni osoase	++	-	-	+
Leziuni oculare Glaucom	++	-	-	-
Chorioretinită sau retinopatie	++	+	+	++
Cataractă	++	-	+	+
Atrofie optică	-	+	-	+
Microftalmia	+	-	-	+
Uveită	-	-	-	+
Conjunctivită sau keratoconjunctivită	-	-	++	-

Fiecare din aceste semne au specificitate de diagnostic:

- în rubeolă întâlnim leziuni cardice congenitale, leziuni osoase, glaucom și cataractă;
- în CMV, microcefalie și calcifieri intracraniene periventriculare;
- în Toxoplasma gondii, hidrocefalie, calcifieri intracraniene difuze;
- iar în infecția cu v. herpetic, leziuni cutanate veziculare.



Tabelul următor ilustrează manifestările care pot fi prezente ca urmare a unei infecții neonatale, dobândite in utero sau la naștere:

Sindroame la nou născuți cauzate de infecțiile congenitale	
Microorganismul	Semne
Toxoplasma gondii	Hidrocefalie, calcifieri intracraniene difuze, corioretinite
Virusul rubeolic	Defecte cardiace, surditate neurosenzorială, cataractă
Cytomegalovirus	Microcefalie, calcifieri, periventriculară
Herpes Simplex Virus	Leziuni veziculare, keratoconjunctivită
Treponema pallidum	Leziuni cutanate bulouse, maculare și eczematoase; rinoree, dactilii și alte semne ale osteocondritelor și periostitelor
Varicella-zoster virus	Anomalii ale SNC, leziuni cicatriciale
Erythrovirus B19 (Parvovirus B19)	Edem difuz (in utero hidrops fetal)
Virusul imunodeficienței umane(HIV)	Infecții bacteriene recurente, calcifieri ale ganglionilor bazali

**Tratament:** tratament specific este posibil numai în toxoplasmoză (17). Medicamentele indicate includ pirimetamina în combinație cu sulfadiazina și spiramicina. Eficacitatea acestor medicamente a fost demonstrată in vitro și în studiile experimentale pe animale, dar nu există date privind tratamentul controlat la oameni. Totuși cei mai mulți experți susțin că tratamentul este important pentru copil pentru prevenirea invaziei tisulare și pentru distrugerea formelor proliferative ale parazitului. Rezultatele lui Wilson sugerează că toți copiii ar trebui să facă tratamentul, când diagnosticul este stabilit, indiferent că sunt prezente sau nu semnele de boală.

**În concluzie.** Infecțiile materno-fetale sunt destul de frecvente încă și adesea creează probleme de diagnostic și conduită terapeutică. În funcție de agentul etiologic și momentul infectării, infecțiile materno-fetale pot cauza: avort spontan; embriopatie; infecție fetală; încetinirea creșterii fătului, moartea fătului in utero, prematuritate și boală neonatală clinic

manifestă la naștere, boală neonatală inaparentă la naștere dar cu sechele neurosenzoriale tardive. Relația dintre infecție și răspunsul imun are un rol important în patogeneza nașterii premature. Etiologia cuprinde o gamă largă de microorganisme, bacterii, virusuri, paraziți și fungi. În urma cu câțiva ani școala anglosaxonă a grupat infecțiile materno-fetale sub numele de TORCH (toxoplasma, rubeola, citomegalovirus, herpes și altele – Other). Apoi s-au adăugat infecția HIV și cea cu virusul hepatitei B. Femeia gravidă este mai receptivă la infecții datorită diminuării capacității funcționale a limfocitelor T. Aceasta este indusă pe de o parte de hormonii corionici iar pe de altă parte de apariția unei alfa-macroglobuline în serul gravidelor. Multe boli infecțioase au o evoluție severă la femeia gravidă cu complicații frecvente și mortalitate mare. Febra apărută în timpul sarcinii trebuie privită cu multă atenție datorită riscurilor vitale pe care le poate avea asupra fătului precum și datorită fetopatiilor pe care le induc unele boli infecțioase însoțite de febră.

## Bibliografie

1. Grigorescu Sido Paula – Tratat elementar de pediatrie. Ed. Casa cartii de stiinta, Cluj, 2000, p.128-140.
2. Vladarescu R. – Afecțiunile medicale asociate sarcinii. Ed. Medicală, Buc. 1999, p. 227.
3. Blattner R.J. and Heys F.M. – Role of viruses in the etiology of congenital malformations. From Progress in Medical Virology, Vol. 3, Edited by E. Berger and J.L. Melnick, Hafner Publishing Company, Inc., New York, 1961, pp. 311-362.
4. Alexander G.R., Hulsey T.C., Smeriglio V.L., Comfort M., Levkoff A. – Factors influencing the relationship between a newborn assessment of gestational maturity and the gestational age interval. Paediatric and Perinatal Epidemiology. 1990; 4(2):133-146.
5. Stevenson R.E., Hall J.G., Goodman R.M., eds. Human Malformations and Related Anomalies, Vol. 1. New York, NY: Oxford University Press; 1993.
6. Perinatal viral and parasitic infections. ACOG Pract. Bull. 2000, 20:425-432.
7. Hanshaw J.B., Dudgeon J.A., Marshall W.C. – Viral diseases of the fetus and newborn. WB Saunders Co, Philadelphia 1985, pp. 207-36.
8. Ivan A. – Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile. 1999, p. 236-243.
9. Chandler S.H., Alexander E.R. – Epidemiology of cytomegalovirus infection in a heterogenous population of pregnant women. J. Infect. Dis. 152:249, 1985.
10. Eugene Pergament, MD, PhD; Amy Stein, MS, CGC; Joanna Zeiger, BA Cytomegalovirus, toxoplasmosis, and parvovirus B19 and pregnancy VOL #3, September, 1994.
11. Cooper L.Z. – The history and medical consequences of rubella. Reviews of infectious diseases, 1985, 7 (suppl. 1): S2—S10.
12. Forsgren M., Malm G. – Herpes simplex virus and pregnancy. Scand. J. Infect. Dis. Suppl. 1996; 100: 14-9.
13. Balows A., Hausler W. – Laboratory Diagnosis of Infectious diseases. Principles and Practice, 1998, p.998.
14. Mandell Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases edn5 Edition (Edited by: Edited by Mandell GL Bennett JE Dolin R). Churchill Livingstone (Philadelphia) 2000, 2861-2881.
15. Frenkel J.K. – Pathology and pathogenesis of congenital toxoplasmosis. Bull. NY Acad. Med. 1974; 50: 182.
16. Kaye B.M., Rosner D.G. and Stein I.F. – Viral diseases in pregnancy and their effect upon the embryo and fetus, Am. J. Obst. and Gynec., 65:109-119, January 1953.
17. Lopez A., Wilson M., Navin T.R., Jones J.L. – Preventing congenital toxoplasmosis. MMWR 2000, 49.