

## REVISÃO

### CAUSAS INFECCIOSAS DAS ANOMALIAS CONGÊNITAS

APARECIDA GOMES PINTO GARCIA

*Revisão sumária das causas infecciosas das Anomalias Congênitas englobando as Malformações, que correspondem a estruturas anormais orgânicas ou tissulares decorrentes de erros primários de morfogênese embrionária e Deformações, que se instalam no período fetal da vida intrauterina, correspondentes a alterações de forma e estrutura de órgãos primitivamente bem constituídos.*

Apesar do conceito estar protegido pelas membranas que o envolvem e possuir circulação placentária própria, os agentes infecciosos presentes no organismo materno podem eventualmente atingi-lo. Vários fatores influenciam a evolução da infecção intrauterina. As modificações hormonais da gestante alteram o mecanismo imunológico materno; há o aparecimento de novos tecidos como a placenta, propícios à replicação dos microorganismos ao lado da inexistência de forças antimicrobianas presentes na vida pós-natal. No entanto, como acentua Gruenwald, (1958), é notável a capacidade de recuperação do feto, removendo células necrosadas ou compensando a falta das mesmas. Em grande parte, portanto, a infecção é influenciada pelos mecanismos de recuperação e auto-regulação fetais. Certos órgãos, cuja formação depende de mitose programada de determinado tipo de célula, não podem ser inteiramente reconstituídos se tal linhagem celular é destruída ou tem sua divisão inibida durante o desenvolvimento.

Os efeitos dos microorganismos sobre o conceito diferem dos produzidos por outros agentes ambientais. Ainda que o estágio da gestação em que se instala a infecção seja primordial, nem todas as lesões aparecem a essa época. Os processos infecciosos são persistentes e muitas manifestações clínicas podem tornar-se aparentes após o nascimento, embora congenitamente adquiridas.

Segundo Dudgeon (1976), para que determinado tipo de microorganismo seja considerado causa de infecção congênita, certos critérios devem ser observados: 1 – clínico-uniformidade no quadro clínico; 2 – epidemiológico – presença das mesmas anomalias produzidas pelos mesmos agentes em países diversos; 3 – persistência do microorganismo no conceito e na vida pós-natal; 4 – identificação de anticorpos específicos após o declínio dos anticorpos maternos; 5 – presença de anticorpos na fração IgM e níveis altos de IgM total.

Atualmente engloba-se sob a rubrica de "*Anomalias ou Defeitos Congênitos*" ao espectro lesional decorrente da infecção contraída durante a vida intrauterina, abrangendo: 1 — as *malformações* propriamente ditas, que correspondem à presença de estruturas anormais, orgânicas ou tissulares, decorrentes de erros primários de morfogênese na fase embrionária; 2 — *deformações*, que se instalam durante o período de desenvolvimento fetal, abrangendo as alterações na forma e estrutura de órgãos primitivamente bem constituídos (Dunn, 1976).

De modo geral, as malformações de etiologia infecciosa são devidas a infecções virais. Os microorganismos maiores, como as bactérias, liberam toxinas, acarretando dano tissular extenso e morte fetal, assim como certos vírus (grupo pox); outros como o da rubéola (VR) e o citomegalovírus (CMV) têm ação menos potente, estabelecendo-se efeito balanceado vírus-célula, subletal, permitindo a sobrevivência do conceito mas interferindo no seu desenvolvimento normal, dando origem às *Anomalias ou Defeitos Congênitos*. Apenas dois vírus, o VR e o CMV têm ação teratogênica definitivamente comprovada na patologia humana, embora outros exerçam efeitos semelhantes nos animais domésticos e nos de experimentação.

#### RUBÉOLA CONGÊNITA (RC)

Os trabalhos australianos da década de 40 liderados por Gregg (1941, 1944) demonstraram, pela primeira vez na patologia humana, a relação causal entre infecção materna e malformação congênita. A tríade sintomática — *catarata* — *surdez* — *cardiopatía* tornou-se conhecida universalmente como "Síndrome Rubéólica". Em todas as partes do mundo foram observados casos idênticos, confirmando os dois primeiros itens citados acima, necessários ao estabelecimento de relação causa-efeito. O isolamento do VR (1962) permitiu a elaboração de técnicas sorológicas para identificação laboratorial da infecção, dados que alicerçaram e renovaram os conhecimentos relativos à forma congênita da virose durante a epidemia de 64-65 nos Estados Unidos, em que dados oficiais apontaram 20 a 30.000 vítimas (Sever, Neslon & Gilkeson, 1965; Guenter & Estela, 1971).

*Patogenia* — três fatores são importantes: 1 — o risco da contaminação do conceito está relacionado, na grande maioria dos casos, à infecção primária da gestante, embora haja observações bem comprovadas de comprometimento do mesmo na reinfeção materna, (Horstmann, Pajot & Liebhaber, 1969; Chang, 1974; Eilard & Stranegard, 1974); 2 — viremia materna prévia à infecção placentária, atingindo secundariamente o feto (a via ascendente é teoricamente possível, uma vez que o vírus tem sido isolado da cérvix uterina); 3 — o período da gestação em que ocorre a virose materna, que se inicia pouco antes da concepção e se estende até a 16ª — 20ª semana, maior nas oito primeiras semanas. No entanto, durante os dois últimos trimestres da gestação a ação do VR se faz sentir em muitos setores do organismo, ocasionando lesões inflamatórias e degenerativas disseminadas, causas de síndromes clínicas variadas e decorrentes da persistência do vírus na célula infectada, que é característica de infecção congênita. Uma vez atingido, o feto pode ser capaz de debelar a virose, sendo a incidência da infecção fetal, diagnosticada pelo isolamento do vírus, muito superior às anomalias congênitas. (Alford, Stagno & Reynold, 1975). Focos de infecção têm sido identificados em tecidos normais, através de imunofluorescência, e estudos virológicos têm mostrado que número comparativamente pequeno de células é atingido, originando clones celulares com menor potencial de mitose e de crescimento lento, que desaparecem *in utero* ou após o nascimento. (Dudgeon, 1969, 1970; Naeye & Blanc, 1965).

As causas das lesões são multifatoriais. Os mecanismos de ação do VR na forma congênita estão resumidos na Tabela I.

*Teratogenia* – Gruenwald (1966) analisa os efeitos teratogênicos, grupando-os pelo modo de ação: 1 – os que acarretam parada de crescimento e desenvolvimento normais; 2 – os que impedem a diferenciação normal dos órgãos; 3 – os que ocasionam lesões degenerativas em órgãos bem constituídos. Na RC encontram-se os três tipos citados. Parada de crescimento e lesões degenerativas são causa da catarata rubeólica, que se situa no limite entre malformação, no sentido de deformidade estrutural e doença fetal. A surdez decorre de lesões inflamatórias e degenerativas do órgão de Corti. Doença inflamatória fetal ocasiona hepatite, pneumonite, meningoencefalite, etc. A atresia biliar resulta de inflamação e cicatrização de canais biliares bem formados primitivamente. A estenose pulmonar periférica, lesão vascular mais comum nesta doença, é exemplo ideal entre doença fetal e desenvolvimento normal, conseqüente a lesões que se estabelecem em circuito vascular bem constituído.

*Quadro clínico* – em virtude do efeito pleotrópico do VR sobre o concepto, as manifestações clínicas são múltiplas, nas dependências da fixação do mesmo neste ou naquele setor o organismo. Como demonstraram Bellanti et al (1965) com o isolamento e titulação do vírus de órgãos à autópsia, há grandes variações na intensidade do comprometimento visceral.

As principais manifestações da RC são especificadas na Tabela II, sendo que novos aspectos continuam a ser relatados (Johnson, 1975).

No recém-nascido as manifestações mais comuns são: baixo peso, trombocitopenia, púrpura, anemia, hêpato-esplenomegalia, icterícia, hepatite neonatal, osteopatia, linfadenopatia, decorrentes da infecção fetal disseminada, associados freqüentemente à cardiopatia e lesões degenerativas do sistema nervoso central. O início tardio da doença foi descrito em 1973, por Marshall, incluindo erupção cutânea, adenopatia, pneumonite com infecções pulmonares recorrentes, diarréia, hipogamaglobulinemia, surdez, defeitos na linguagem. Recentemente foi descrita a encefalite da segunda década da vida proveniente de virose contraída *in utero* (Townsend et al, 1975; Weil et al, 1975).

No Esquema I estão arrolados de modo sintético os vários aspectos do poder patogênico do VR na vida intrauterina.

TABELA I  
Mecanismo de lesão na RC – Dudgeon, 1976

<i>Processo Patológico</i>	<i>Efeito</i>
<i>Placenta</i>	
Deciduite, angiopatia, vilosite esclerosante.	Diminuição do fluxo sanguíneo. Retardo no crescimento uterino.
<i>Feto</i>	
Lesões vasculares	Anomalias vasculares
Redução da atividade mitótica	Retardo no crescimento uterino.
Fragmentação cromossômica	Rarefação celular.
Citolise	Lesões viscerais – ouvido, fígado, miocárdio, etc . . .
Persistência do vírus	Processos inflamatórios e degenerativos viscerais.
Condições imunopatológicas	Lesões tardias: cutâneas, pulmonares e neurológicas.



## TABELA II

Aspectos Clínicos e Patológicos da Rubéola Congênita – Dudgeon, 1976

*Geraiis*

Retardo no crescimento intra e extra-uterinos.  
Desenvolvimento precário.

*Oculares*

Catarata, microftalmia, retinite pigmentar, opacificação da córnea, glaucoma.

*Cárdio-Vasculares*

Canal arterial persistente isolado ou associado a lesões da artéria pulmonar – hipoplasia, estenose valvular, supra-avalvular, periférica. Estenose aórtica, dos vasos cerebrais, da artéria renal, defeitos septais de ventrículo, tetralogia de Fallot, miocardiopatia, miocardite neonatal.

*Sistema Nervoso*

Microcefalia, fontanela anterior ampla, pleocitose, albuminorraquia, retardo mental e motor, paralisia cerebral, letargia, panencefalite progressiva, encefalite tardia. Surdez neuro-sensorial ou central, autismo, defeitos na linguagem.

*Vísceras*

Hépto-esplenomegalia, hepatite, icterícia, atresia biliar.

*Ossos*

Osteopatia neonatal.

*Sangue*

Trombocitopenia, púrpura, anemia.

*Pele*

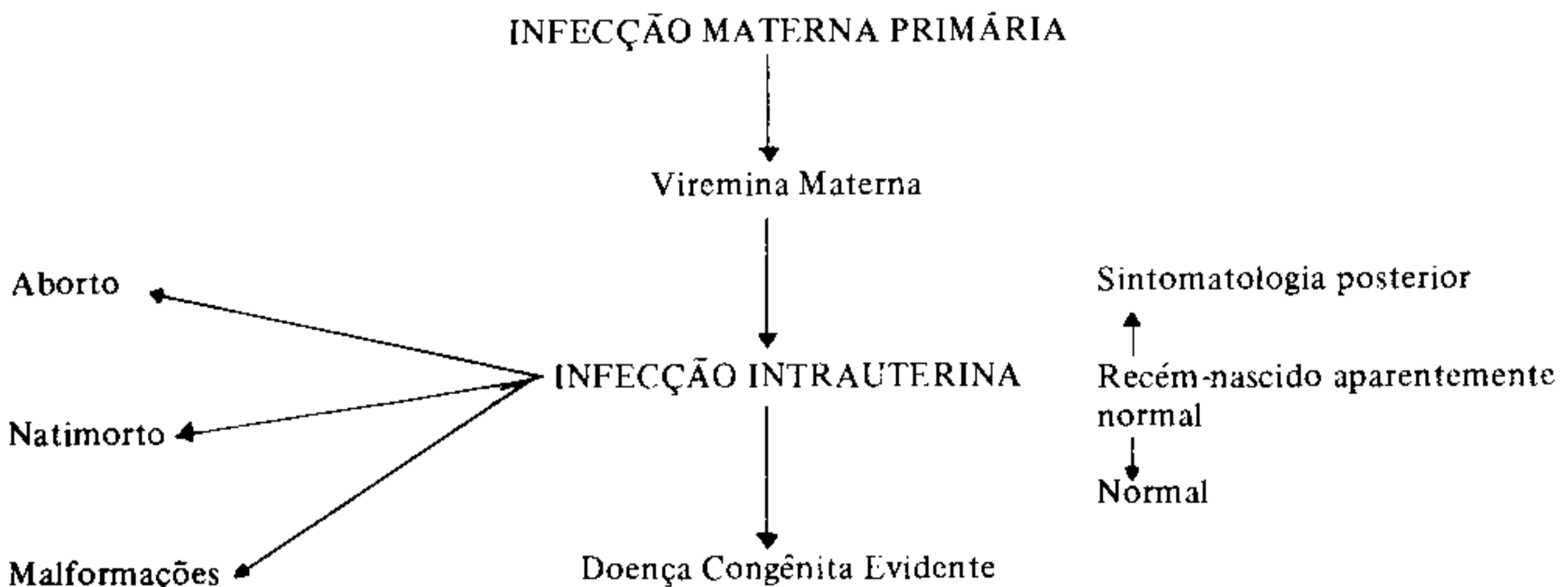
Erupção crônica.

*Miscelânea*

Adenopatia persistente, hipoplasia tímica, hipogamaglobulinemia, diarreia persistente ou recorrente, dermatoglifos anormais, diabetes mellitus (?).

## ESQUEMA 1

## RUBÉOLA CONGÊNITA



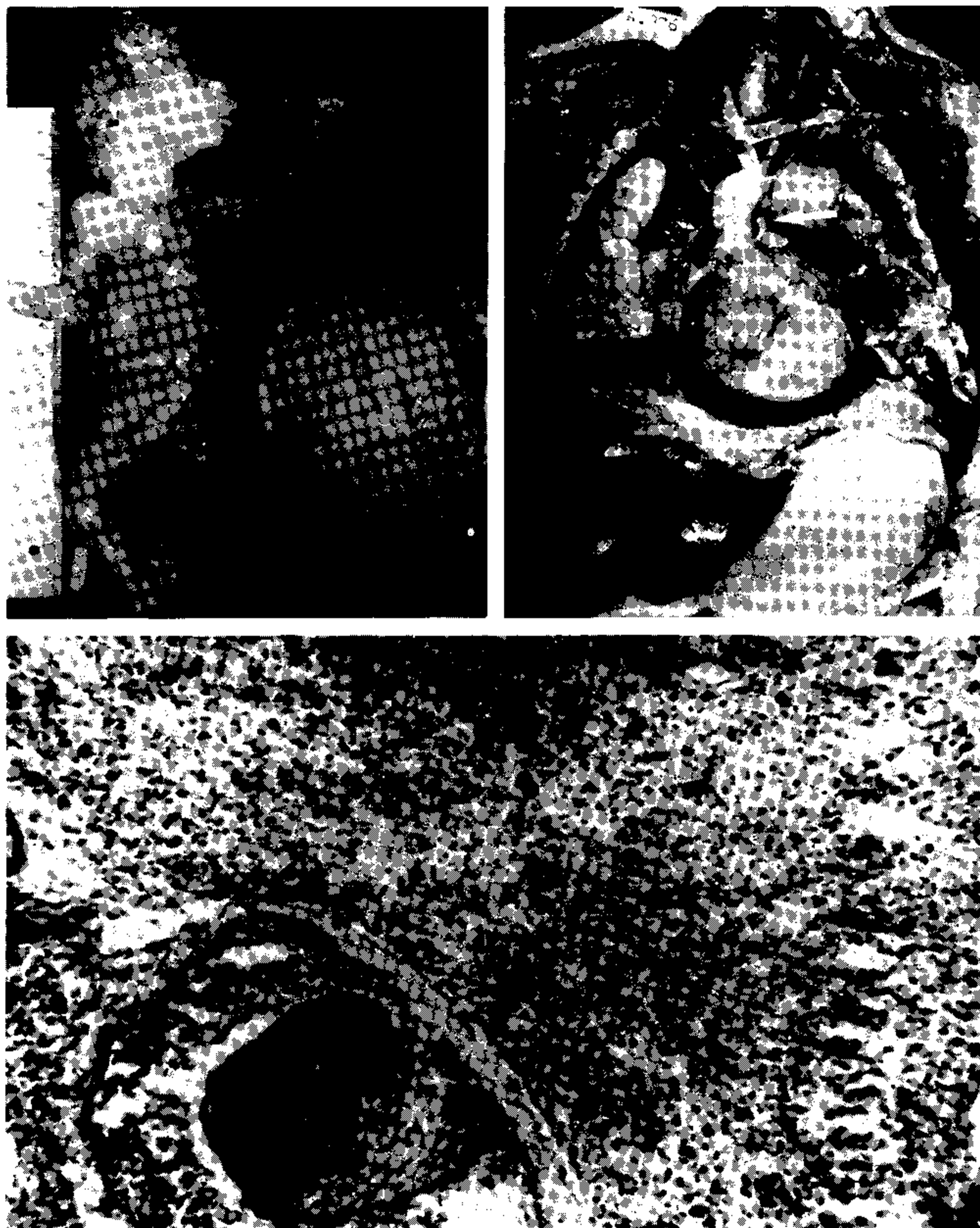
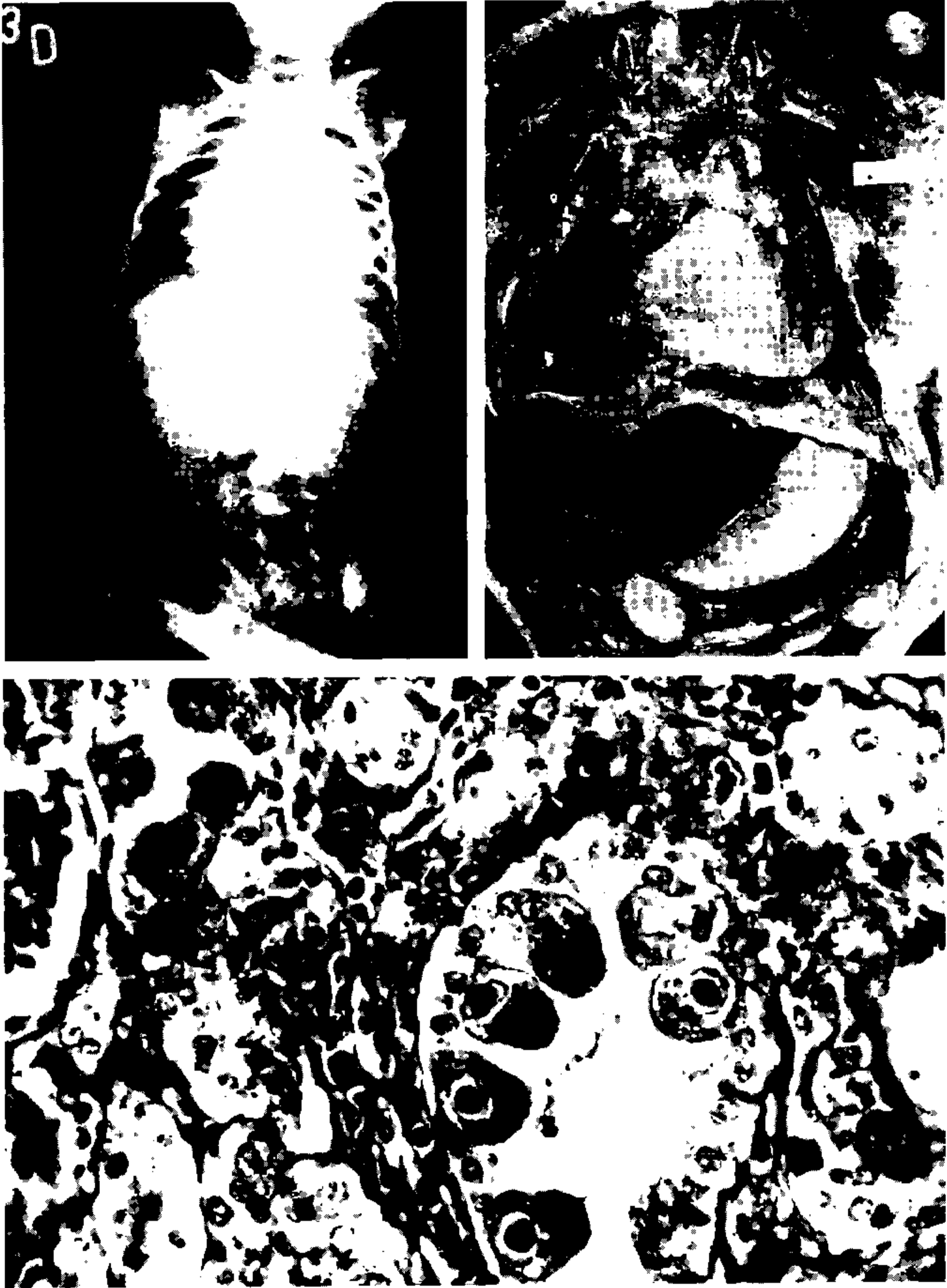


Fig. 1 - Aborto fetal portador de embriopatia rubeólica. Placenta volumosa, edemaciada; membranas hipotransparentes.

Fig. 2 - Cardiopatia congênita complexa. Observar atresia do tronco pulmonar e hipoplasia do V.D. Rubéola materna no 29 mês.

Fig. 3 - Pulmão - Embriopatia rubeólica: Corte de ramo da artéria pulmonar exibindo proliferação fibromuscular da íntima com placas de mineralização na luz. (H.E. - 327x).



Figs. 4 e 5 – Recém-nascido de gestante infectada pelo VR após o primeiro trimestre. Aumento global do coração por miocardiopatia necrótica.

Fig. 6 – Túbulo renal de recém-nascido portador da forma clássica da DIC. Vêem-se as inclusões nucleares delimitadas por halo claro e as protoplasmáticas localizadas no polo apical das mesmas. (H.E. – 327x).



## CITOMEGALOVIROSE CONGÊNITA

Estudos epidemiológicos têm demonstrado a existência do citomegalovírus (CMV) em todo o mundo, sendo provavelmente a virose mais comum do feto humano. Sua incidência apresenta variações: Hanshaw et al nos Estados Unidos (1973) verificaram infecção congênita em 4-10 fetos por 1.000 nascimentos. Avaliam que nasçam anualmente nesse país 50.000 infectados, 5.000 apresentando lesões neurológicas; Stern et al, na Inglaterra (1969-1973) apontam a taxa de 0,5% de recém-nascidos infectados, num total anual de 2.000 a 8.000 portadores de virose, 10% exibindo sinais da doença; na França, Le Tan Vinh et al (1973) calculam que anualmente 8.000 crianças apresentem a forma latente da doença congenitamente adquirida.

Há muita semelhança entre a ação do VR e do CMV *in utero*, devendo-se acentuar o maior tropismo deste pelo sistema nervoso central e menor poder teratogênico, contrastando com o quadro da RC, misto de malformações e doença congênita. Digno de menção o fato comum em ambas as viroses da persistência da eliminação do vírus por tempo variável após o nascimento, mesmo na ausência de sintomatologia precoce, que pode aparecer posteriormente.

*Patogenia* – considera-se que a maioria dos casos de contaminação fetal decorra da infecção primária da gestante, sendo difícil precisar a época da virose materna, dada a inexistência de sintomas no indivíduo adulto. A forma congênita tem sido evidenciada em gestações sucessivas, que poderia estar relacionada à reativação da forma crônica da virose materna, citando-se como hipótese plausível a reinfeção com cepa heteróloga do CMV (Embil, Ozere & Haldane, 1970). Stern & Tucker, (1973), verificaram comprometimento de quatro em cinco fetos de mães que apresentaram viragem sorológica durante a gestação e ausência de infecção em oito crianças cujas mães apresentavam anticorpos no início da gestação. É de grande importância a idade gestacional em que o conceito é atingido. Monif et al (1972) observaram comprometimento grave do mesmo em gestantes infectadas no segundo trimestre, ao passo que os filhos de mães acometidas no terceiro trimestre apenas apresentaram a forma subclínica da doença.

Há vários meios de contaminação intrauterina, durante o parto e no pós-parto imediato (King-Lewis & Gardner, 1969; Goldman, Bank & Warner, 1969). A principal via da infecção parece ser através a viremia materna e conseqüente infecção placentária devendo-se assinalar que a infecção pode ficar localizada neste órgão, como demonstraram Haeyes et al (1972) isolando o CMV apenas da placenta. O isolamento do CMV da cérvix uterina (3-28% em várias procedências) segundo Goldman, Bank & Warner, 1969, autoriza a hipótese da via ascendente ou da contaminação no momento da passagem através do canal do parto (Hildebrandt, et al 1967; Goldman, Bank & Warner, 1969; Reynolds et al, 1973).

Os mecanismos de ação do CMV são muito semelhantes aos do VR, podendo ocasionar malformações e doença congênita crônica. Atualmente não se sabe ao certo se o CMV interfere no desenvolvimento orgânico de modo idêntico ao do VR. Pode-se assegurar, no entanto, que nas crianças sintomáticas as lesões extraneurais são secundárias a lesões inflamatórias e degenerativas mais que a defeitos na formação do órgão, como hepatite, pneumonite, petéquias, etc. . . Naeye & Blanc (1965) verificaram que as modificações celulares na RC e CMV eram diferentes das encontradas no retardo do crescimento uterino por subnutrição materna. Nas viroses havia número subnormal de células, na subnutrição, diminuição da massa citoplasmática das mesmas. Além disso, o crescimento orgânico estava na dependência da fixação do vírus em determinados tipos de células. Assim, a microcefalia se segue à infecção das células do manto subependimário, que posteriormente migrarão para o córtex cerebral. O CMV é considerado a causa mais freqüente do retardo mental de origem infecciosa (Stern et al, 1969).

*Teratogenia* — Hanshaw (1970), baseado em revisão da literatura, considera que o número e a variedade de malformações em crianças portadoras de infecção citomegalovírica congênita excede a prevalência esperada em relação às crianças não infectadas, aconselhando investigação mais profunda do assunto. De duzentas e sessenta observações de ICMV congênita (crianças de 0-12 meses) oitenta e sete apresentaram uma ou múltiplas malformações; destas sessenta e sete mostraram lesões óculo-cerebrais e em todas, exceto cinco, pode-se atribuir o defeito à deficiência de desenvolvimento do órgão, provavelmente secundário à ação direta do vírus durante a organogênese. Le Tan Vinh et al (1973) afirmam igualmente que permanece por definir o papel do CMV na gênese das malformações, cujo valor parece subestimado, e que a associação de malformações e ICMV não possa ser explicada por coincidência fortuita.

Observações provenientes de vários países têm demonstrado a presença de malformações extraneurais, principalmente assestadas no aparelho cárdio-vascular, associadas à infecção ICMV congênita, sugerindo que os efeitos teratogênicos desse vírus não se limitam ao sistema nervoso central. Mac Carckem et al (in Blattner & Heys, 1961) observaram anomalias em cinco de vinte crianças que apresentaram variações da síndrome do primeiro arco branquial, micrognatia, defeitos do palato, aliados a lesões degenerativas e inflamatórias do sistema nervoso central, surdez e cardiopatia.

Na Tabela III estão relacionadas as manifestações clínico-patológicas mais comumente associadas à ICMV congênita.

### TABELA III

#### Aspectos Clínico-Patológicos da ICMV — Dudgeon, 1976

---

##### *Gerais*

Retardo do crescimento intra e extrauterinos.  
Desenvolvimento precário.

##### *Oculares*

Corioretinite, anomalia de disco óptico, microftalmia, catarata, calcificações retinianas, atrofia óptica, cegueira.

##### *Sistema Nervoso*

Microcefalia, microgiria, hidrocefalia, calcificações periventriculares, espongirose, encefalomalacia, cistos, aplasia cerebelar, dolicocefalia, surdez.

##### *Cárdio-vasculares*

Defeitos septais, tetralogia de Fallot, PCA, estenose mitral, anomalia de retorno venoso, lesões degenerativas e proliferativas dos vasos da circulação cerebral e sistêmica.

##### *Vísceras*

Hépto-esplenomegalia, icterícia, hepatite, atresia biliar, atresia do esôfago, megacolon, estenoses intestinais, malformações de piloro, cistos pulmonares.

##### *Genito-urinárias*

Renomegalia, hipospadia, uropatia obstrutiva, hérnia inguinal.

##### *Músculo-esqueléticas*

Déficit na musculatura abdominal, diástase dos retos, pé torto, di e quadriplegia.

##### *Miscelânea*

Hipoplasia das suprarrenais, adrenomegalia, hipoplasia tímica, cretinismo, hiperplasia de tireóide, angioarcoma.

---

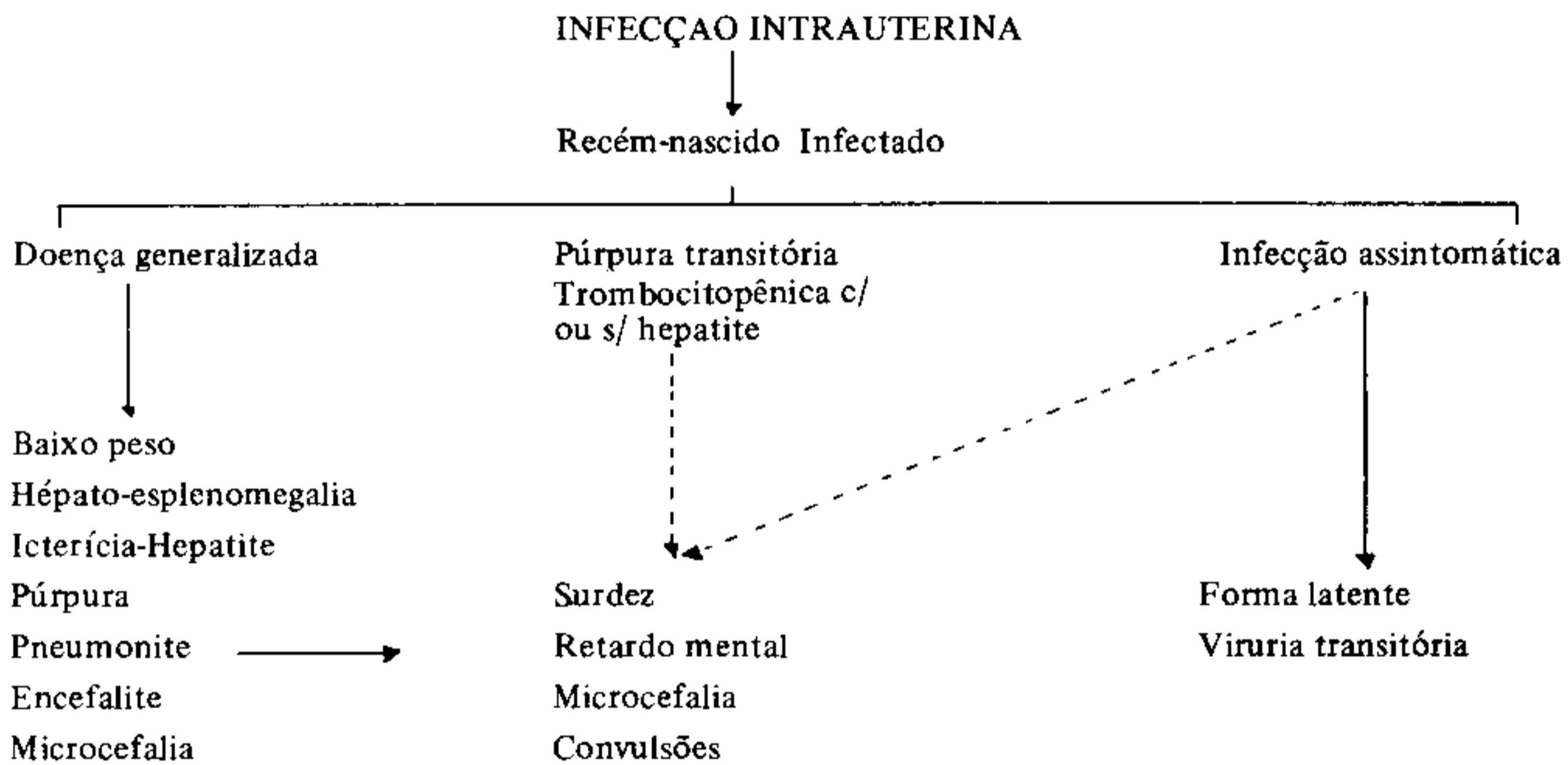


As manifestações típicas da forma generalizada da ICMV são vistas no Esquema 2. O espectro da doença é muito semelhante ao da RC, havendo necessidade de acompanhamento prolongado, tendo-se evidenciado aspectos patológicos que aparecem à medida que a criança cresce e se desenvolve (Melish & Hanshaw, 1973).

A mortalidade é alta principalmente quando há comprometimento do sistema nervoso central ou sintomatologia pulmonar precoce. Em alguns recém-nascidos os fenômenos hemorrágicos são transitórios, havendo possibilidade de aparecimento posterior. Os sinais neurológicos evidenciam mau prognóstico.

## ESQUEMA 2

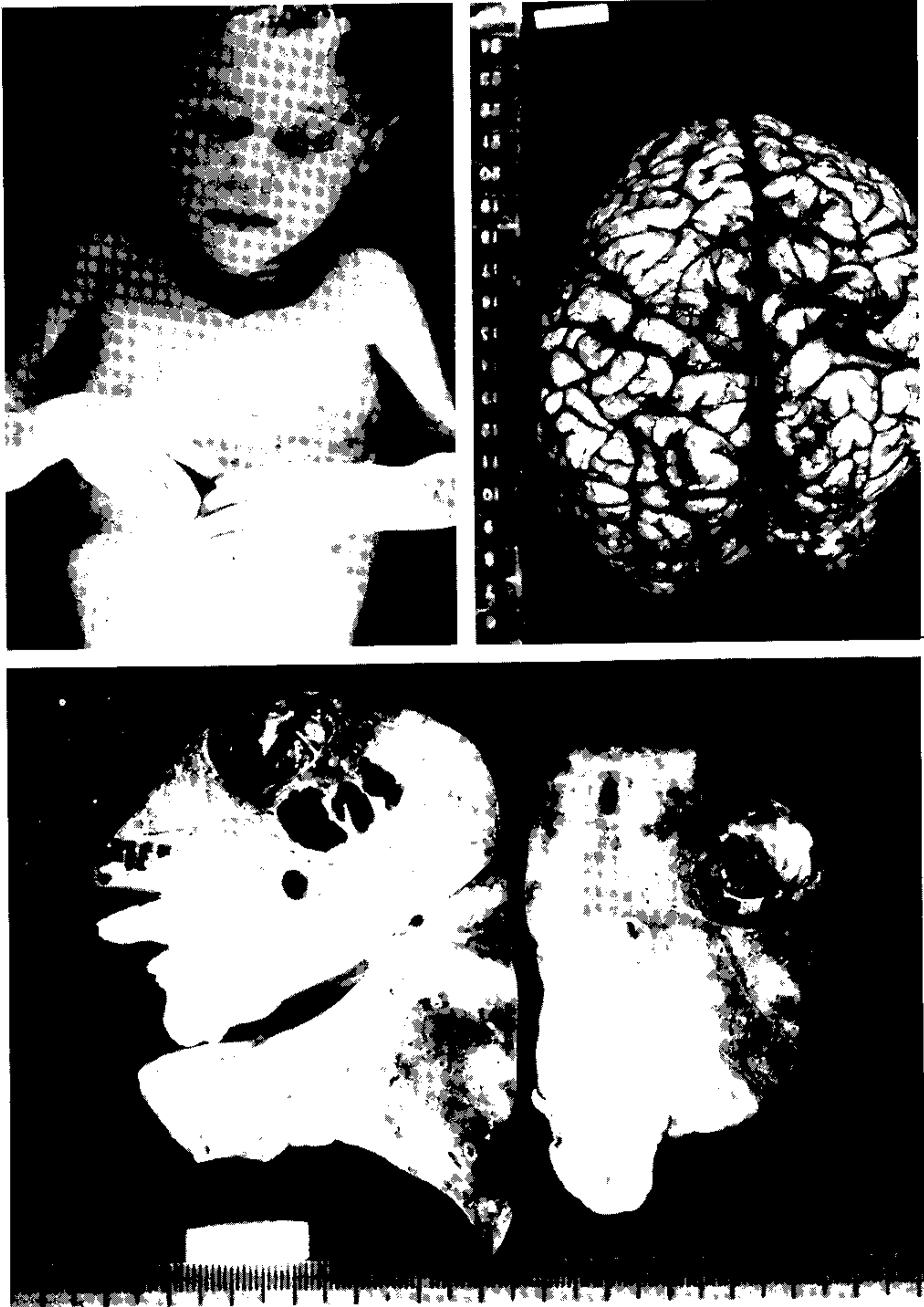
### CITOMEGALOVÍRUS – 4



(Dudgeon, 1976)

## HERPES SIMPLEX (HS)

A cervicite herpética é relativamente comum, atingindo 1% das gestantes de baixa condição sócio-econômica (Nahmias et al 1971<sup>a</sup>), geralmente relacionada ao tipo 2 ou genital, sendo que o tipo 1 também pode ser causa de infecção genital e doença neonatal. A contaminação do feto ocorre na maioria dos casos durante o parto vaginal através contacto direto com as lesões maternas assestadas na cérvix, vulva ou vagina. Há casos registrados na literatura em que a transmissão displacentária é eviente (Witzleben & Driscoll, 1965; Garcia, 1970; Mitchell & Mc Call, 1973), acompanhada de malformações congênitas de tipo muito semelhante. Tais observações, aliadas ao isolamento de vírus de abortos, sugerem que o VHS seja capaz de comprometer o conceito no período da organogênese, dando origem às malformações. Estas se localizam preferentemente no segmento cefálico do embrião e se manifestam como microcefalia, microftalmia, acompanhadas por vezes de cardiopatia e malformações digitais (South et al, 1969; Florman et al, 1973; Montgomery, Flanders & Yow, 1973).



Figs. 7 e 8 - Criança infectada in utero. Morte aos 3 anos; retardo mental e motor. Lesões destrutivas no córtex cerebral, produzidas pelo CMV.

Fig. 9 - Corte de pulmão de lactente com cistos congênicos e lesões citomegálicas viscerais.



Fig. 10 – Corte de ouvido interno. Presença de células citomegálicas na membrana de Reissner e epitélio da estria vascular.



A possibilidade de contaminação *in utero* é mais comum na infecção primária materna e no parto vaginal, não estando ainda definitivamente comprovada a eficácia da cesariana na profilaxia da virose congênita (Nahmias et al, 1971b).

A infecção sintomática no recém-nascido ocorre em 1/7.500 (Nahmias, Alford & Korones, 1970) partos. O risco de infecção neonatal é de aproximadamente 10% em mães com dados citológicos, sorológicos ou clínicos de infecção no terceiro trimestre. Em casos de isolamento do vírus à época do parto, a probabilidade de doença neonatal é de 40%. Embora não haja números precisos, a forma disseminada, acometendo principalmente cérebro, fígado e suprarrenais, parece rara. Os sobreviventes podem apresentar sequelas neurológicas. A infecção aguda pode ser inaparente, subclínica. No período pós-parto, as lesões oculares não raramente são porta de entrada à forma septicêmica (queratite, conjutivite, displasia retiniana).

O diagnóstico pode ser feito pelo neonatalista, necessitando-se por vezes do exame citológico e histopatológico. As lesões cutâneas estão presentes em apenas 54% dos casos (Nahmias, Josey & Naib, 1967; Nahmias, Alford & Korones, 1970). No recém-nascido o diagnóstico é de muita valia, por ser a doença contraída durante o parto, o que impede o aparecimento precoce dos anticorpos, não presentes à época de maior gravidade da virose.

Nas lesões recorrentes da genitália, o risco de infecção do concepto, segundo dados epidemiológicos, é pequeno para se considerar a interrupção da gestação, mas persiste o perigo da contaminação intrapartum (Hanshaw et al, 1973). Por este motivo, na presença de lesões primárias ou secundárias, a maioria dos AA. recomenda a cesária, antes da rotura das membranas. Lesões genitais paternas indicam exame virológico da cérvis uterina, mesmo sem lesões aparentes.

Segundo Hanshaw (1979), é importante o seguimento das crianças de mães portadoras de infecção herpética genital, por ser provável que a infecção *in utero* seja compatível com a sobrevivência e o aparecimento tardio de lesões neurológicas, mais comuns em prematuros.

### CAXUMBA

Os dados relativos ao poder patogênico do vírus da caxumba na vida pré-natal não permitem ainda conclusões definitivas. O vírus vacínico foi recuperado da placenta de gestantes soro negativas, o que demonstra a capacidade de atravessar a barreira placentária (Yamauchi, Wilson & St. Geme, 1974).

Seu poder teratogênico tem sido demonstrado na patologia experimental e humana (Swan, Tostevin & Black, 1946; Holowach, Thurston & Becker, 1957; Blattner, 1974). É ainda controverso o papel na etiologia de fibroelastose endocárdica. St. Geme et al (1966, 1971, 1972) verificaram reação de hipersensibilidade retardada ao vírus da caxumba em casos de fibroelastose primária, na ausência de anticorpos específicos e induziram o mesmo tipo de reação em macacos rhesus inoculados com este vírus. Garcia et al (1980) descreveram graves lesões placentárias e fetais em aborto espontâneo, tendo detectado o efeito citopático do vírus em tecidos coriônicos e do embrião, em abortos profiláticos.

### VARICELA – ZOSTER

Em virtude de possuírem propriedades biológicas idênticas, estes dois vírus, varicela e zoster, serão estudados conjuntamente. É bem conhecida e infecção perinatal, acompanhada de lesões feto-placentárias disseminadas, essencialmente necróticas, mas há

poucos relatos do seu poder verdadeiramente teratogênico. Manson, Logan & Loy, (1960), citam duzentos e noventa e três casos de varicela em gestantes, aliadas a sete casos de grandes malformações, que, no entanto, não apresentavam aspecto uniforme. Laforet & Lynch (1947) observaram criança portadora de malformações múltiplas aliadas a escaras cutâneas, atrofia e paralisia de membros, dedos rudimentares, convulsões, atrofia cortical e hipoplasia cerebelar. Desde então, casos esporádicos semelhantes têm sido relatados (Dudgeon, 1976). À semelhança das anomalias, as lesões cutâneas idênticas às seqüelas de varicela ou zoster sugerem que, em certas circunstâncias, a infecção da gestante por estes vírus possa ser causa de defeitos congênitos.

### VARÍOLA – VACINA

O vírus da varíola provoca no organismo da gestante fenômenos tóxicos decorrentes da gravidade da infecção, que por si podem provocar a morte do conceito, ocasionando abortos, natimortos e prematuros. Na placenta e feto desencadeia processo essencialmente necrótico, preferentemente localizado nas vilosidades coriais. Não há dados na literatura referentes à capacidade de produzir malformações. Por ser atualmente rara, os casos de infecção congênita são observados esporadicamente. Autopsiamos, em 1960, aborto no Instituto Médico Legal portador de lesões cutâneas sob a forma de áreas extensas de necrose de coagulação, cutâneas e viscerais; na placenta identificou-se vilosite devastante e inclusões próprias do vírus no núcleo e citoplasma das células teciduais. Em dois casos de alastrim verificamos lesões idênticas.

A vacina contra varíola parece não ser danosa à gestante, havendo controvérsias quanto ao comprometimento fetal. Segundo Greenberg, Yankaver & Krugman (1949) em 9.000.000 de vacinas aplicadas em Nova Iorque (1945) não se verificou aumento de malformações ou causas de morte pré-natal atribuíveis às mesmas, sendo idêntica a experiência de Hardy (1973) com oitocentas gestantes vacinadas. Mac Donald & Mac Arthur (1953) referem caso de vacinação no primeiro trimestre acompanhada de morte do conceito e eliminação, três meses após, de feto portador de vacinia generalizada. Comparam a infecção protraída à infecção fetal crônica, atualmente bem caracterizada, na rubéola e infecção citomegalovírica congênitas. Tondury & Foukas em autópsias de embriões, apesar de caracterizarem lesões degenerativas, não verificaram malformações (1953, 1964).

### VÍRUS DE HEPATITE

Blattner & Heys (1961), através revisão da literatura, observaram raros casos de associação de hepatite em gestante e malformações congênitas, assinalando que número reduzido de casos impedia conclusões definitivas. Brown (1970) evidenciou antígeno Australia no sangue de recém-nascidos portadores de defeitos congênitos, sendo que algumas das mães tinham apresentado a doença.

Na hepatite A ou epidêmica a contaminação materna no primeiro trimestre da gravidez pode ocasionar a morte do ovo e aborto. Se a contaminação se faz no segundo trimestre, o feto geralmente não é comprometido, provavelmente pela proteção placentária; no terceiro trimestre é freqüente o parto prematuro e saída da criança. O não comprometimento fetal poderia ser explicado ou pelo tamanho do vírus, incapaz de penetrar a barreira placentária ou devido à passagem de anticorpos maternos que protegeriam o feto (Alagille, 1974).

A hepatite sérica foi considerada por Stokes (1951) causa de hepatite neonatal, por via transplacentária, sendo transmitida a doença através a inoculação do sangue materno ou do recém-nascido a voluntários.



Fig. 11 – Natimorto portador de lesões cutâneas em caso de varíola materna.



### SARAMPO

Em qualquer período da gestação é possível a infecção transplacentária pelo vírus do sarampo, tendo-se verificado abortos, natimortos, malformações e infecção neonatal associados à virose materna. Packer (1950) acompanhou dezoito gestações complicadas por sarampo, seis durante o período embrionário; o seguimento prolongado das crianças evidenciou surdez em um caso e retardo mental em outro. Dyer (1940) observou em nove de vinte e quatro casos interrupção espontânea da gestação. A maior série (cento e três casos) é a de Manson, Legan & Loy (1960), em que não se registrou aumento de abortos e natimortos em comparação com grupo controle; assinalou-se, porém, a presença de embriopatas e aumento de mortalidade infantil nos filhos de mães infectadas no primeiro trimestre. Não se observou porém, tipo característico de malformação fato que, aliado ao pequeno número de casos observados, impede conclusões definitivas quanto ao poder teratogênico deste vírus. Os dados existentes na literatura, no entanto, sugerem maior risco de malformações nas gestações complicadas por sarampo durante o período embrionário.

### ENTEROVÍRUS

Apesar da alta frequência de infecção por vírus deste grupo, sob a forma endêmica, não há ainda fatos bem estabelecidos que comprovem seu papel teratogênico.

Os *ECHO vírus* produzem comumente viremia e parecem ter a capacidade de cruzar a barreira placentária, tendo sido isolada da placenta de recém-nascido assintomático. Dois estudos prospectivos destinados à avaliação dos efeitos adversos dos vírus Echo durante a gestação não evidenciaram diferenças significativas em relação a grupo controle (Landsman, Grist & Ross, 1964; Kleiman et al, 1962). Em contraste, avoluma-se literatura relativa à infecção neonatal, que pode assumir forma grave, fatal ou subclínica (Hughes et al, 1972; Krous, Kietzman & Ray, 1973; Phillip & Larson, 1973).

*PÓLIO-VÍRUS* — a frequência desta virose na gestação é atualmente muito menor, em virtude de programas bem planejados de imunização. A gestante é bem mais sensível aos pólio-vírus, principalmente no fim da gravidez. A infecção transplacentária foi documentada pelo isolamento do vírus deste órgão (Schaffer, Fox & Chen, 1954). As opiniões são controversas no que diz respeito ao seu poder teratogênico (Elliott, McAllister & Albert, 1956). As conseqüências mais comuns são aborto, natimorto, prematuro e infecção neonatal, devendo-se assinalar que grande número de recém-nascidos escapa à doença (Bates, 1955). A vacina não oferece risco e assegura ao feto, quando aplicada no início da gestação, imunidade passiva, que descrece progressivamente até o primeiro trimestre de vida.

*COXSACKIE* — a maioria das infecções é adquirida após o nascimento podendo, no entanto, ser causa de doença grave na vida fetal e provavelmente de malformações (Makower, Skurska & Halazinska, 1958; Benirschke & Pendleton, 1958; Cherry, Soriano & Jahn, 1968). Inúmeros trabalhos apontam a relação entre a infecção pelo Cocksackie tipo B e cardiopatias congênicas; assim, Brown & Evans (1967), em estudo prospectivo (9.000 gestações), demonstraram associação entre cardiopatias congênicas e soroconversão materna durante a gestação. Burch & Evan, (1969) identificaram miocardite intersticial na maioria de cinquenta nati e neomortos, em cujo material de autópsia conseguiram evidenciar, através imunofluorescência, antígeno coxsackie B no miocárdio.

Os vírus deste tipo têm a propriedade de produzir lesões características em animais lactentes, sendo inócuos a animais adultos da mesma espécie. Kibrick, (1961) em artigo de revisão, (cinquenta e quatro casos) refere dois quadros clínicos no recém-nascido humano, com manifestações clínicas discretas e recuperação total ou infecção grave, com

comprometimento do miocárdio e alta letalidade. Sugere que certo número de casos de miocardite crônica de aparecimento tardio possa ser consequência de infecção pré-natal pelo Coxsackie B.

### ADENOVÍRUS

Os vírus deste grupo não são considerados, até o presente, causa de malformações ou de morte fetal (Hardy, 1973). No entanto, atingem o recém-nascido e o lactente, ocasionando infecção persistente sob a forma de febre, conjuntivite e inflamação das vias respiratórias, tendo sido isolados do sangue e urina.

### INFLUENZA

As infecções produzidas pelos vírus respiratórios são mais frequentes em gestantes. Sever & White (1968) verificaram nos Estados Unidos incidência de 360/10.000 gestações, em comparação com a 5 a 10/10.000 para o sarampo e rubéola. Na mulher grávida a influenza se manifesta sob aspectos clínicos variados, desde a forma inaparente às de maior gravidade, com localização pulmonar e repercussão cárdio-vascular (Siegel, Fuerst & Peres, 1966).

Coffery & Jessop em Dublin (1959) assinalaram aumento de malformações em relação a grupo controle, preferentemente localizadas no sistema nervoso central. Experimentalmente, Blattner (1974) conseguiu produzir anomalias de desenvolvimento neuro-óculo-auditivas em embriões de pinto. Estudos prospectivos baseados no diagnóstico laboratorial de virose materna demonstraram igualmente possível papel teratogênico, assim como causa de perdas fetais, prematuridade e morbidade neonatal (Hardy, 1961).

Como os efeitos danosos ao conceito incidem na forma subclínica e clínica da infecção materna, acredita-se que o poder patogênico do vírus esteja na dependência da sua passagem transplacentária. Acentuam os AA a necessidade de trabalhos programados com o fim de elucidar o papel representado pelo vírus da influenza e o das drogas utilizadas na terapêutica para debelar a infecção materna.

### TOXOPLASMOSE CONGÊNITA

O *Toxoplasma gondii*, protozoário intracelular, produz na gestante, como o citomegalovírus, infecção comumente assintomática. A transmissão congênita ainda é tema sujeito a discussão. Dados clínicos e epidemiológicos provenientes de estudos prospectivos têm demonstrado que o comprometimento do conceito se processa, na grande maioria dos casos, quando a infecção materna é adquirida durante a gestação, através a passagem do parasito pela placenta (Desmonts & Couvreur, 1974; Kraubig, 1966; Kimball, Kean & Fuchs, 1971). Os trabalhos de Werner (1963, 1968); Langer (1963a,b), Weinman (1963) assim como os estudos experimentais de Beverley (1959); Huldt (1960); Remington, Jacobs & Melton (1961), Remington (1968) apontam a possibilidade de contaminação intrauterina nos casos de infecção crônica materna, por reativação de infecção latente.

O período do desenvolvimento fetal em que se instala a infecção materna determina, segundo Thalhammer (1962), a sintomatologia do recém-nascido, baseando-se no conceito da identidade da evolução da doença do feto à do adulto. Também a forma congênita se inicia por fase aguda em que há disseminação multivisceral, seguida por fase subaguda e a ulterior, de seqüelas. Quando precoce, no geral após o primeiro trimestre, os dois primeiros estágios se processarão *in utero*, nascendo a criança com seqüelas. À medida que diminui o tempo entre contaminação fetal e o nascimento aumentam as possibili-

dades de se detectar encefalite aguda ou comprometimento multivisceral. Por estas razões, Desmots & Couvreur (1974) separam dois grupos: os que resultam de infecção contraída do 2º-6º mês, portadores dos sinais clínicos característicos (micro ou hidrocefalia, calcificações cerebrais, corioretinite) e os que apresentam a forma subclínica da protozoose, adquirida no fim da gestação. Alford et al (1969, 1975) avaliam que em dez recém-nascidos infectados apenas um apresenta sinais típicos ao nascimento, embora os demais possuam anormalidades líquóricas e neurológicas assim como retardo mental.

O *Toxoplasma gondii* não acarreta malformações na acepção genérica de anomalias estruturais, mas sim lesões inflamatórias e degenerativas multiviscerais, comprometendo essencialmente o sistema nervoso central e olho, causa de deformações em órgãos primitivamente bem constituídos (Dunn, 1976), sendo as principais microcefalia, hidrocefalia, microftalmia. Menos comum a forma generalizada da doença, caracterizada por icterícia, hepato-esplenomegalia, linfadenopatia, eritema máculo-papular.

A presença de IgM específica no cordão ou no sangue do recém-nascido na primeira semana de vida demonstra infecção. A maioria das investigações considera que o tratamento deva ser efetuado nos assintomáticos, a fim de prevenir as seqüelas neurosensoriais (Remington & Desmonds, 1976).

## SUMMARY

Review of the infective causes of *Congenital Anomalies*, including *Malformations*, which arise during the embryonic period as a result of primary errors in morphogenesis and *Deformations*, which arise in later fetal life and are alterations in the form or structure of a previously normally formed organ.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALAGILLE, D., 1974. Contamination virale transplacentaire ou perinatale? *Arch. Fr. Pédiatr.* 31 :733-737.
- ALFORD JR.; C.A.; FOFT, J.W.; BLANKENSHIP, W.J.; CASSADY, G. & BENTON JR.; J.W., 1969. Subclinical central nervous system disease of neonates: A prospective study of infants born with increased levels of IgM. *J. Pediatr.* 75 :1167-1178.
- ALFORD JR.; C.A.; STAGNO, S. & REYNOLDS, E.W., 1975. Infections of the fetus and the newborn infant. In KRUGMAN, S. & GERSHOW, A.A., eds; Symposium on infections of the fetus and the newborn infant. National Foundation. New York, pp. 133-157.
- BATES, T., 1955. Poliomyelitis in pregnancy fetus and newborn. *Am. J. Dis. Child.* 90 :189-195.
- BELLANTI, J.A.; ARTENSTEIN, M.S.; OLSON, L.C.; BUESCHER, E.L.; RUHRS, C.E. & MILSTEAD, K.L., 1965. Congenital rubella. *Am. J. Dis. Child.* 110 :464-472.
- BENIRSCHKE, K. & PENDLETON, M.E., 1958. Coxsackie virus infection. An important complication of pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 12 :305-308.
- BEVERLEY, J.K.A., 1959. Congenital transmission of toxoplasmosis through successive generations of mice. *Nature.* 183 :1348-1349.
- BLATTNER, F.J. & HEYS, F.M., 1961. Role of viruses in the etiology of congenital malformations. Publ. Cº Inc., New York, pp. :311-352.
- BLATTNER, R.J., 1974. The role of viruses in congenital defects. *Am. J. Dis. Child.* 128 :781-786.



- BROWN, G.C. & EVANS, T.N., 1967. Sorologic evidence of coxsackie virus. Etiology of congenital heart disease. *JAMA*. 199 :151-155.
- BROWN, G.C., 1970. Maternal virus infections and congenital anomalies: A prospective study. *Arch. Environ Health* 21 :326-365.
- BURCH, G.E. & EVANS, T.N., 1969. Interstitial and sorologic evidence of coxsackie B myocarditis in infants and children. *JAMA*. 203 :55-62.
- CHANG, TE-WEN., 1974. Rubella reinfection and intrauterine involvement. *J. Pediatr.* 84 :617-618.
- CHERRY, J.D.; SORIANO, F. & JAHN, C.L., 1968. Search for perinatal viral infection. A prospective clinical, virologic and sorologic study. *Am. J. Dis. Child.* 116 :245-250.
- COFFEY, V.P. & JESSOP, W.J.E., 1959. Maternal influenza and congenital deformities. A prospective study. *Lancet*. 2 :935-938.
- DESMONTS, G. & COUVREUR, J., 1974. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *N. Engl. J. Med.* 290 :1110-1116.
- DUDGEON, J.A., 1969. Congenital rubella-pathogenesis and immunology. *Am. J. Dis Child.* 118 :35-44.
- DUDGEON, J.A., 1970. Teratogenic effect of rubella virus. *Proc. R. Soc. Med.* 1254-1262.
- DUDGEON, J.A., 1976. Human malformations: infective causes of human malformations. *Br. Med. Bull.* 32 :77-83.
- DUNN, P.M., 1976. Human malformations: Congenital postural deformities. *Br. Med. Bull.* 32 :71-76.
- DYER, I., 1940. Measles complication pregnancy. Report of 24 cases with three instances of congenital measles. *S. Med. J.* 33 :601-604.
- EILARD, T. & STRANNEGARD, O., 1974. Rubella reinfection in pregnancy followed by transmission to the fetus. *J. Infect. Dis.* 129 :594-596.
- ELLIOT, G.B.; McALLISTER, J.F. & ALBERT, C., 1956. Fetal poliomyelitis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 72 :896-902.
- EMBIL, J.A.; OZERE, R.L. & HALDANE, E.V., 1970. Congenital cytomegalovirus infection in two siblings from consecutive pregnancies. *J. Pediatr.* 77 :417-421.
- FLORMAN, A.L.; GERHSON, A.A.; BLACKETT, P.R. & NAHMIAS, A.J., 1973. Intrauterine Infection with her herpes simplex virus. Resultant congenital malformations. *JAMA*. 225 :129-132.
- GARCIA, A.G.P., 1970. Maternal Herpes simplex infection causing abortion. Histopathologic study of the placenta. *Hospital* 78 :1267-1274.
- GARCIA, A.G.P.; PEREIRA, J.M.S.; VIDIGAL, N.; LOBATO, Y.Y.; PEGADO, C.S.; CASTELO BRANCO, J.P., 1980. Intrauterine infection with mumps virus. *Obstet. Gynecol.* 56 :756-759.
- GOLDMAN, R.L.; BANK, R.W. & WARNER, N.E., 1969. Cytomegalovirus infection of the cervix: An "incidental" finding of possible clinical significance. *Obstet Gynecol.* 34 :326-329.
- GREENBERG, M.; YANKAVER JR., A. & KRUGMAN, S., 1949. The effect of smallpox vaccination during pregnancy on the incidence of congenital malformations. *Pediatrics*. 3 :456-467.
- GREGG, N.M., 1941. Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans. Ophthalmol. Soc. Aust.* 3 :35-46.
- GREGG, N.M., 1944. Further observations on congenital defects in infants following maternal rubella. *Trans. Ophthalmol. Soc. Aust.* 4 :119-131.

- GRUENWALD, P., 1958. Malformations caused by necrosis in the embryo. *Am. J. Pathol.* 34 :77-103.
- GRUENWALD, P., 1966. Mechanisms of abnormal embryonic development. *Clin. Obstet. Gynecol.* 9 :598-602.
- GUENTER, K.E. & ESTELA, L.A., 1971. Rubella antibody determination among pregnant women in US Military Communities in Europe. *Obstet. Gynecol.* 37 :343-347.
- HANSHAW, J.B., 1970. Developmental abnormalities associated with congenital cytomegalovirus infection *Adv. Teratol.* 4 :64-93.
- HANSHAW, J.B., 1979. Herpes virus hominis infections in the fetus and the newborn. *Am. J. Dis. Child.* 126 :546-555.
- HANSHAW, J.B.; SCHULTZ, F.W.; MELISH, M.M. & DUDGEON, J.A., 1973. Intrauterine infections. In ELLIOTT, K. & KNIGHT, J., eds.: Ciba Foundation Symposium. N.S. nº 10. Assoc. Publ. Amsterdam. pp. 23-32.
- HARDY, J.B., 1961. The effect of Asian influenza on the outcome of pregnancy. Baltimore, 1957-1958. *Am. J. Publ. Health.* 51 :1182-1188.
- HARDY, J.B., 1973. Fetal consequences of maternal viral infections in impregnancy. *Arch. Otolaryngol.* 98 :218-227.
- HAYES, K.; DANKS, D.M.; GIBAS, H. & JACK, I., 1972 – Cytomegalovirus in human milk. *N. Engl. J. Med.* 287 :177-178.
- HILDERBRANDT, R.J.; SEVER, J.L.; MARGILETH, A.M. & CALLAGAN, D.A., 1967. Cytomegalovirus in the normal pregnant women, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 98 :1125-1128.
- HOLOWACH, J.; THURSTON, D.L. & BECKER, B., 1957. Congenital defects in infants following mumps during pregnancy. A review of the literature and a report of chorioretinitis due to fetal infection. *J. Pediatr.* 50 :689-694.
- HORSTMANN, D.M.; PAJOT, T.G. & LIEBHABER, H., 1969. Epidemiology of rubella: Subclinical infection and occurrence of reinfection. *Am. J. Dis. Child.* 118 :133-136.
- HUGHES, J.R.; WILFERT, C.M.; MOORE, M.; BERNIRSCHKE, K. & HAYAS-GUEVARA, E., 1972. Echovirus 14 infection associated with fatal neonatal hepatic necrosis. *Am. J. Dis Child.* 123 :61-67.
- HULDT, G., 1960. Experimental toxoplasmosis. Transplacental transmission in guinea pigs. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 49 :176-188.
- JOHNSON, T., 1975. Progressive rubella encephalitis. *N. Engl. J. Med.* 292 :1023-1024.
- KRAUBIG, H., 1966. Preventive handling der konnatalen Toxoplasmosis. In KIRCHOFF, H. & KRAUBIG, H. eds.: Toxoplasmosis. Praktische Fragen und Ergebnisse. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, pp. 104-122.
- KIBRICK, S., 1961. Viral infections of the fetus and newborn. In :PEELARD, M. ed: Perspectives in virology, vol. 2. Burges Publishing Co, Mineapolis, pp. 141-159.
- KIMBALL, A.C.; KEAN, B.H. & FUCHS, F., 1971. Congenital toxoplasmosis: A prospective study of 4.048 obstetric patients. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 111 :211-218.
- KING-LEWIS, P.A. & GARDNER, S.D., 1969. Congenital Cytomegalic inclusion disease following intrauterine transfusion. *Br. Med. J.* 2 :603-605.
- KLEINMAN, H.; PRINCE, J.T.; MATHFY, W.W.; ROSENFELD, A. B.; BEARMAN, J.E. & SYVERTON, J.T., 1962. Echo 9 virus infection and congenital abnormalities – A negative report. *Pediatrics.* 29 :261-269.

- KROUS, H.F.; KIETZMAN, D. & RAY, G., 1973. Fatal infections with echovirus types 6 and 11 in early infancy. *Am. J. Dis. Child.* 126 :842-846.
- LAFORET, E.G. & LYNCH, C.L., 1947. Multiple congenital defects following maternal varicella. *N. Engl. J. Med.* 236 :534-537.
- LANDSMAN, J.B.; GRIST, N.R. & ROSS, C.A.C., 1964. Echo 9 virus infection and congenital malformation. *Br. J. Prev. Soc. Med.* 18 :152-155.
- LANGER, H., 1963<sup>a</sup>. Repeated Congenital infection with toxoplasma gondii, *Obstet. Gynecol.* 21 :318-329.
- LANGER, H., 1963<sup>b</sup>. Intrauterine toxoplasma Infektionom. G. Thieme Verlag, Stuttgart.
- LE TAN VINH, TRAN VAN DUC; St. THIEFREY & LELONG, M., 1973. Association de malformation congénitale et de cytomégalie. Etude de 18 observations anatomo-cliniques. *Nouv. Presse Méd.* 2 :1411-1415.
- MAC DONALD, A.M. & MAC ARTHUR, P., 1953. Foetal vaccinia. *Arch. Dis. Child.* 28 :311-315.
- MAKOWER, H.; SKURSKA, Z. & HALAZINSKA, L., 1958. On transplacental infection with coxsackie virus. *Tex. Rep. Biol. Med.* 16 :346-352.
- MANSON, M.M.; LOGAN, W.P.D. & LOY, R.M., 1960. Rubella and other virus infections during pregnancy (Ministry of Health. Reports in Public Health and Medical Subjects n<sup>o</sup> 101) H.M.S.O. London.
- MARSHALL, W.C., 1973. In: ELLIOTT, K. & KNIGHT, J., ed. Intrauterine infections. 3-12 (Ciba Foundation Symposium n.s.n: 10) Associated Scientific Publishers, Amsterdam & London.
- MELISH, M.E. & HANSHAW, J.B., 1973. Congenital Cytomegalovirus infection. Developmental progress of infants detected by routine screening. *Am. J. Dis. Child.* 126 :190-194.
- MITCHELL, J.E. & MC CALL, F.C., 1973. Transplacental infection by herpes simplex virus. *Am. J. Dis. Child.* 106 :207-209.
- MONIF, G.R.; EGAN, E.A.; HELD, B. & EITZMAN, D., 1972. The correlation of maternal cytomegalovirus infection during varying stages in gestation with neonatal involvement. *J. Pediatr.* 80 :17-20.
- MONTGOMERY, J.R.; FLANDERS, R.W. & YOW, M.D., 1973. Congenital anomalies and hepersvirus infection. *Am. J. Dis. Child.* 126 :364-366.
- NAEYE, R.L. & BLANC, W., 1965. Pathogenesis of congenital rubella. *JAMA.* 194 :109-115.
- NAHMIAS, A.J.; JOSEY, W.E. & NAIB, Z.M., 1967. Neonatal herpes simplex infection. Role of genital infection in mother as the source of virus in the newborn. *JAMA.* 199 :164-168.
- NAHMIAS, A.J.; ALFORD, C.A. & KORONES, S.B., 1970. Infection of the newborn with hepersvirus hominis. *Adv. Pediatr.* 17 :185-226.
- NAHMIAS, A.J.; JOSEY, W.E.; NAIB, Z.M.; FREEMAN, M.G.; FERNANDEZ, R.J. & WHEELER, J.H., 1971<sup>a</sup>. Perinatal risk associated with maternal genital herpes simplex virus infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 110 :825-834.
- NAHMIAS, A.J.; WALLS, K.W.; STEWART, J.; HERRMANN, K.L & FLYNT JR., W.J. 1971<sup>b</sup>. Torch complex-perinatal infections associated with toxoplasma and rubella, cytomegalo and herpes simplex viruses. *Pediatr. Res.* 5 :405-410.
- PACKER, A.D., 1950. The influence of maternal measles (morbili) on the unborn child. *Med. J. Aust.* 1 :835-838.



- PHILLIP, A.G.S. & LARSON, E.Y.J., 1973. Overwhelming neonatal infection with Echo 19 virus. *J. Pediatr.* 82 :391-397.
- REMINGTON, J.S.; JACOBS, L. & MELTON, M.L., 1961. Congenital transmission of toxoplasmosis from mother animals with acute and chronic infections. *J. Infect. Dis.* 108 :163-173.
- REMINGTON, J.S., 1968. Toxoplasma and congenital infection. Birth Defects. Original article Series: Intrauterine Infections, vol. 4, pp. 47-56.
- REMINGTON, J.S. & DESMONDS, G., 1976. Toxoplasmosis. In infectious diseases of the fetus and newborn infant. W.B Saunders Company. Philadelphia, pp. 191-332.
- REYNOLDS, D.W.; STAGNO, S.; HOSTY, T.S.; TILLER, M. & ALFORD JR., C.A., 1973. Maternal cytomegalovirus excretion and perinatal infection. *N. Engl. J. Med.* 289 :1-5.
- SCHAFFER, M.; FOX, M.J. & LI, CHEN A., 1954. Intra-uterine poliomyelitis infection. *JAMA* 155 :248-250.
- SEVER, J.L.; NELSON, K.B. & GILKESON, M.R., 1965. Rubella epidemic 1964. Effect on 600 pregnancies : Preliminary and laboratory findings through the neonatal period: A report from the collaborative study on cerebral palsy. *Am. J. Dis. Child.* 110 :395-407.
- SEVER, J.L. & WHITE, L.R., 1968. Intrauterine viral infection. *Ann. Rev. Med.* 19 :471-486.
- SIEGEL, M.; FUERST, H.T. & PERES, W.S., 1966. Comparative fetal mortality in maternal virus diseases. *N. Engl. J. Med.* 274 :768-771.
- SOUTH, M.A.; TOMPKINS, W.A.F.; MORRIS, C.R.; RAWLS, W.E., 1969. Congenital malformation of the central nervous system associated with genital type (type 2) herpesvirus. *J. Pediatr.* 75 :13-18.
- ST. GEME JR., J.W.; NOREN, G.R. & ADAMS, P., 1966. Proposed embryopathic relation between mumps virus and primary endocardial fibroelastosis. *N. Engl. J. Med.* 275 :339-347.
- ST. GEME JR., J.W.; PERALTA, H.; FARIAS, E.; DAVIS, C.W.E. & MOREN, G.R., 1971. Experimental gestational mumps virus infection and endocardial fibroelastosis. *Pediatrics.* 48 :821-826.
- ST. GEME JR., J.W.; PERALTA, H. & VAN PELT, L.F., 1972. Intrauterine infection of the rhesus monkey with mumps virus: Abbreviated viral replication in the immature fetus as an explanation for split immunologic recognition after birth. *J. Infect. Dis.* 126 :249-256.
- STERN, H.; ELEK, S.D.; BOOTH, J.C. & FLECK, D.G., 1969. Microbial causes of mental retardation. The role of prenatal infections with cytomegalovirus, rubella virus, and toxoplasma. *Lancet.* 2 :443-448.
- STERN, H. & TUCKER, S.M., 1973. Prospective study of cytomegalovirus infection in pregnancy. *Br. Med. J.* 2 :268-270.
- STOKES JR., J. 1951. Viral hepatitis in the newborn, clinical features, epidemiology and pathology. *Am. J. Dis. Child.* 82 :213-216.
- SWAN, C.; TOSTEVIN, A.L. & BLACK, G.H.B., 1946. Final observations on congenital defects in infants following infectious diseases during pregnancy, with special reference to rubella. *Med. J. Aust.* 2 :889-908.
- THALHAMMER, O., 1962. Congenital toxoplasmosis. *Lancet* 1 :23-24.
- TONDURY, G., 1953. Les embryopathies causés par des viroses de la grossesse. *Études Néonatales* 2 :107-134.
- TONDURY, G. & FOUKAS, M., 1964. Du Gefährdung des menschlichen Keimlings durch Peckenimpfung in Graviditate. *Pathol. Microbiol.* 27 :602-623.

- TOWNSEND, J.J.; BARINGER, J.R.; WOLINSKY, J.S.; MALANND, M.; MEDNICK, J.P.; PANITCH, H.S.; SCOTT, R.A.T.; OSHIRO, L.S. & CREMER, N.E., 1975. Progressive rubella panencephalitis. Late onset after congenital rubella. *N. Engl. J. Med.* 292 :990-993.
- WEINMAN, R., 1963. Editorial. *Obstet. Gynecol.* 21 :391.
- WEIL, M.L.; ITABASHI, H.H.; CREMR, N.E.; OSHIRO, L.S.; BENNETTE, E.H. & CARNAY, L., 1975. Chronic progressive panencephalitis Due to rubella virus simulating subacute sclerosing panencephalitis. *N. Engl. J. Med.* 292 :994-998.
- WERNER, H., 1963. Toxoplasma. Infection und schwangerschaft der histologische nachweis des intrauterinen infekstisus. *Weges. Klin. Wschr.* 41 :96-101.
- WERNER, H., 1968. Latent intrauterine infection with Toxoplasma gondii. *Bol. Chil. Parasitol.* 23 :98-101.
- WITZLEBEN, C.L. & DRISCOLL, S.G., 1965. Possible transplacental transmission or herpes simplex infection. *Pediatrics.* 36 :192-199.
- YAMAUCHI, T.; WILSON, C. & ST. GEME, J.W.Jr., 1974. Transmission of live attenuated mumps virus to the human placenta. *N. Engl. J. Med.* 290 :710-712.