

Enfermedad herpética neonatal: una entidad olvidada.

Rojas Recio B., Grande Tejada A. M., Fernández Calderón E. M.,
Gonzalez-Tomé M. I., Tejado Balsera J. J.
Hospital Materno-Infantil Badajoz.

Autor para correspondencia: Bárbara Rojas Recio: brojasrecio@gmail.com.

Resumen: La infección congénita por VHS es una entidad no incluida habitualmente en el diagnóstico diferencial de sepsis clínica neonatal. La ausencia de lesiones genitales maternas induce frecuentemente al error diagnóstico. Actualmente, la determinación serológica frente a VHS-1 y VHS-2 no está incluida en el cribado gestacional; esto sumado a que la primoinfección materna es asintomática, induce al retraso en el diagnóstico y tratamiento de la infección por VHS en el periodo neonatal; hecho que condiciona la elevada morbimortalidad de esta patología.

Niña de 12 días de vida con clínica sugestiva de sepsis, sin antecedentes maternos de lesiones genitales compatibles con infección por herpes simple, en la que la sospecha diagnóstica y el inicio precoz de tratamiento antiviral con aciclovir condicionaron de forma significativa su evolución clínica.

Palabras clave: Herpes simple, infección, congénita, neonatal, recién nacido, VHS, aciclovir.

Herpes simplex neonatal: a forgotten disease

Abstract: Congenital HSV infection is usually not included in clinical differential diagnosis of neonatal sepsis. The absence of maternal genital lesions often leads to misdiagnosis. Currently, serologic determination against HSV-1 and HSV-2 is not included in the gestational screening; this added to the maternal primary infection is asymptomatic, leads to delay in diagnosis and treatment of HSV infection in the neonatal period; what conditions the high morbidity and mortality of this disease.

A 12 days old child with clinical sepsis, without maternal history of lesions suggests herpes simplex infection; in which the suspected diagnosis and early antiviral treatment with acyclovir significantly conditioned its clinical evolution.

Keywords: Herpes simplex, infection, congenital, neonatal, newborn, VHS, acyclovir.

Recibido: 02-03-2015 Aceptado: 07-05-2015

Vox Paediatrica 2015; XXII(1):46-49

Introducción

Los virus herpes simple 1 (VHS-1) y herpes simple 2 (VHS-2) son patógenos humanos que infectan superficies muco-cutáneas, y pueden diseminarse por el organismo. La infección genital por VHS es una de las infecciones de transmisión sexual más comunes, con un pico de incidencia en mujeres en edad reproductiva; por ello existe la posibilidad de transmisión del virus al niño.

La infección por VHS en el periodo neonatal (prime-

ros 28 días de vida), es poco frecuente (1/3200 partos aproximadamente¹⁻⁵), pero de gran relevancia, pues puede ser devastadora para el recién nacido. Por ello es importante que el diagnóstico se realice lo más precozmente posible; para lo cual es fundamental un elevado índice de sospecha.

La primoinfección materna habitualmente es asintomática. Posteriormente, ambos virus establecen latencia de por vida en los ganglios (sacro)^{5,6}; desde donde

pueden reactivarse y provocar recurrencias (sintomáticas o subclínicas), facilitando la transmisibilidad del virus¹⁻².

La primoinfección de la mujer durante la gestación es la forma de infección con mayor probabilidad de transmisión al niño, hasta un 45%⁷, más si es próxima al parto¹⁻³. Otros factores que juegan un papel importante son: tipo de parto, estado inmunológico materno, integridad de la barrera mucocutánea y tiempo de rotura de membranas^{1,2,6}.

La infección neonatal puede adquirirse durante el parto, intraútero o postnatalmente: 85%, 4-5%^{5,8,9} y 10% de los casos respectivamente^{7,9}. Una vez adquirida la infección, la enfermedad suele manifestarse en la 2^a-4^a semana de vida⁹; diferenciándose 3 formas clínicas, que son superponibles^{1,2,5}:

- Cutáneo-ocular-oral (SEM, skin-eyes-mouth): 45% de los casos. Cursa con vesículas cutáneas, afectación oral y ocular (eritema, úlcera corneal, catarata¹⁰.) Responde bien al tratamiento, y el pronóstico es favorable; aunque un 50% presentará recurrencias, siendo posible la afectación neurológica.
- Enfermedad del sistema nervioso central (SNC): 30% del total. Cursa con fiebre, letargia y/o convulsiones. Puede o no asociar lesiones cutáneas. Con tratamiento la supervivencia es del 90-95%, pero incluso con una terapia correcta más del 50% presentará secuelas neurológicas^{6,7,11}.
- Enfermedad diseminada: Un 20%. Clínica muy similar a la sepsis bacteriana y lesiones cutáneas (75%), que pueden no estar al inicio del cuadro, lo que puede suscitar un error diagnóstico. La afectación visceral es variada: neumonitis, hepatitis, y en hasta 2/3 de los casos enfermedad del SNC. El pronóstico es desfavorable, sobre todo si la infección es por VHS-1; y sin tratamiento la evolución es hacia el fallo multiorgánico y la muerte en la mayoría de los casos.

Caso clínico

Niña de 12 días de vida que consulta por dificultad respiratoria y decaimiento. Los padres refieren notarla poco activa desde el 4^o día de vida, con empeoramiento progresivo, y succión débil. Paralelamente aparece una lesión vesículo-eritematosa infraocular izquierda, con secreción purulenta, tratada con antibiótico tópico (tobramicina y mupirocina); pese a lo cual evoluciona desfavorablemente, generándose una úlcera cutánea.

Exploración física: afectación importante del estado general, palidez cutánea marcada, relleno capilar enlentecido. FC 165 lpm, TA 65/43 mmHg. En hemitórax izquierdo varias pápulas, de 1 cm de diámetro. Una lesión costrosa en zona infraocular izquierda acompañada de edema palpebral ipsilateral. Latido hiperdinámico, tonos fuertes, pulsos saltones. Saturación de oxígeno 70% con aire ambiente, taquipnea con tiraje subcostal y aleteo nasal moderados. Auscultación pulmonar: Entrada

de aire bilateral disminuida, con crepitantes en hemitórax izquierdo. Decaimiento, hipotonía generalizada con escasa reactividad. Fontanela normotensa. Abdomen distendido con hepatomegalia de 1-2 cm.

Antecedentes: Gestación controlada, sin incidencias. Parto asistido con ventosa a las 40 semanas. Peso al nacimiento 2490 gramos. APGAR al 1^o y 5^o minuto de 10 puntos. Madre sana, fumadora (6-7 cigarrillos/día), con serología inmune para rubeola, y negativa para toxoplasma, sífilis, VIH, VHB y VHC. Determinación a las 36 semanas de gestación de *Streptococcus agalactiae* negativa. El padre refiere infección herpética labial recurrente, pero la madre no refiere lesiones herpéticas en mucosa oral ni genital.

La paciente es hospitalizada, iniciándose inmediatamente antibioterapia intravenosa de amplio espectro por sospecha de sepsis. De los estudios realizados al ingreso destaca: Plaquetopenia (52000). Proteína C reactiva (PCR) 67mg/l. Procalcitonina (PCT) 5,29 ng/ml, LDH 10959 UI/l, GOT 5716 UI/l, GPT 1349 UI/l, Na 117 mmol/l. Coagulación alterada (INR 1.6, TP y TTPA alargados). Fórmula leucocitaria y serie roja normales. Uroanálisis (incluidos tóxicos), determinación antigénica rápida del virus respiratorio sincitial (época epidémica) y radiografía de tórax normales. Inicialmente no está indicado realizar punción lumbar ante la inestabilidad clínica y las alteraciones analíticas de la paciente.

Durante las primeras 48 horas de hospitalización presenta fiebre (38,8°C), y evolución de las lesiones del tórax de pápulas a vesículas, con aparición de otras nuevas en cuero cabelludo. A nivel oftalmológico se diagnostica úlcera pancorneal izquierda. En ese momento se inicia aciclovir intravenoso a 10 mg/kg/8h, y aciclovir tópico sobre las lesiones descritas.

Persiste trombopenia progresiva (mínima 19000/ml), que requiere trasfusión de plaquetas. El cuarto día, tras su estabilización, se realiza punción lumbar: Leucocitos 50/ul, 98% mononucleares; proteínas 209 mg/dl, glucosa 89 mg/dl.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para VHS-1 en LCR y sangre resultó positiva. PCR en LCR para VHS-2 negativa. La serología demostró IgM e IgG positivas para VHS-1, VEB y parvovirus B19. Ig M para VHS2 negativa. PCR en sangre para VEB negativa.

Se aisló *Enterococcus faecalis* en exudado ótico, nasal, faríngeo y conjuntival. Hemocultivo, urocultivo y frotis umbilical negativos.

La serología materna mostró Ig G VHS-1 positiva, IgM negativa. IgG e IgM para VHS-2 negativas. IgM e IgG para VEB positivas; e IgG para parvovirus B19 positiva, con IgM negativa.

La evolución fue lenta, pero satisfactoria tras instaurar la terapia antiviral: El cuadro respiratorio mejoró en menos de 24 horas, aunque mantuvo oxigenoterapia 8 días (FiO2 máxima 0,4). Mantuvo hepatoesplenomegalia entre el 4^o-9^o día, que fue disminuyendo hasta su completa desaparición el 33^o día, acompañándose de

normalización de enzimas hepáticas y LDH. Presentó anemia multifactorial (Hb 6,4 g/dl) en las 2 primeras semanas, que obligó a trasfudir hematíes en una ocasión. La ecografía abdominal realizada para valoración de la hepatomegalia mostró una ectasia piélica izquierda con dilatación del uréter ipsilateral. En el estudio de orina apareció proteinuria en rango no nefrótico e hipercalciuria, consideradas producto de una tubulopatía secundaria a la infección herpética. Se normalizaron en tres semanas, y no han vuelto a detectarse alteraciones renales en controles sucesivos.

Cardiológicamente se diagnosticó de persistencia de ductus arterioso y comunicación interauricular pequeña, ambas sin repercusión hemodinámica.

Para valorar las posibles secuelas neurológicas se realizó EEG, RMN craneal y ecografía cerebral; que resultaron normales. Se repitió el *screening* metabólico neonatal y la otoemisiones, sin detectarse anomalías.

El tratamiento con aciclovir intravenoso se mantuvo 28 días, por persistencia de PCR VHS-1 positiva en LCR. Tras el alta mantuvo aciclovir oral durante 6 meses a dosis de 300 mg/m²/dosis cada 8 horas.

A los 12 meses de vida se realizó control serológico: IgG VHS1 positiva con IgM negativa. IgG para VHS-2, VEB y parvovirus B19 negativas (descartando primoinfección por ambos virus en la paciente).

Actualmente, con 15 meses de edad, presenta un desarrollo psicomotor y cognitivo normales. Ha presentado 2 recurrencias herpéticas oculares (7 y 9 meses) que han sido controladas con aciclovir tópico y oral; a pesar de lo cual ha precisado intervención quirúrgica por la queratopatía herpética

Discusión

En los últimos años se ha producido un importante incremento en la prevalencia de infecciones genitales causadas por VHS-1, a pesar de que VHS-2 presenta mayor tendencia a reactivarse y trasladarse hasta la superficie muco-cutánea genital^{3,5,9}. Según trabajos publicados, 2/3 de las infecciones neonatales por VHS son por VHS-1¹². Esto podría deberse a que los anticuerpos antiVHS2 que se transfieren desde la madre, a través de la placenta, confieren mayor inmunidad⁷, y al aumento del número de casos de infecciones genitales en la población adulta de transmisión oro-genital.

En cuanto a los datos clínicos, nuestra paciente sí presentaba síntomas neurológicos desde el inicio del cuadro, pero puede existir afectación del SNC en niños inicialmente sin sintomatología. Por ello siempre debe realizarse estudio de LCR a todo neonato con sospecha de infección por VHS.

La PCR para VHS en LCR es la técnica estándar utilizada para confirmar el diagnóstico de infección herpética neonatal por su elevada sensibilidad y especificidad. Se positiviza en las primeras 24 horas de la infec-

ción, y generalmente se hace negativa tras la primera semana de tratamiento con aciclovir (aunque puede mantenerse positiva semanas después de haber iniciado la terapia)¹³. El tratamiento intravenoso debe mantenerse hasta la negativización de la PCR en LCR. La persistencia de una PCR positiva en niños que están recibiendo tratamiento antiviral se asocia a un peor pronóstico, y se relaciona con infecciones por VHS resistentes a aciclovir¹⁴. En nuestro caso la PCR se mantuvo positiva 4 semanas, motivo por el que el tratamiento intravenoso se prolongó hasta 28 días.

Finalmente resaltar el impacto positivo sobre el pronóstico de una terapia precoz con aciclovir^{11,15}; y la mejor evolución neurológica en los neonatos que reciben terapia supresora con aciclovir oral a dosis 300 mg/m²/d durante 6 meses tras el tratamiento intravenoso, en comparación con los que no^{11,15,16}. Se ha detectado neutropenia transitoria en un 20% de los niños tratados con altas dosis de aciclovir, pero no otros efectos adversos significativos; y tampoco es común la aparición de resistencias tras su uso prolongado¹⁵⁻¹⁷.

Conflictos de intereses.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pinniti SG, Kimberlin DW. Maternal and Neonatal Herpes Simplex Virus Infections. *Am J Perinatol.* 2013; 30 (2): 113-119
2. Kimberlin DW, Balley J; Committee on Infectious Diseases and Committee on fetus and newborn. Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital herpes lesions. *Pediatrics* 2013; 131: 635-646.
3. Conca N, Labraña Y, Bercovich M, Cienfuegos G, Santolaya ME. Encefalitis herpética neonatal: dos gemelas, dos casos. *Rev Chilena Infectol* 2011; 28 (3):257-261.
4. McGoogan KE, Haafiz AB, Gonzalez Peralta RP. Herpes Simplex Virus Hepatitis in Infants: Clinical Outcomes and Correlates of Disease Severity. *J Pediatr* 2011; 159: 608-11.
5. Cherpes TL, Matthews DB, Maryak SA. Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. *Clin Obstet Gynecol* 2012; 5 (4): 938-944.
6. Amaya MI, Soper DE, Kilby JM. Preventing Neonatal Transmission of Herpes Simplex Virus. *Clin Obstet Gynecol* 2012; 55 (2): 510-520.
7. Robinson JL, Vaudry WL, Forgie SE, Lee BE. Prevention, recognition and management of neonatal HSV infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012; 10 (6): 675-685.
8. Marquez L, Levy ML, Munoz FM, Palazzi DL. A Report of Three Cases and Review of Intrauterine Herpes Simplex Virus Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 February; 30 (2): 153-157.

9. Berardi A, Lugli L, Rossi C, Laguardia Maria C, Guidotti I, Gallo C et al. Neonatal Herpes Simplex Virus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24 (S(1)): 88-90.
10. Liu S, Pavan-Langston D, Colvy KA. Pediatric Herpes Simplex of the Anterior Segment. *Ophthalmology*. 2012;119(10):2003-8
11. Kimberlin DW, Whitley RJ, Wan W, Powell DA, Storch G, Ahmed A, et al. Oral Acyclovir Suppression and Neurodevelopment after Neonatal Herpes. *N Engl J Med* 2011; 365: 1284-1292.
12. Kropp RY, Wong T, Cormier L. Neonatal Herpes Simplex Virus infections in Canada: result of a three-year national prospective study. *Pediatrics* 2006; 117 (6): 1955-1962.
13. Kimberlin DW, Lakeman FD, Arvin AM, Prober CG, Corey L, Powell DA et al. Application of the Polymerase Chain Reaction to the Diagnosis and Management of Neonatal herpes Simplex Virus Disease. *J Infect Dis* 1996; 174: 1162-1167.
14. Kakiuchi S, Nonoyama S, wakamatsy H, Kogawa K, Wang L, Kinoshita-Yamaguchi H et al. Neonatal Herpes Encephalitis caused by a virologically confirmed acyclovir-resistant Herpes Simplex Virus 1 Strain. *J Clin Microbiol*. 2013; 51 (1): 356-359.
15. VanderPluym C, Tawfik G, Hervas-Malo M, Lacaze-Masmonteil T, Kellner J, Robinson JL. Empiric acyclovir for neonatal herpes simplex virus infection. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25(8): 1278–1282
16. Pinninti SG, Kimberlin DW. Management of Neonatal Herpes Simplex Virus Infection and Exponure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2014; 99: 240-244.
17. Gonzalez-Tomé M.I, Grande Tejada A. Infecciones congénitas. Virus Herpes Simple. En: Noguera Julián A, Saavedra Lozano J, Núñez Cuadros E, coordinadores. *Infectología Pediátrica Avanzada. Abordaje práctico*. 1ª ed. España: Editorial Médica Panamericana; 2014. p.196-204.