Rev. Chil. Pediatr. 62 (1); 44-47, 1991

Infección congénita por virus *Herpes simplex*

Regina Schultz A.¹; Carmen Larrañaga L.^{1, 2}; Elba Wu H.²; Mónica Suárez G.¹

Prenatal herpes simplex virus infection

Five cases of probably intrauterine herpesvirus infection are discussed. Four of them had clinical evidence of neonatal herpes, which was disseminated in two patients, localized to skin in one case and with SNC compromised in other. Natal or post natal infections were not considered to be possible in these infants due to the presence of symptoms in the first 24 hours of life, which made ascending transcervical or transplacental the most probable route for viral transmission. All cases were treated with a ten days course of Intravenous acyclovir during 10 days. Three of them had satisfactory evolution and the other two died at 9 days and at 2 months of life.

(Key words: *herpes simplex*, infection, prenatal.)

El herpes neonatal es una enfermedad grave cuya principal fuente de infección es la transmisión de la madre al hijo, que puede producirse en el período prenatal, natal o postnatal^{1, 2}.

La transmisión natal es la forma más frecuente y ocurre en el paso por el canal genital materno infectado³. La transmisión prenatal es menos frecuente, pero puede causar aborto, malformaciones, parto prematuro e infección congénita. Esta forma se está observando con mayor frecuencia en el último tiempo y se postula que el mecanismo a través del cual se infecta el feto podría ser transplacentario o por vía ascendente, desde genitales externos hacia el útero^{1, 4}. En

1. Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, División Ciencias Médicas Norte, Universidad de Chile.

2. Servicio de Pediatría, Hospital San Juan de Dios. Financiado por Proyecto 0135/88, Fondecyt-Conicyt.

las primoinfecciones es lógico pensar que ellas se originan por vía transplacentaria debido a la viremia existente. En las recurrencias el mecanismo es menos claro y se postulan dos hipótesis: infección ascendente, o bien cierto grado de viremia asociado a algunos casos de recurrencias. Ambas hipótesis requieren estudios que aporten evidencias concluyentes. Es por estas razones que cuando se ha producido una infección intrauterina, la cesárea no previene el herpes neonatal, pudiendo nacer el niño con manifestaciones clínicas o desarrollarlas en las primeras 24 horas de vida⁵. En cambio, en las embarazadas con antecedentes herpéticos el control clínico y virológico durante el período final del embarazo es capaz de prevenir la infección en el parto, si se hace cesárea en caso de aislarse virus *herpes simplex* VH los días previos al nacimiento.

El objetivo de este trabajo es mostrar evidencia que respalda la existencia de infección intrauterina por VH, a través de 5 casos clínicos registrados en los últimos dos años.

Pacientes y Métodos

En todos los casos que se describen a continuación se realizaron técnicas para aislamiento viral y estudio serológico de las madres y los recién nacidos. Cuando fue posible aislar virus, éste fue tipificado. Para el aislamiento viral se utilizó el cultivo de células VERO: las muestras tomadas fueron transportadas al laboratorio en medio de transporte a 4°C; allí fueron procesadas y cada muestra se inoculó en monocapa de células VERO, en duplicado, y fueron observadas con microscopía óptica por 7 días. El estudio serológico de madres e hijos se realizó con técnica de fijación del complemento y la tipificación viral mediante anticuerpos monoclonales fluorescentes (inmunofluorescencia indirecta (IFI)).

1. Recién nacido de término, sexo masculino, peso al nacer de 3.850 g y Apgar 9. Producto del tercer embarazo, madre de 28 años, antecedentes de herpes labial en ambos padres. Primoinfección genital herpética de la madre en el segundo mes de gestación, que recurrió 3 veces durante el embarazo, la última vez en el tercer trimestre. A las 39 semanas de edad gestacional se indicó cesárea por sus antecedentes. Las membranas ovulares estaban intactas.

El recién nacido tenía dos lesiones micropapulosa en la región perianal y dos días más tarde se agregaron lesiones microvesiculosas en pliegues, que se extendieron al cuero cabelludo, de las cuales no se consiguió aislar VH. Sin embargo, debido al tipo de lesiones y a los antecedentes maternos, se consideró que se trataba de herpes neonatal localizado y se le indicó aciclovir endovenoso 10 mg · kg · dosis cada 8 horas durante 10 días. Evolucionó bien y con buen desarrollo psicomotor hasta completarse dos meses de observación.

2. Recién nacido de término, adecuado para la edad gestacional, sexo masculino, pesó 3.760 g al nacer. Madre primigesta de 20 años de edad, sin antecedentes herpéticos. Padre con antecedentes de herpes labial. A las 39 semanas de gestación la madre sufrió primoinfección genital herpética, confirmada por aislamiento viral y seroconversión con títulos de fijación del complemento de 1:16 y 1:128. Tres días después ocurrió el parto vía vaginal. El recién nacido sufrió asfixia grave al nacer, de la que sólo se recuperó parcialmente. A los 15 minutos de vida presentó crisis espástica con rigidez de descerebración. En el examen físico habían lesiones vesiculosas del cuello, muñeca y coxis. Con los diagnósticos de encefalitis herpética y cutánea se trató con aciclovir endovenoso 10 mg · kg · dosis cada 8 horas desde las 12 horas de vida, pero evolucionó desfavorablemente y falleció a los 9 días de vida a causa de su encefalopatía. Los aislamientos virales y la serología en el niño no dieron resultados positivos.

3. Recién nacido de término, adecuado para la edad gestacional, sexo masculino, pesó al nacer 3.660 g. Tuvo asfixia neonatal que fue rápidamente recuperada. Madre primigesta de 17 años de edad, sin antecedentes herpéticos en ella ni su pareja. Parto vaginal a las 38 semanas de gestación, dos horas después se observan, en el recién nacido, microvesículas del tronco y los pliegues que rápidamente se generalizaron agregándose hepatomegalia y fiebre, irritabilidad e hipotonía generalizada. El diagnóstico de herpes neonatal diseminado se demostró por identificación de VH-2 en las lesiones cutáneas mediante reacciones de inmunofluorescencia indirecta (IFI). Fue tratado desde las 16 h de vida con aciclovir oral 15 mg · kg · dosis cada 8 horas por no disponer de otra forma del medicamento y por vía endovenosa desde las 48 h. A las 72 h de vida, debido a hiperbilirrubinemia, se instaló brevemente en fototerapia, que se suspendió porque se exacerbaron las lesiones. Completó 10 días de tratamiento antiviral, evolucionando bien. Al tercer mes de vida parecía sano y su desarrollo psicomotor era normal.

4. Madre primigesta de 22 años, sin antecedentes herpéticos personales. Antecedentes de herpes labial y genital de su pareja. Entre las 33 y 34 semanas de gestación ingresó al servicio de ginecología y obstetricia por fiebre y lesión exudativa amigdalana que no mejoró con penicilina, a la que se agregaron confusión y agitación psicomotora. El diagnóstico de *herpes simplex* diseminado se comprobó con aislamiento viral para VH-2 en orina y secreción faríngea. Fue tratada con aciclovir endovenoso por 10 días y a las 36 semanas de gestación se realizó cesárea por sufrimiento fetal agudo. El recién nacido, de sexo femenino, pesó 2.660 g, Apgar 9 (1 y 5 min), membranas ovulares intactas y examen físico normal, a pesar de lo cual se trató también con aciclovir por vía endovenosa en forma profiláctica, 15 mg · kg · dosis cada 8 horas, evolucionando sin problemas. Las muestras para aislamiento y serología viral de esta niña también dieron resultados negativos.

5. Recién nacido pretérmino, adecuado para la edad gestacional (36 semanas), sexo femenino, peso de nacimiento de 2.200 g, Apgar de 7 y 9. Madre multipara de 3 hijos sanos, antecedentes de infección herpética cutánea durante el primer trimestre del embarazo. Parto vaginal a las 38 semanas de gestación, cefáli-

ca, líquido amniótico con meconio, rotura de membranas durante el parto. La recién nacida presentaba signos de inmadurez y comenzó en la primera hora de vida con signos de dificultad respiratoria, requiriendo oxigenoterapia y en el primer día hiperbilirrubinemia (bilirrubinemia 10,5 mg%) en coincidencia con incompatibilidad de grupo clásico O-A, por lo que se indicó fototerapia. A las 24 horas de vida se pesquisaron lesiones cutáneas de extremidades y cuero cabelludo, letargo, persistencia de la dificultad respiratoria, ictericia y dilatación moderada de todo el sistema ventricular encefálico. Se comprobó infección congénita por virus herpes demostrándola por aislamiento de VH-2 del cérvix materno y de las lesiones cutáneas de la niña. Se formularon los diagnósticos de infección congénita por virus herpes y meningoencefalitis herpética. Recibió tratamiento con aciclovir 10 mg·kg·dosis cada 8 h ev. y evolución estable desde el punto de vista general, regresando las lesiones cutáneas; sin embargo, el daño neurológico persistió, confirmando éste con tomografía axial computarizada cerebral. A los 14 días de vida se le instaló válvula ventriculoperitoneal. Falleció a los 2 meses de vida, después de ser trasladada a otro hospital, debido a secuelas neurológicas severas.

Discusión

En cuatro de estos casos existía algún antecedente de infección herpética materna y en los cuatro en que había evidencia clínica de herpes neonatal ésta se registró en el parto o dentro de las 24 horas siguientes, hecho que permite asegurar que se trataba de infecciones intrauterinas, ya que, de acuerdo al período de incubación de estos virus (2 a 12 días), se descartaría la posibilidad de que ellas hubiesen sucedido en el momento del parto. Más aún, en uno de los casos la madre sufrió síntomas recurrentes de enfermedad herpética durante la gestación y el parto, razón por la cual se le practicó una cesárea con membranas intactas; esto permite postular que la infección fue vía transcervical o transplacentaria¹.

Las infecciones neonatales por virus herpes y sus distintas formas de presentación han aumentado en los años más recientes. Este incremento ha sido consecuencia del aumento experimentado por el herpes genital, que representa la primera causa de ulceración genital en los países desarrollados⁸. Hasta ahora la mayoría de los casos de herpes neonatal informados en nuestro país correspondían a infecciones adquiridas en el momento del parto, lo que podría prevenirse mediante cesárea en caso de detectarse la infección genital en este período. En las infecciones intrauterinas, en cambio, la intervención no tendría ningún efecto preventivo. Las infecciones

intrauterinas, ya transplacentarias o transcervicales, han aumentado considerablemente^{1,4}; lamentablemente no siempre es posible confirmarlas virológicamente, como ocurrió en nuestros pacientes, los que, sin embargo, mostraban evidencia clínica y epidemiológica muy contundente de infección herpética. Aun cuando no se cuenta con medidas de prevención, existe la posibilidad de tratamiento efectivo, razón por la cual es importante considerar las diferentes formas de transmisión de la infección herpética de la madre al hijo con el fin de diagnosticar precozmente y tratar de manera adecuada y oportuna al recién nacido.

En las primoinfecciones maternas, durante el tercer trimestre del embarazo, debería hacerse tratamiento antiviral de la madre, con el fin de prevenir la diseminación de la infección en ella misma y la infección del feto². El caso 4 describe una primoinfección herpética materna durante el tercer trimestre del embarazo, tratada con aciclovir. La niña al nacer no presentó evidencias clínicas ni serológicas de infección, si bien no se estudiaron en ella anticuerpos de tipo IgM. Si ocurrió infección transplacentaria, lo que es muy probable, ya que la madre recibió aciclovir al décimo día de enfermedad, la terapia antiviral *in utero* pudo haber impedido el desarrollo de daño en el feto. Algunos clínicos son partidarios del tratamiento profiláctico de todo recién nacido expuesto a infección herpética, dada la escasa morbilidad asociada con el tratamiento y los buenos resultados obtenidos con él.

Los anticuerpos tipo IgM detectados en recién nacidos en los que se sospecha herpes neonatal son difíciles de interpretar por la alta frecuencia de falsos positivos y negativos que resulta de la técnica serológica empleada. Por otra parte, la presencia de anticuerpos tipo IgG en el neonato no indica infección del mismo, ya que pueden corresponder a anticuerpos maternos. La ausencia de estos anticuerpos, medidos por fijación del complemento en el recién nacido, no descarta la infección neonatal, ya que en ciertos casos de primoinfecciones maternas, con enfermedad severa durante el tercer trimestre del embarazo, la seroconversión en la madre puede ser tardía o no ocurrir, como puede observarse en algunos casos con síntomas recurrentes.

Cuando se sospecha herpes neonatal se debe hacer tratamiento con aciclovir en dosis de 10 a 15 mg·kg·día. La droga tiene escasos efectos

tóxicos y usada oportunamente disminuye la mortalidad causada por la enfermedad de 70 a 20%. Este hecho adquiere mayor relevancia por cuanto el aislamiento del virus herpes desde el líquido cefalorraquídeo tiene apenas 5% de rendimiento y la serología sólo permite confirmar el diagnóstico cuando se produce seroconversión, hecho que demora aproximadamente 15 días, cambio que no ocurre en todos los casos.

Resumen

Se presentan 5 casos de probable infección herpética intrauterina; en 4 de ellos se comprobó clínicamente la presencia de herpes neonatal, observándose un caso localizado a piel, dos casos de herpes diseminado y un herpes neonatal con compromiso del sistema nervioso central. En los cuatro casos enfermos se descartó la posibilidad de infección postnatal o durante el parto, puesto que presentaron signos o síntomas de la enfermedad antes de transcurrir 24 horas de vida. En ellos se plantea la posibilidad de infección transcervical o transplacentaria. Todos los recién nacidos fueron tratados con aciclovir endovenoso por 10 días, evolucionando bien 3 de ellos; los otros 2 fallecen; uno a los 9 días y el otro a los 2 meses de vida por encefali-

titis y secuelas neurológicas severas, respectivamente.

(Palabras clave: *herpes simplex*, infección prenatal.)

Referencias

1. Hutto, C.; Arvin, A.; Jacobo, R. et al.: Intrauterine herpes simplex virus infection. *Pediatr* 1987; 110: 97-101.
2. Freij, B.; Serer, J.; Frey, M.D. et al.: Herpes virus infection in pregnancy: risk to Embryo, Fetus and Neonate. *Clin Perinatol* 1988; 15: 203-231.
3. Prober, Ch.; Sullender, W.; Yasukawa, L. et al.: Low risk of herpes simplex virus infection in neonates exposed to the virus at the time of vaginal delivery to mothers with recurrent genital herpes simplex virus infection. *New Engl J Med* 1987; 316: 240-244.
4. Robb, J.; Benirschke, K.; Mannino, F. et al.: Intrauterine latent herpes simplex virus infection. *Hum Pathol* 1986; 17: 1210-1217.
5. Whitley, R.; Corey, L.; Arvin, A. et al.: Changing presentation herpes simplex virus infection in neonates. *J Infect Dis* 1988; 158: 109-116.
6. Binkin, N.; Koplan, J.; Cates, W.: Preventing Neonatal Herpes. *JAMA* 1984; 251: 2816-2821.
7. Prober, Ch.; Hensleigh, P.; Boucher, F. et al.: Use of routine viral cultures at delivery to identify neonates exposed to herpes simplex virus. *New Engl J Med* 1988; 318: 887-891.
8. Corey, L.; Holmes, K.: Genital herpes simplex virus infections: current concepts in diagnosis: therapy and prevention. *Ann Intern Med* 1983; 98: 973-983.

Esta publicación está disponible en copias de microfilms de 16 y 35 mm y microfichas de 105 mm, las que pueden solicitarse a:

University Microfilms International
300 North Zeeb Road
Ann Arbor, Michigan 48106, USA.

This journal is also available in 16 mm microfilm, 35 mm microfilm and 105 mm microfilm copies through University Microfilms International, 300 North Zeeb Road, Ann Arbor, Michigan 48106, USA.