

Mayo 2007

HERPES SIMPLE NEONATAL

Ricardo Velasco, Gabriela Ensink, Haroldo Capurro

GENERALIDADES

La infección genital por el virus herpes simple (VHS), es una de las infecciones de transmisión sexual más frecuente. En los Estados Unidos, se estima que alrededor de 45 millones de adolescentes y adultos están infectados con dicho virus y se estima que la infección ocurre en 1 de cada 3.200 partos (6)(7).

La mayoría de las infecciones genitales son producidas por el VHS-2 que está presente en un 25 a 30 % de las mujeres en edad reproductiva en las cuales se encontraron anticuerpos contra dicho virus (1)(5)(7) siendo la infección por VHS-1 menos frecuente .

Solo entre el 10 y 20 % de las mujeres que tienen un hijo con herpes neonatal tienen historia clínica actual o previa de herpes genital (4).

MICROBIOLOGÍA

Dos propiedades del VHS facilitan la infección humana, la neurovirulencia y la latencia. La neurovirulencia se refiere a la afinidad y propagación del virus en el tejido nervioso y la latencia es la capacidad del virus de poder perpetuarse en el huésped en un "estado inactivo".

Durante la infección primaria, desde su ingreso por piel o mucosa el virus es transportado a lo largo de los axones hasta los ganglios de los nervios sensitivos, donde se replican y permanecen latentes durante toda la vida del huésped. Posteriormente, se reactivarán en forma periódica, ante eventos físicos o emocionales que actúan como desencadenantes tales como: stress, fiebre, exposición al sol, daño tisular, replicándose nuevamente y siendo transportados a lo largo de los axones al sitio del cuerpo por donde originariamente ingresaron. Tal reactivación puede manifestarse en forma inaparente (asintomática o subclínica) que es la más frecuente (7)(13)(14) o clínicamente aparente (enfermedad). El 80% de los herpes neonatales se transmiten cuando la mujer es asintomática (3). La transmisión perinatal es usualmente el resultado del contacto del recién nacido con el tracto genital materno donde el virus es excretado.

TRANSMISIÓN

El herpes genital es producido tanto por el VHS-1 o VHS-2 y transmitido a través del contacto sexual. La transmisión requiere del contacto físico con mucosas susceptibles y/o pequeñas lesiones de la piel con el virus. El mismo se replica en estos sitios y luego se diseminan a través de las fibras de los nervios sensitivos los ganglios de las raíces dorsal y sacra.

Numerosos factores de riesgo, predisponen a adquirir la infección: la edad de la paciente, el número de parejas sexuales, la frecuencia de las relaciones sexuales, otras enfermedades de transmisión sexual, la raza y estado socio-económico, son algunos de ellos.

La transmisión perinatal es usualmente el resultado del contacto del recién nacido con el tracto genital materno donde el virus es excretado y ella es mayor cuando la infección se produce por primera vez cerca del parto llegando (25 a 50 %), mientras que cuando la mujer padece una reactivación, la transmisión se reduce a 1 a 2 %.

Cinco factores se han asociado con la transmisión vertical del VHS y ellos son:

Tipo de infección materna (primaria o recurrencia).
 Estado de anticuerpos maternos.
 Duración de la ruptura de membranas.
 Integridad de las de las barreras cutáneo-mucosas (uso de electrodos).
 Modo de parto (vaginal versus cesárea)(12)(15).
 La transmisión que se produce durante el parto es cercana al 85%, en el post-parto un 10% (besar al el bebe, lesiones en mamas o exposición en la unidad neonatal) mientras que intraútero debida a una infección ascendente o al pasaje transplacentario del virus sucede sólo en el 5% (5),(9)(10).

Si las madres tienen abundante cantidad de anticuerpos (reinfección) los neonatos tienen menor riesgo de infectarse y si lo hacen, frecuentemente la infección es localizada. Si la madre no tiene anticuerpos o son muy escasos, la posibilidad de infecciones graves y diseminadas es sensiblemente mayor (7)(8).

Ciertos estudios demostraron que la operación cesárea puede reducir la infección en caso de que la ruptura de membranas no sea mayor de 4 horas (13) y ello es importante para prevenir la transmisión vertical al neonato; su reducción fue de casi 7 veces (7,7% vs 1,2%). (4)(5)(8).

CLÍNICA DEL HERPES NEONATAL

Tres diferentes grupos se han categorizado en neonatos con infección adquirida intraparto y/o postparto, en relación a la severidad de la infección herpética neonatal: a) infección localizada (piel, ojos, boca) b) encefalitis con o sin compromiso de piel, ojos o boca y c) infección diseminada con compromiso multisistémico (sistema nervioso central (SNC), pulmones, hígado, glándulas suprarrenales, etc). La prevalencia de cada una de estas 3 categorías fue muy similar (33%), información brindada por NIAID Collaborative Antiviral Study Group. Una cuarta categoría la podrían constituir aquellos pocos casos que contraen la infección intrauterina (2).

Infección Localizada (Piel, Ojos, Boca)

Se manifiesta en los primeros 7 a 10 días de vida.
 Las vesículas en Piel están presentes en el 90% de los casos (tronco, extremidades y zonas de trauma). Sin tratamiento puede progresar a una forma grave.
 A nivel Ocular puede manifestarse como querato-conjuntivitis, la cuál si no es precozmente tratada puede progresar a una corio-retinitis, cataratas o desprendimiento de retina..
 Las lesiones Orofaringeas aisladas se presentan en el 10% de los recién nacidos infectados.

Este grupo de infecciones localizadas no se asocia con mortalidad, pero un 30% de los niños desarrollarán secuelas neurológicas en un plazo entre 6 y 12 meses (cuadriplejia espástica, microcefalia y ceguera) a pesar de haber tenido inicialmente un examen neurológico normal.

Encefalitis

Un tercio de todos los niños con infección neonatal por VHS tiene encefalitis como única manifestación de la enfermedad. Presentan manifestaciones clínicas en el SNC diferentes de aquellos que tienen afección del SNC asociada a una infección diseminada. Ellos desarrollan la enfermedad entre la segunda y tercer semana del nacimiento, aunque hay casos que pueden presentarse más tardíamente (entre 4 y 6 semanas). Las manifestaciones clínicas incluyen convulsiones (focales o generalizadas), fiebre, decaimiento, irritabilidad, temblores, dificultad para alimentarse, inestabilidad térmica, abombamiento de la fontanela y signos piramidales. El líquido cefalorraquídeo (LCR) incluye: pleocitosis mononuclear, ligera disminución de la glucosa y discreta elevación de las proteínas. La encefalitis puede abarcar varias regiones del cerebro y predomina en el área temporal (16). No se ha podido comprobar asociación entre la anormalidad del líquido céfalo raquídeo y secuelas neurológicas. La mortalidad de la encefalitis neonatal por VHS es debida a lesiones cerebrales, resultando en una aguda disfunción autonómica y neurológica (2)(7). Si no es tratada la mortalidad es del

50%; a su vez, la mitad de los sobrevivientes, presentan algún grado de secuela como ser : retardo psicomotor, microcefalia, hidroanencefalia, porencefalia, espasticidad, ceguera, coriorretinitis o trastornos en el aprendizaje si ella no es tratada. La tomografía computada, la resonancia magnética y la ecografía pueden determinar la extensión de las lesiones en el SNC. El diagnóstico de elección es el cultivo viral o la PCR cuantitativa.

Infección Diseminada

Es la forma de presentación clínica de peor pronóstico, pero el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno puede reducir en forma importante la mortalidad. Si no se trata la mortalidad llega al 80%. Ella es debida frecuentemente a coagulación intravascular, hepatitis y/o neumonitis. La manifestación clínica aparece dentro de la primer semana de vida (a veces en las primeras 24 horas) , pero el diagnóstico precoz es infrecuente. Las secuelas de los sobrevivientes es mayor en caso de VSH-2 (2).

Los órganos más frecuentemente afectados son: glándulas suprarrenales, el hígado, laringe, tráquea, pulmones, esófago, estómago, tracto gastrointestinal inferior, bazo, riñones, páncreas y corazón. El SNC se encuentra comprometido entre el 60 a 75 %.

En ocasiones el comienzo de los síntomas es muy temprano, alrededor de las 24 horas de vida. Los signos y síntomas iniciales son irritabilidad, convulsiones, distress respiratorio, ictericia, coagulopatía y shock, semejando una sepsis bacteriana.

El diagnóstico de la forma diseminada se realiza a través de la obtención de especímenes de secreción respiratoria e hisopado rectal testeado por cultivo o reacción en cadena de polimerasa (PCR), pero es la viremia en sangre periférica la que confirma el diagnóstico.

La evaluación de la diseminación es imperativa para adecuar las medidas de soporte necesarias, para evitar la hipoxemia, hiponatremia, acidosis y diátesis hemorrágica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de la infección por VHS neonatal es dificultoso, debido a que las vesículas que pueden orientar como componente inicial de presentación, no siempre están presentes y los signos y síntomas son indistinguibles de una sepsis viral o bacteriana.

Estudios de Inmunofluorescencia directa o Enzimo inmuno ensayo pueden utilizarse en muestras obtenidas del raspado de la base de lesiones en piel. Muestras de orofaringe, conjuntiva y nasofaringe, deben ser obtenidas luego de las 48 horas de nacido y enviadas para cultivo. , ya que las muestras obtenidas muy tempranamente pueden significar colonización durante el pasaje por el canal del parto.

El uso de la PCR en el LCR es el método de elección para el diagnóstico de la encefalitis por VHS. Hay reportes de PCR negativas al comienzo de la enfermedad que se positivizan entre el 4º y 7º día de evolución. Este método tiene una sensibilidad del 75 a 100% una especificidad del 71 a 100%.

Algunos estudios demuestran que la PCR puede detectar ADN viral en células mononucleares de sangre periférica en un 67% de los casos.

Métodos citológicos como el Giemza o la tinción de Tzank tienen una sensibilidad aproximada entre el 60 a 70% por lo que un resultado negativo no excluye el diagnóstico.

La producción de IgM puede ser tardía o no ocurrir debido a la inmunodeficiencia ocasionada por la infección. El diagnóstico serológico por IgG es difícil de interpretar por la presencia de IgG materna debido al pasaje transplacentario y a la producción de reacciones cruzadas serológicas entre el VHS-1 y VHS-2 (2).

TRATAMIENTO

El aciclovir es la droga de elección ya que tiene comprobada utilidad en disminuir la mortalidad y las secuelas a largo plazo. Sin tratamiento el 70% de las formas localizadas de piel, ojos y boca

desarrollaran compromiso del SNC o una infección diseminada. La viradabina fue la primera droga que se utilizó en el tratamiento del herpes neonatal, sin embargo el aciclovir resulto ser superior, debido a que este compuesto es un selectivo inhibidor de la replicación viral y posee escasos efectos indeseables(16). Sin embargo a pesar de la eficacia de la terapia antiviral, la mortalidad permanecía alta en niños con infección diseminada o con alteraciones del SNC.

La actual recomendación del aciclovir es de 60 mg/kg/día endovenoso cada 8 horas por 21 días de tratamiento. Se encontró que este esquema terapéutico disminuyó la mortalidad en relación con la administración de dosis más bajas (45 mg/kg/día o 30 mg/kg/día) pero no hubo diferencias en cuanto a morbilidad a largo plazo. Las infecciones localizadas de piel, ojos y boca pueden tratarse durante 14 días si se descartó infección diseminada o del SNC.(10).

El aciclovir es bien tolerado en los neonatos, pero debe acompañarse de una adecuada hidratación para disminuir los riesgos de nefrotoxicidad.

El NIAID Collaborative Antiviral Study Group, realizó un trabajo con tratamiento supresivo con aciclovir oral posterior al endovenoso utilizando 300 mg/m²/dosis 2 ó 3 veces por día durante 6 meses, reduciendo en forma significativa las recurrencias. Algunos pacientes desarrollaron neutropenia y un paciente desarrollo resistencia al aciclovir. Aún son necesarios estudios adicionales para ser recomendada como rutina (11).

PREVENCIÓN

La mejor prevención del herpes neonatal, es la identificación de mujeres embarazadas con herpes genital. En aquellas mujeres con historia de herpes genital, se evaluará la posibilidad de tratamiento supresivo con aciclovir desde la semana 32, y se decidirá la vía de nacimiento, según la presencia o no de lesiones macroscópicas genitales y el tiempo de bolsa rota.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Armstrong GL, Shillinger J. Incidence of herpes simplex virus type 2 infection in United States. *Am J Epidemiol* 2001;153:912-201.
- 2) Arvin A, Whitley R, Gutierrez K. Remington: Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 6th ed. 2006 Saunders. Chapter 26- Herpes virus simplex infection.
- 3) Brown ZA, Benedetti JK. A comparison between detailed and simple histories in the diagnosis of genital herpes complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1299-303.
- 4) Brown ZA, Wald A. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA* 2003;289:203-9.
- 5) Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynecol Obstet* 2000;68:165-73.
- 6) Corey L, Handsfiel HH. Genital herpes and Public Health: addressing a global problem. *Jama* 2000;283:791-4.
- 7) Fleming D, McQuillan G (Center for Disease Control and Prevention, Atlanta Georgia). Herpes Simplex type 2 in The United States, 1976-1994. *N Engl J Med* 1997; 337:1105-11.
- 8) Hill J, Scott R. Herpes Simplex Virus in Pregnancy: New concepts in Prevention and Management. *Clin Perinatol* 2005;32:657-70.
- 9) Kimberlin DW. Herpes Simplex Virus Infections in Neonatos and Early Childhood. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16:271-81
- 10) Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al: Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics* 2001; 108:223-229.
- 11) Kimberlin D, Powell D, Gruber W, et al: Administration of oral acyclovir suppressive therapy after neonatal herpes simplex virus disease limited to the skin, eyes and mouth: results of a phase I/II trial. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:247-254.
- 12) Mertz GJ, Benedetti J: Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. *Ann Intern Med* 1992;116:197-02.
- 13) Nahmias AJ, Josey WE. Perinatal risk associated with maternal genital herpes simplex virus infection. *Am J Obstet Gynecol* 1971;110:825-37.
- 14) Patel R, Rompalo A. Managing patiente with genital herpes and their sexual partners. *Infect Dis Clin Am* 2005;19:427-38.

- 15) Peng J, Krause M. Neonatal herpes simplex virus infection after cesarean section with intact amniotic membranes 1996;16:397-99.
- 16) Arvin A, Prober C, et al. A controlled trial comparing vidarabine with acyclovir in neonatal herpes simplex virus infection. N Engl J Med 1991;324:444.