

ENCEFALITIS NEONATAL POR VIRUS HERPES TIPO 2 EN UN PACIENTE SIN ALTERACIONES EN LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO: INFORME DE UN CASO Y REVISION DE LA LITERATURA.

Pablo Saborío^{1,2,4}, Marco Caro^{1,2,5}, Adriano Arguedas^{1,3,5}

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente femenina de 25 días de edad que desarrolló un cuadro de encefalitis por herpes tipo 2. Esta niña tuvo el antecedente de que su madre presentó lesiones genitales causadas por virus herpes desde las 30 semanas de edad gestacional; el diagnóstico en la madre fue corroborado mediante serología positiva para este virus.

A los 20 días de edad presenta fiebre, deterioro del sensorio y cuadro convulsivo. El análisis del líquido cefalorraquídeo fue normal, pero la serología (IgG) para herpes simple en este fluido fue determinante en el diagnóstico de encefalitis.

Se realizó una revisión de estudios publicados al respecto, confirmando lo infrecuente de esta patología cuando la enfermedad es adquirida de una madre con infección recurrente por este agente viral en el período neonatal.

Se discuten los aspectos epidemiológicos y clínicos de la enfermedad, haciendo énfasis en la

transmisión perinatal y en la importancia de la historia clínica materna para la prevención de casos neonatales. (*Rev. Cost. Cienc. Méd. 1996, 17-1: 74-79*)

Palabras clave: herpes neonatal, encefalitis, herpes simple tipo 2.

INTRODUCCIÓN

El virus herpes simplex (VHS) es el agente etiológico más común de encefalitis en humanos (1). Sin embargo, su presencia en infecciones neonatales es baja y variable (2). La incidencia informada es de 1:3000 hasta 5:35000 nacidos vivos (3, 4); la mortalidad en el período neonatal suele ser muy elevada y sus secuelas neurológicas son frecuentes (5).

Existe evidencia de la transmisión del virus de madres con infección genital al recién nacido cuando este entra en contacto con el canal del parto o también por vía ascendente (2, 3, 6). El riesgo de transmisión es mayor cuando la madre presenta una infección primaria que con un cuadro recurrente (2, 3, 7).

Clínicamente la infección puede manifestarse como un cuadro que se localiza en la piel, ojos y boca; también como una enfermedad en sistema nervioso central o una infección multisistémica (2, 3, 6). La enfermedad puede manifestarse dentro de las primeras 4 a 6 semanas después del

1. Departamento de Pediatría
2. Universidad de Costa Rica
3. Universidad Autónoma de Ciencias Médicas
4. Hospital Tony Facio
5. Hospital Nacional de Niños

nacimiento y presenta signos inespecíficos de sepsis, asociada o no a lesiones cutáneas (2, 3, 6).

Se presenta el caso de un recién nacido atendido en el Hospital Tony Facio de Limón que desarrolló manifestaciones localizadas en el sistema nervioso central, compatible con un cuadro de encefalitis por VHS, sospechada por historia clínica y diagnosticado por serología positiva en líquido cefalorraquídeo; cuyo virus fue probablemente adquirido durante el paso a través del canal de parto.

PRESENTACION DEL CASO

Se trata de una paciente femenina de 25 días de edad, vecina de Limón, producto de una madre de 20 años, primigesta que tuvo un embarazo de término sin control prenatal. Parto vaginal sin complicaciones. Mediante el interrogatorio realizado a la madre se logró determinar el antecedente de lesiones ampollas recurrentes en área genital desde las 30 semanas de su embarazo y refería sensación de ardor cuando éstas se rompían. En el momento del parto la señora se encontraba asintomática. El diagnóstico en la madre se corroboró mediante serología positiva para herpes simplex tipo 2 (IgG: 1/400) tomada durante el internamiento de su hija.

La niña inició cuadro de 5 días de evolución caracterizado por lesiones vesiculares faciales, fiebre alta no cuantificada y tos seca, por lo que fue valorada inicialmente en el servicio de emergencias del Hospital Tony Facio y se le dio tratamiento con antibióticos. La radiografía de tórax fue normal. Veinticuatro horas más tarde, la paciente vuelve a consultar en estado convulsivo que ameritó uso de pentotal sódico.

Al hacerle el examen físico de ingreso se encontró una paciente

hipoactiva, letárgica, hipotónica, con la fontanela tensa. Presentaba episodios repetidos de apnea asociados a bradicardia por lo que se decidió colocar un tubo endotraqueal e iniciar ventilación mecánica. Se inició terapia con oradexón, fenobarbital, difenil hidantoína, ampicilina, gentamicina y acyclovir.

El informe del líquido cefalorraquídeo mostró cero leucocitos con 15 eritrocitos; la glucorraquia fue de 76 mg/dl y el valor de las proteínas fue de 53 mg/dl; la tinción de Gram y el cultivo fue negativo, la serología por herpes tipo 2 en suero mostró una IgG de 1/400 e IgM negativa; la serología realizada en líquido cefalorraquídeo mostró una IgG de 1/200 e IgM negativa. Los exámenes de rutina realizados fueron normales.

Cinco horas después la paciente ventila espontáneamente y luego muestra mejoría progresiva. Dos ultrasonidos realizados a la niña los días 1 y 10 de internamiento fueron normales y el día 11 su condición de franca mejoría permitió su egreso. Controles posteriores de la menor han sido satisfactorios.

DISCUSION

El VHS ocupa un lugar importante como causa de encefalitis viral en la edad pediátrica (8), sobre todo asociado al inicio de la actividad sexual en adolescentes y a situaciones de abuso sexual en todas las edades. Sin embargo, la infección por VHS neo-natal es una patología que se presenta con poca frecuencia a nivel mundial (2, 3, 4, 5).

En los niños afectados de encefalitis la mortalidad puede ser alrededor del 50% y el desarrollo de secuelas es importante en el 75% de los sobrevivientes si no reciben tratamiento antiviral (5).

La infección es generalmente adquirida por contacto con lesiones

presentes en el aparato genital de madres infectadas (2, 3, 6, 7, 9). En el 60% a 80% de estas mujeres, las lesiones son asintomáticas o pasan inadvertidas (2, 5) lo que hace difícil el diagnóstico. Existe un riesgo mayor cuando la infección materna es primaria (33%) (7) y este riesgo aumenta si se utiliza instrumentación en el parto (2, 5). La transmisión del VHS al recién nacido cuando la madre tiene una infección recurrente es significativamente menor (3%) (3, 7), probablemente por el paso previo de anticuerpos a través de la placenta. También se ha informado la infección adquirida por vía ascendente, a veces sin ruptura de membranas placentarias (10). La explicación a este tipo de contaminación aún no es clara.

Se ha mencionado como posible mecanismo fisiopatológico que la infección del sistema nervioso central en el recién nacido corresponde a una infección primaria del neonato que pasó inadvertida y que posteriormente desarrolló una recurrencia sintomática en el sistema nervioso central (11). La infección fetal es causa de abortos, malformaciones, prematuridad y a menudo de muerte (12, 13, 14). También se han detectado casos de hidrops fetal no inmune ocasionados por VHS (15).

La gran mayoría de los recién nacidos afectados van a tener lesiones en piel, ojos, boca y un 33% va a desarrollar encefalitis (2, 3, 6, 16). El diagnóstico en muchas ocasiones es difícil de determinar. El líquido cefalorraquídeo es anormal en el 95% de los casos y sólo pocas veces no muestra alteraciones (3%) (2, 6) tal y como sucedió en esta paciente. Se obtuvieron títulos positivos de IgG para VHS tipo 2 en LCR. Este hallazgo se presenta alrededor de un 20% (1) en pacientes con infección aguda por este virus, generalmente por que la

seroconversión sucede alrededor de la segunda semana después de iniciar la sintomatología y porque las inmunoglobulinas en condiciones normales no atraviesan la barrera hematoencefálica (1, 17).

La biopsia de cerebro es un procedimiento frecuentemente recomendado en aquellos casos en que la terapia empírica con acyclovir durante las primeras 72 horas no ha tenido buenos resultados (18); sin embargo, su utilidad puede ser limitada al aparecer otro método diagnóstico altamente sensible, específico y no invasivo como la reacción en cadena de polimerasa (RCP) (1, 19, 20, 21, 22). Este examen puede ser usado para evaluar la respuesta al tratamiento durante el curso de la enfermedad (23) y también resulta ser más eficaz que la detección de anticuerpos específicos para VHS (17).

La eficacia clínica del acyclovir es similar a la viradabina (24); no obstante, el acyclovir se prefiere por ser más hidrosoluble y necesitar menos volumen de líquido para su administración endovenosa. Su rápida aplicación puede contribuir en forma importante en el pronóstico, como posiblemente sucedió en este caso.

Nuestro paciente desarrolló una encefalitis causada probablemente por VHS tipo 2, sospechado por la clínica y por los antecedentes maternos; adquirido de su madre, portadora de una infección recurrente que no tuvo control prenatal. Esta infección pudo ser prevenida si se hubiera detectado el problema en el transcurso del embarazo y si se hubiese recurrido a la cesárea en el momento del parto (25, 26).

La infección neonatal por VHS es un problema que puede traer graves secuelas y la muerte de individuos. Es importante enfatizar en la prevención, educación y detección temprana de los

casos mediante un mejor conocimiento de la enfermedad y una adecuada anamnesis.

ABSTRACT

A case of a female patient, 25 days of age who develops herpes type 2 encephalitis is presented here. This patient's antecedents include a mother who presented genital lesions caused by herpes virus beginning with the 30th week of pregnancy. At day 20th after birth, the patient presents fever, deterioration of the sensory system and seizures. Cerebrospinal fluid analysis was

normal, but serology for herpes simplex in this fluid was decisive for the diagnosis of encephalitis.

A review of published studies related to this topic was carried out, confirming the infrequent nature of this pathology during the neonatal period when the disease is acquired from a mother with recurrent infection caused by this viral agent.

A discussion on epidemiologic and clinical aspects of the disease, focusing on perinatal transmission and the importance of the clinical background for the early detection of cases follows.

REFERENCIAS

1. Nahmias AJ, Whitley RJ, Visentini AN, Takey Y, Alford CA. Herpes simplex virus Encephalitis: Laboratory Evaluations and Their Diagnostic significance. *J infect dis* 1982; 145; 6:829-36.
2. Cherry JD, Feigin RD. Textbook of Pediatrics Infections Disises. 3 ed. Mexico DF: W. B. Saunder Company, 1992: 944-48 y 1558-81.
3. American Academy of Pediatrics. 1994 Red Book, Report of the Committe on infectious Diseases. 22 ed. Elk Grove Village, IL: *American Academy of Pediatric*, 1994: 242-52.
4. Van-Evirdingen JJ, Peeters MF, Ten-Have P. Neonatal herpes Policy in the Nederland. Five years after a consensus Conference. *J perinat med*. 1993; 21(5): 371-5.
5. Overall JC. Herpes simplex virus infection of the fetus and newborn. *Pediatr ann*. 1994; 23 (3): 131-6.
6. Khol S. Encefalitis por Virus Herpes Simple durante la Infancia. *Clin Ped Norte Ameri*. 1988, 3: 507-26.
7. Brown ZA, Beneditti J, Ashley R, Burchett S, Salke S, Berry S, Vontever LA, Corey L. Neonatal Herpes Simplex Virus Infection n Relation to Asymptomaty Maternal Infection at the Time of Labor. *N Engl J Med*. 1991; 324 (18); 1247-252.
8. Rantala H, Uhari M. Occurrence of Childhood Encephalitis: a Population based Study. *Pediatr Infect Dis J*. 1989; 8(7): 426-30.
9. Cone RW, Hobson AC, Brown Z, Ashley R, Berry S, Winter C, Corey L. Frequent Detection of Genital Herpes Simplex Virus DNA By Polymerase Chain reaction Among Pregnant Women. *JAMA*, 1994; 272 (10): 792-6.
10. Hyde SR, Giacola GP. Congenital Herpes Infection: Placental And Umbilical Cord Findings. *Obstet Gynecol*. 1993; 81(5); 852-5.

11. Khol S. A Hypothesis on the Pathophysiology of neonatal Herpes Simplex Virus Encephalitis: Clinical Recurrence After asymptomatic Primary infection. *Pediatr Infect Dis J.* 1990; 9 (5): 307-8.
12. Gosch G, Bretschneider S, Korb C, Lamme W, Schultz H. Perinatal herpes infection. Clinical aspect, therapy, follow up. *Kinderarztl Prax.* 1993; 61(6): 202-6.
13. Bale JF, Murph JR. Congenital infection and the nervous system. *Pediatr Clin North Am.* 1992; 39 (4): 669-90.
14. Sarkell B, Blaylock WR, Vernon H. Congenital Herpes Simplex Virus Infection. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 27 (5 pt 2): 817-21.
15. Greene D, Watson WJ, Wirtz PS. Non immune Hydrops Associated with Congenital Herpes Simplex Infection. *S D J Med.* 1993; 46 (7): 219-20.
16. Kudashov NI, Ozerova OE, L Vov Nd, Voroshilova GP, Sheikar CH. *pediatriia.* 1992; 1:38-43.
17. Uren EC, Jhonson PD, Montanaro J, Gibert GL. Herpes simplex Virus Encephalitis in Pediatrics: Diagnosis by Detection of Antibodies and DNA in Cerebrospinal Fluid. *Pediatr Infect Dis J.* 1993; 12(12): 1001 -006.
18. Fishman MA. Brain Biopsy in Herpes Simplex Encephalitis. *Acta Pediatr. Jpn.* 1992; 34 (3): 344-9.
19. Mertens G, Ieven M, Ursi D, Pattyn SR, Martin JJ, Parizel PM. Detection of Herpes Simplex Virus in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Encephalitis Using the polymerase Chain Reaction. *J Neurol Sci.* 1993; 118 (20): 213-6.
20. Troendle-Atkins J, Demmler GJ, Buffone GJ. Rapid Diagnosis of Herpes Simplex Virus Encephalitis by Using the Polymerase Chain Reaction. *J. Pediatr.* 1993; 123 (3): 376-80.
21. Aurelius E, Johansson B, Skoldenberg B, Forsgren M. Encephalitis in Immunocompetent Patients due to Herpes Simplex Virus Type 1 or 2 as Determined by type Specific Polymerase chain Reaction and antibody assays of Cerebrospinal Fluid. *J med Virol.* 1993; 39 (3): 179-86.
22. Aslanzadeh J, Skiest DJ. Polymerase chain Reaction for Detection of Herpes simplex Virus Encephalitis. *J Clin Pathol.* 1994; 47 (6): 554-5.
23. Ando Y, Kimura H, Miwata H, Kudo T, Shibata M, Morishima T. Quantitative Analysis of Herpes Simplex Virus DNA in Cerebrospinal Fluid of Children with Herpes Simplex Encephalitis. *J Med Virol.* 1993; 41 (2): 170-3.
24. Whitley R, Arvin A, Prober C, Burchett S, Corey L, Powell D. A Controlled Trial Comparing Vidarabine with Acyclovir in Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. *N Engl J Med.* 1991; 324(7); 444-9.

25. Blanchier H, Huraux JM, HurauxRendu C, Sainte- Croix-le Baleur A. Genital Herpes and Pregnancy preventive Measures. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1994; 53(1): 33-8.
26. Prober CG, Corey L, Brown ZA, Hensleigh PA, Frenkel LM, Bryson YJ, Whitley RJ, Arvin AM. The Management of Pregnancies Complicated by Genital Infections With Herpes Simplex Virus. *Clin Infect Dis.* 1992; 15 (6): 1031-8.