

Herpes simple generalizado en el recién nacido

Revisión de la entidad y presentación de un caso clínico

Por los Dres.:

SERGIO ORTEGA NEGRÍN, GONZALO ESTÉVEZ DEL CRISTO,
MANUEL DÍAZ MORALES Y BIENVENIDO I. DELCADO MORALES(*)

INTRODUCCION

La infección por el herpesvirus hominis es muy frecuente a la vez que exclusiva del hombre.⁵

La madre con un título elevado de anticuerpos transmite a su descendencia cantidad suficiente de anticuerpos, vía transplacentaria, para protegerlo hasta los 3 ó 7 meses de edad. A partir de ese momento el niño es susceptible de adquirir la enfermedad, que en este caso se denomina primaria y que es inaparente del 85 al 99% de los casos,^{7,11,13} produciendo con menor frecuencia los cuadros clínicos siguientes: herpes simple generalizado, eczema herpético, encefalitis, gingivostomatitis, vulvovaginitis y queratoconjuntivitis. Este tipo primario se caracteriza fundamentalmente por la presencia de manifestaciones sistémicas severas con o sin manifestaciones vesiculares locales. Las infecciones herpéticas secundarias: herpes febril, genital y ulceraciones corneales que presentan lesiones vesiculares recurrentes en piel y mucosas, sin manifestaciones sistémicas, en un individuo que ya ha padecido una forma primaria de infección con producción de anticuerpos y persistencia de los mis-

mos, así como del virus.⁵ Estas formas secundarias son precipitadas por factores como la fiebre, menstruación, emociones, etc.^{11,14} Las formas de infección primaria se producen con mayor frecuencia de 1 a 4 años de edad.^{5,13} Aquellos individuos que llegan a edades posteriores de la vida sin inmunidad, podrán padecer formas primarias de esta infección, incluyendo los adultos, sin embargo su frecuencia es tal que el 60-90% de la población adulta presenta anticuerpos.^{5,7,11,14,16}

El niño nacido de madre no inmune podrá padecer una forma primaria de esta infección en edades en que otros lactantes están protegidos.⁷ Y esta forma primaria reviste especial gravedad con alta mortalidad en el recién nacido y en el lactante mal nutrido.

De todo lo anterior se deduce que el herpes simple generalizado en el recién nacido es un cuadro grave, de alta mortalidad, muy poco frecuente, *Languard* y *Voigt*¹² encontraron 53 casos reportados hasta 1963, 17 de los cuales tenían comprobación virológica. En los pocos casos que han sobrevivido a la infección se han reportado secuelas neurológicas graves y permanentes.^{7,12,9}

Esta infección puede producirse en el R. N. prematuro o a término,¹⁵ de

(*) Del Hospital Infantil "Pedro Borrás Astorga", 29 y F, Vedado, Habana, Cuba.

madre no inmune, aunque se han reportado casos excepcionales de madres con altos títulos de anticuerpos.¹⁵ La infección puede transmitirse por vía transplacentaria,¹⁴ en caso de enfermedad primaria de la madre días antes del parto, aunque esta vía sería rara y no aceptada por todos.^{7,15} Más frecuente sería la infección por la madre con herpes genital u oral y por el personal de las maternidades, entre los que puede haber casos de formas secundarias, recurrentes de infección herpética, por ej.: herpes labialis.¹⁵

El período de incubación es de 3 días y las manifestaciones clínicas comienzan en la primera o segunda semana de la vida y son tan variadas como la diversidad de órganos que son afectados. Se describen la fiebre, la hipotermia, la apatía y toma progresiva de la conciencia, las convulsiones, cianosis y disnea, la radiología del tórax puede poner en evidencia un moteado difuso y a veces una imagen de consolidación.⁷ Las lesiones vesiculares y el edema de la laringe y la tráquea pueden producir estridor inspiratorio,⁷ vómitos, íctero,¹⁵ hepatoesplenomegalia y manifestaciones hemorrágicas secundarias a la toma medular y hepática.^{7,15} Se ha descrito la miocarditis y el colapso circulatorio es con frecuencia el episodio terminal.¹⁴ Las lesiones vesiculares de piel o mucosas pueden existir o no y son de gran valor diagnóstico.⁷

Anatomía patológica: en esta forma clínica se encuentran afectados de preferencia el hígado y la corteza suprarrenal. Las lesiones fundamentales son focos de necrosis que en el hígado se encuentran diseminadas en gran número, de color blanco grisáceo, como granos de arroz, de 2 a 3 mm de diámetro, con un halo hemorrágico, pudiendo coalescer. Microscópicamente, las células vecinas a estos focos, presentan los tí-

picos cuerpos de inclusión intranucleares, eosinofílicos, rodeados de un halo claro por fuera del cual se aprieta la cromatina contra la membrana nuclear. La toma suprarrenal es exclusiva de la corteza. Otros órganos afectados con frecuencia son: el pulmón, el encéfalo, la médula ósea roja, el riñón, el bazo.^{2,7,15} En el encéfalo se han descrito necrosis del endotelio de las arterias pequeñas con depósitos verrucosos de fibrina, así como también en las ramas de la arteria pulmonar.¹⁵ Las vesículas son epidérmicas y presentan los característicos cuerpos de inclusión intranucleares. En una extensión de la base vesicular se observan células gigantes multinucleadas ligadas a la etiología viral. El esófago puede presentar ulceraciones superficiales con los cuerpos de inclusión característicos en el fondo y en los bordes de las mismas.

Diagnóstico: se basa en la presencia de 2 de los 3 factores siguientes: a) cuadro clínico característico. b) Aislamiento del herpesvirus hominis y c) Demostración de las alteraciones histológicas correspondientes. Generalmente ni la madre ni el paciente presentan anticuerpos. El virus puede aislarse inoculando líquido contenido en las vesículas o material procedente de las vísceras afectadas, así como de las heces fecales. Del líquido cefalorraquídeo es difícil aislarlo.⁸ En los cultivos de tejidos y en el huevo embrionado este virus produce alteraciones citopatógenicas características y el conejo, curiel y ratón son animales susceptibles que reproducen manifestaciones semejantes a la infección humana. El virus así aislado puede a su vez ser neutralizado por antiseros específicos. La biopsia cerebral permite el diagnóstico temprano de casos de encefalitis.⁸ Se ha ensayado también la biopsia hepática.

Tratamiento: se ha ensayado la gammaglobulina a dosis de 2 a 4 ml por kg y los esteroides para contrarrestar los efectos de la toma corticosuprarrenal, pero sin buenos resultados. El uso local de la 5-yodo-2'-desoxiuridina ha sido favorable, sobre todo en la forma ocular de infección herpética. Se trata de un análogo de la timidina que inhibe la síntesis del DNA por acción competitiva. Su uso en el herpes simple generalizado estaría limitado por los efectos secundarios perjudiciales posibles, propios de todo antimetabolito y su valor es menos patente, sin embargo se han reportado efectos favorables de su uso en algunos casos de encefalitis herpética, así como también de su análogo bromado, 5-bromo-2'-desoxiuridina.⁶

CASO CLINICO

D.M.A.G.; H.Cl.: 464-793. Lactante de 2 meses de edad, blanco, femenina, que ingresa en nuestro hospital remitida desde el interior del país, donde había permanecido ingresada desde su segunda semana de vida hasta el momento de su remisión, con historia de salud anterior hasta los 9 días de nacida en que comienza con fiebre ligera y una erupción vesicular que comenzando en la región periumbilical se extendió después a otras zonas respetando la cabeza. Dos días después del comienzo de la erupción presentó convulsiones tónico-clónicas. Las lesiones vesiculares regresaron así como la fiebre, pero persistieron las convulsiones durante su estancia en dicho centro. Una punción lumbar arrojó un líquido claro con 195 células x mm². El tratamiento consistió en penicilina, tetraciclina, globulina gamma, fenobarbital y plasma.

Al ingresar en nuestro Centro, la paciente pesó 8 libras talla de 55 cm. circunferencia cefálica de 36.5 cm. y cavidad torácica de 34 m. Presentaba



Fig. 1.—Lesiones vesiculares, diseminadas, de tamaño variable, en su fase hemorrágica.

palidez cutáneomucosa, cabalgamiento de los parietales sobre el occipital y la fontanela anterior normotensa con 1 x 1 cm. en sus diámetros. El abdomen con cierta distensión dejaba palpar el hígado a 2.5 cm. y el bazo a 2 cm. por debajo de los rebordes costales. La frecuencia cardíaca era de 136 x min. auscultándose un soplo sistólico en mesocardio grado 2/6. La frecuencia respiratoria de 20 x min. presentaba hipertonia muscular con flexión de los miembros superiores, hiperextensión y desviación hacia la derecha del cuello. Hiperreflexia osteotendinosa. Ausencia de los reflejos de moro y de succión. Sensorio deprimido y llanto quejumbroso.

El interrogatorio de los padres reveló que éste era el tercer embarazo de la madre, que a los 2 meses presentó dolores abdominales por lo que le realiza-



Fig. 2.—Se observa la posición en flexión de los miembros y desviación del cuello hacia la derecha. Las lesiones vesiculares han desaparecido en su mayoría, persistiendo algunas lesiones costrosas obscuras en fase cicatricial.

ron radiografías de la región abdominal en número de 3 exposiciones y por lo demás el embarazo cursó normalmente y a término, naciendo la paciente en un

parto sin dificultades; pesó 9 lbs. y no se notaron anomalías, siendo inoculada con B.C.G. e iniciada en lactancia materna que mantuvo hasta los 13 días

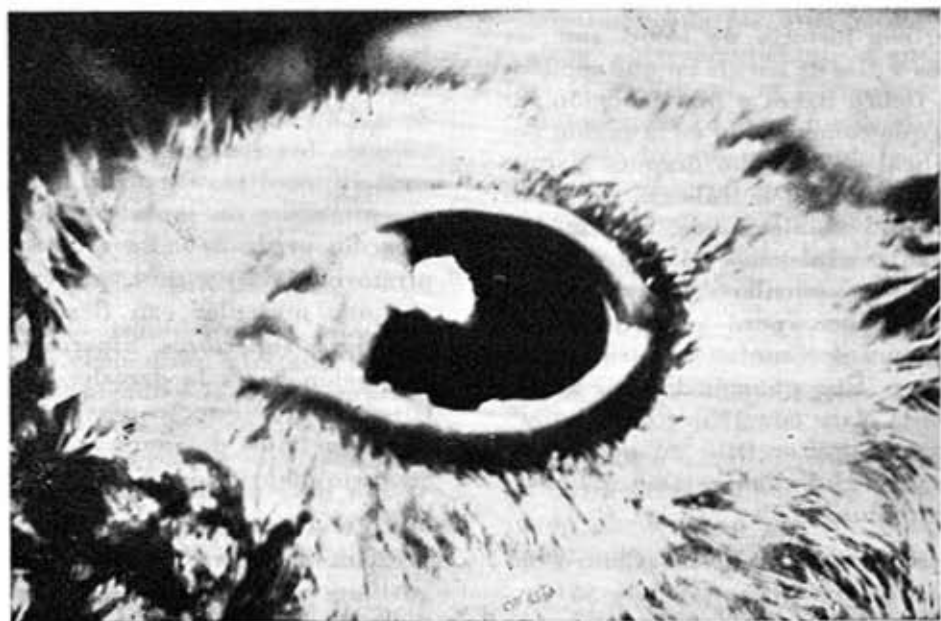


Fig. 3.—Lesión de queratitis en un conejo inoculado por escarificación corneal.

de edad. Al salir de la maternidad fueron a residir donde había un caso de varicelas, pero la madre refirió haber padecido de varicelas no así de lesiones herpéticas. Se mantuvo aparentemente bien hasta los 9 días de edad en que comienza la sintomatología ya referida.

A su ingreso en nuestro servicio los exámenes complementarios fueron los siguientes: Hemograma: Hgb: 8 gm%, hmt: 2'800,000, leuco: 5,000; dif: 20 seg.; stab: 2; linfo: 88; Orina: Normal-Serología: Negativa. Glicemia: 60 mg% Urea: 22 mg%. Eritro: 53; Hemocultivo: Negativo. C.C.R.: 72 células a predominio de linfos, hmt: 122; glucosa: 40 mg%; Pandy XXXX y cultivo bacteriológico: Negativo.

E.E.G.: Muy pobre actividad cortical en todo el trazado. Radiografía de cráneo: signos de hidrocefalia. Neumoventriculografía: marcada dilatación del sistema ventricular con casi desaparición de la corteza cerebral como se ve en los casos de hidroencefalodisplasia. E.C.G.: modificaciones de la onda T por posible daño miocardiaco. Telecardiograma: Normal.

Permaneció en nuestro servicio 38 días. A los pocos días de ingresado comienza con fiebre y se pone en evidencia una erupción vesicular del tronco y extremidades, de tamaño variable desde la cabeza de un alfiler hasta un guisante. Al principio con un contenido claro, algunas se hicieron pústulas y posteriormente se hicieron hemorrágicas, para después cicatrizar y desaparecer. En el momento de las manifestaciones hemorrágicas, se realiza un coagulograma: Lee White: 12 min. Duke: 3.5 min. conteo de plaquetas: 65,000 x mm³, coágulo parcialmente retráctil, tiempo de protrombina: control 14 seg. y paciente: 22 seg., consumo de protrombina: 42 seg. Presentó también convulsiones repetidas y durante su estancia se

pusieron en evidencia lesiones radiológicas inflamatorias de los pulmones y manifestaciones urinarias de pielonefritis.

Las investigaciones realizadas durante su estancia en nuestro servicio fueron las siguientes: estudio bacteriológico del contenido vesicular: negativo; seis muestras de orina y saliva en busca de cuerpos de inclusión citomegálica: negativos; estudio biopsico de una vesícula: formación de vesícula intraepidérmica; balonamiento celular, cuerpos de inclusión intranucleares, eosinofílicos, centrales con halo claro y cromatina rechazada contra la membrana nuclear; marcada reacción inflamatoria del dermis, compatible con el diagnóstico de herpes simple. Estudio virológico: se inoculan conejos, por escarificación de ambas córneas, con LCR y líquido contenido vesicular. A los cinco días aparecen lesiones de queratoconjuntivitis en ambos conejos. A los tres días siguientes estas lesiones progresan a queratitis. Cinco días después se produce en ambos conejos un síndrome neurológico de meningoencefalitis. Se practica autopsia y se les extrae el cerebro. Con macerado de cada cerebro de conejo se inoculan ratones adultos y otros conejos, por vía intracerebral; a los cinco días aparecen manifestaciones meningoencefálicas en todos los animales que los lleva a la muerte. Se practicaron inoculaciones en huevos embrionados de 10 a 12 días, con las muestras siguientes: a) Líquido cefalorraquídeo; b) líquido vesicular; c) cerebro macerado del conejo inoculado con LCR por vía de escarificación corneal; d) cerebro macerado del conejo inoculado con líquido vesicular por vía de escarificación corneal; e) cerebros macerados de los ratones inoculados con macerado de cerebro de conejo inoculado con LCR; f) cerebros macerados de los ratones inoculados con macerado de cerebro de cone-

jo inoculado con líquido vesicular. Estas muestras se inocularon por vía corioalantoidea. Al cabo de tres días aparecen lesiones típicas del herpes simple.

Al final de su estancia en el Hospital los padres piden el alta de la paciente en vista de lo poco que podíamos ofrecerle y lo lejano de su residencia.

El tratamiento consistió en: alimentación por sonda gástrica, venoclisis, transfusiones de sangre y plasma, globulina gamma, fenobarbital y aspirina.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se hace una revisión sobre la infección por el herpesvirus hominis, parásito exclusivo del hombre al que ha hecho una gran adaptación, produciendo infecciones primarias subclínicas en un gran porcentaje de la población en edades tempranas de la vida, persistiendo el virus alojado en los tejidos, incluyendo el S. N. C., además de un título poco variable de anticuerpos, que pueden llevar al individuo a padecer de manifestaciones vesiculares, recurrentes, desencadenadas por factores variados, como la fiebre y las emociones y que no revisten gravedad alguna. En un pequeño porcentaje de casos la infección primaria produce cuadros clínicos más severos, como la gingivostomatitis en el niño de 1 a 4 años. En el caso, raro, de una madre que haya permanecido libre de la infección primaria, al no transmitir inmunidad a su descendencia, ésta se haya expuesta a padecer la forma más grave de esta infección: el herpes simple generalizado, de una alta mortalidad en el recién nacido y el lactante malnutrido. El diagnóstico de esta última entidad se basaría en: a) El cuadro clínico; b) Las alteraciones histológicas y c) El aislamiento del virus. Muchos casos no presentan lesiones vesiculares, privando así al clínico de uno de los elementos de

diagnóstico más importante, lo que quizás explique en parte el hecho de que la mayoría de los casos informados no hayan sido diagnosticados en vida, como así sucedió en nuestra paciente. Las lesiones histológicas son características, aunque no exclusivas de esta virosis y fueron puestas de manifiesto en el caso aquí informado. Por último se realizó el aislamiento del virus del líquido vesicular y del LCR. Este último considerado como difícil por algunos autores, sobre todo cuando se utilizan animales y no cultivos de tejidos. En cuanto a los anticuerpos específicos, deben estar ausentes tanto en la madre como en el paciente y nosotros no pudimos determinarlos, lo que hubiera sido interesante por dos hechos: el primero, que el paciente sobrevivió, lo que no es frecuente y el segundo, el curso prolongado con recurrencia de la fiebre y lesiones vesiculares lo que es también raro en esta entidad de curso auto-limitado de aproximadamente dos semanas. Se hace referencia al uso de un antime-tabolito en el tratamiento del herpes simple, como un nuevo enfoque en el manejo de esta entidad y de las virosis en general.

SUMMARY

Herpesvirus hominis is only encountered in human infections, a host in which this virus has adapted very well. The great majority of the individuals in a population develop a sub-clinical primary form of this infection early in their life, followed by the persistence of the virus in the host's tissues, including the C.N.S., in a state of latency, and a stable titer of specific antibodies also persists, explaining the recurrent vesicular manifestations that develop on occasion of fever, emotional distress, etc.; episodes that would never endanger the pt's life. In a low percentage of

the individuals, the primary infection will manifest itself in a more severe clinical picture e.g. gingivostomatitis in the child from 1 to 4 years old. In the rare case of a female who has arrived to the childbearing age without having passed through the primary infection, her offspring will be susceptible, owing to the lack of maternal antibodies, to the most severe form of this infection: disseminated herpes simplex, of great mortality rate in the newborn and the malnourished infant.

The diagnosis in this last entity is based upon the following findings: a) The characteristic clinical picture; b) The pathological changes, and c) The isolation of the virus. Most of the patients do not developed vesicles, depriving the clinical picture of one of the most valuable signs, a fact that may in part explains why the diagnosis is not made during the pt's life in the majority of cases reported, fortunately, this was not the case in our patient. The pathological changes are characteristic, although not specific of this viral infection, and were encountered in the patient reported. Finally, the virus was isolated from vesicular and cerebrospinal fluids. The latter hasn't been considered an adequate material for the isolation of this virus. We couldn't be able to determine specific antibodies in the mother and the patient. This determinations would have been interesting, for two reasons: first, this pt. survived, this is uncommon, and second, the prolonged course with recurrence of the vesicular eruption accompany by fever, that is uncommon also in this entity, of a self-limited course of aprox. two weeks duration. Reference of an anti-metabolite, used in the treatment of herpes simplex infections, is included as a new approach in the management of this and other possible viral entities.

RESUME

On fait une révision sur l'infection par l'herpesvirus hominis, un parasite exclusif de l'homme, qui produit des infections primaires subcliniques dans un grand nombre de la population dans les premières années de la vie, persistant le virus logé dans les tissus, inclus le système nerveux centrale, en plus d'un titre peu variable d'anticorps, qui peuvent conduire au sujet à souffrir de manifestations vésiculaires, récurrentes, déchainées par des facteurs variés, comme la fièvre et les émotions et qui ne présentent pas aucune gravité. Dans un petit pourcentage des cas, l'infection primaire produit des tableaux cliniques plus graves, comme la gingivostomatite chez l'enfant de 1 à 4 ans. Dans les cas, rare, d'une mère qui ayant restée libre de l'infection primaire, ne transmette pas l'immunité à sa descendance, cette est exposée à souffrir la forme plus grave de cette infection; l'herpes simple généralisé, d'une haute mortalité chez le nouveau-né et le nourrisson mal alimenté. Le diagnostic de cette dernière entité serait basé dans: (a) le tableau clinique; (b) les altérations histologiques, et (c) l'isolement du virus. La plupart des cas ne présentent pas de lésions vésiculaires, privant de telle sorte au clinique d'un des éléments de diagnostic plus importants, ce qui peut-être explique en part le fait de que la majorité des cas informés n'ont pas été diagnostiqués pendant la vie, comme il eu lieu chez notre patient. Les lésions histologiques sont caractéristiques, mais non exclusives de cette virosis et étaient manifestées dans le cas informé ici. Enfin, il s'est réalisé l'isolement du virus du liquide vésiculaire et du liquide céphalo rachidien, ce dernier considéré comme difficile par quelques auteurs surtout quand on utilise des animaux et non la culture des tis-

sus. En quant aux anticorps especifiques, ils doivent être absents tan chez la mère comme chez l'enfant et nous ne le pouvons las le déterminer, ce qui aurait été interesant par deux faits: le premier, que le patient survécus, ce qui n'est pas fréquen, et le deuxième, le cours prolongué avec récurrence de la

fièvre et les lésions vesiculaires ce qui est aussi rare dans cette entité de cours auto-limité de presque deux semaines. On fait reference a l'emploi d'un anti-metabolite dans le traitement du herpes simple, comme un nouveau procédé dans la manipulation de cette entité et des viroses en générale.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Baharani, M., Boxerbaum, B., Gilger, Anita P., Rosenthal, M. and Terec, Th.: Generalized herpes simplex and hypoadrenocorticism. A case associated with adrenocortical insufficiency in a prematurely born male: clinical, virologic, ophthalmological and metabolic studies. *Amer. J. Dis. Child.* 111: 437-45, Apr. 66.
- 2.—Bird, T., Ennis, J. E., Wart, A. J. and Gardner, P. S.: Disseminated herpes simplex in newborn infants. *J. Clin. Path.*, 16: 423, 1963.
- 3.—Blattner, R. J.: Latent virus infection: recurrent herpes simplex. *J. Pediat.* 59: 784, 1961.
- 4.—Chang, T. W., Solomon, P. and Weinstein, L.: Generalized fatal herpes simplex infection in a newborn infant. Demonstration of viruria. *J. Pediat.* 68: 473-5, Mar. 1966.
- 5.—Gajdesek, D. C., Roger, N. C. and Bankhead, A. S.: Serologic survey of viral and rickettsial diseases among jungle inhabitants of the upper Amazon basin. *J. Pediat.* 23: 121, 1959.
- 6.—Kahn, G.: Zoster and Herpes Simplex. *Arch. Dermat.*, 95: 298, 1967.
- 7.—Katz, S. L. and Kibrick, S.: Nonbacterial infections in the newborn. *Pediat. Clin. N. Amer.* 8: 493, 1961.
- 8.—Kennedy, C. and Wanglee, P.: Encefalitis: síndrome variable como reacción a virus. *Clin. Pediat. N. Amer.*, Edit. Interamericana, México, Nov. 809: 1967.
- 9.—Kent, T. H. and Nicholson, D. B.: Herpes simplex encefalitis. *Amer. J. Dis. Child.* 108: 644, 1964.
- 10.—Kipps, A., Becker, W. J., Wainwright, J. and McKenzie, D.: Fatal disseminated primary herpesvirus infection in children: epidemiology based on 93 non-neonatal cases. *S. Afr. Med. J.* 41: 647-51, 15 Jul. 67.
- 11.—Krugman, S. and Ward, R.: Infectious diseases of children, St. Louis, Mosby, 1964.
- 12.—Languard, A. and Voight, J.: Herpes generalizado infantil, revisión y referencia de un caso. *Dan. med. Bull.* 10: 153, 1963.
- 13.—Schaffer, A. J. and Markowitz, M.: Enfermedades del recién nacido, 1ª ed. pp. 666-68, Salvat, Barcelona, 1963.
- 14.—Scott, T. F. M.: Herpes simplex; en Nelson, W. E.: *Textbook of Pediatrics*, Philadelphia, Saunders, 8ª ed., 1964.
- 15.—Szögi, S. and Berge, T.: Generalized herpes simplex in newborns. *Acta path. et microbiol. scand.* 66: 401, 1966.
- 16.—Vahlquist, B.: Enfermedades infecciosas agudas; en Fanconi, G. y Wallgreen, A.: *Tratado de pediatría*, Barcelona, Edit. Científico Médica, 1960.
- 17.—Wheeler, C. E. Jr. and Huffines, W. D.: Primary disseminated herpes simplex of the newborn. *J.A.M.A.* 191: 455-60, 8 Feb. 65.
- 18.—White, J. G.: Fulminating infection with herpes simplex virus in premature and newborn infants. *New Engl. J. Med.* 269: 455, 1963.