

Encefalitis herpética neonatal. Caso clínico y revisión del tema

Fernando Ruiz-Esquide E.¹, Mónica Peña C.³, Estefany Pinuer E.²,
María T. Henríquez H.¹, Américo Hernández L.¹ y Carmen Larrañaga L.³

Resumen

Se presenta a un recién nacido con una encefalitis por herpes virus 1 (HSV-1) adquirida *in útero*, que se recuperó sin secuelas. El tratamiento precoz con Aciclovir se inició el primer día de vida, basándose sólo en los antecedentes clínicos. La confirmación diagnóstica se tuvo con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del líquido cefalorraquídeo, cuyo resultado se consiguió a las 48 horas de vida. Se destaca la importancia de la determinación precoz de la PCR para precisar el diagnóstico y la necesidad de controles seriados para asegurarse que esta prueba se vuelva negativa, hecho que indica que ya no hay replicación del DNA viral. Se comentan las deficiencias de otras técnicas de laboratorio como el cultivo o las reacciones serológicas que tienen un rendimiento más bajo o salen positivas más tardíamente. Se señalan, también, las limitaciones de la PCR, en el sentido de que pueden haber tanto falsos negativos, como positivos. Se subraya como hecho interesante que el agente haya sido el HSV-1, siendo que el 90% de las infecciones prenatales son por HSV-2. Se comenta el claro tropismo del HSV-1 por el lóbulo temporal, que se puso en evidencia por una actividad electroencefalográfica irritativa mientras existió replicación viral en el LCR. (**Palabras clave:** HSV-1, encefalitis, aciclovir, PCR.)

Neonatal herpetic encephalitis

We present a newborn baby with in utero acquired herpes virus 1 (HSV-1) encephalitis who recovered with no sequelae. A diagnosis based only on the clinical findings led to an early treatment with acyclovir from the first day of life. Confirmation was obtained with polymerase chain reaction (PCR) from the spinal fluid 48 hours after birth. The importance of early PCR determination to confirm the diagnosis is stressed, as well as the need for serial controls to demonstrate that the test returns to be negative and there is no viral reproduction. The limitations of other techniques such as cultures or serology with lower performance or delayed positive results are discussed. The limitations of PCR such as false negative or positive results are also mentioned. Since 90% of prenatal infections are caused by HSV-2, this HSV-1 infection is rather uncommon. The clear temporal lobe tropism of HSV-1 is mentioned as well as the clinical manifestations and the irritative encephalographic activity during viral replication in the CSF.

(**Key words:** HSV-1, encephalitis, acyclovir, PCR.)

1. Departamento y Servicio de Pediatría, Hospital San Juan de Dios, Santiago.
2. Médico en Programa de Formación Pediátrica.
3. Programa de Virología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

INTRODUCCIÓN

La infección herpética del recién nacido es una enfermedad de difícil reconocimiento clínico y extraordinariamente perniciosa si no se trata precozmente¹. Por este motivo, nos ha parecido de interés comunicar un caso de encefalitis por herpes Virus tipo 1 (HSV-1) que tratamos recientemente y que se recuperó sin secuelas. Aprovecharemos de comentar algunos aspectos del diagnóstico y tratamiento para contribuir a precisar mejor los alcances que tienen las técnicas moleculares como la PCR² y de adaptar de la manera más conveniente para nuestro medio las pautas de manejo y seguimiento publicadas en el extranjero³⁻⁶. El espectro clínico de esta infección neonatal es muy amplio, siendo la encefalitis herpética la patología que más se ha beneficiado con el advenimiento de los fármacos inhibidores de la transcripción del DNA viral, ya que su pronóstico mejoró radicalmente al descender los índices de enfermedad progresiva de más de 75% a menos de 2%, siempre que el tratamiento se inicie en los primeros 2 días de iniciada la infección⁷. Esta es la razón porque en el diagnóstico de la encefalitis herpética han cobrado tanta importancia las técnicas de diagnóstico basadas en la amplificación de la cadena del DNA viral, que, además de poder registrarse tan precozmente como al 2º día de infección, son de alta especificidad⁸.

CASO CLÍNICO

Se trata de un recién nacido de término, de sexo masculino, producto de un parto espontáneo, Apgar 4 - 6 - 7 y líquido amniótico claro. Se describía hipotónico y con escasa reacción a los estímulos. El examen segmentario no reveló lesiones de la piel ni mucosas, como tampoco la existencia de visceromegalia. El paciente se hospitalizó para observación y se tomaron diversos exámenes.

La madre, de 21 años, casada, señaló una pareja sexual (su marido), tiene un hijo previo sano, el embarazo actual fue controlado y en la anamnesis se recogió el antecedente de poca movilidad fetal los últimos días, aunque la monitorización fue normal. Además, la madre advirtió que tres meses antes del parto tuvo lesiones en sus labios

genitales, que si bien se interpretaron como herpéticas, no se trataron en forma específica. Al momento del nacimiento, no se encontraron vesículas en el examen ginecológico.

Por el compromiso de conciencia y los antecedentes maternos se indicó desde el nacimiento Aciclovir endovenoso, 1 500 mg/m²/día (80 mg/kg/día).

Los exámenes de laboratorio descartaron una infección bacteriana y una asfisia neonatal, mientras que el líquido céfalo-raquídeo reveló una PCR positiva para el virus HSV-1 y el citoquímico fue claro, con proteínas de 75 mg%; glucosa de 50 mg%; 10 eritrocitos y 15 linfocitos por campo.

Desde las primeras dosis del fármaco antiviral se observó una recuperación progresiva de las condiciones generales del niño, con normalización de la conciencia y del tono muscular. El Aciclovir se mantuvo por 37 días y terminado su tratamiento se dio de alta, con un examen segmentario y neurológico completamente normal. En la actualidad tiene 1,5 años y su desarrollo psicomotor es normal. Durante la hospitalización no se indicaron medidas especiales de aislamiento, excepto las precauciones universales para el manejo de la sangre y fluidos corporales.

Las muestras de LCR se tomaron al 1º, 21º y 36º días de vida, siendo su citoquímico siempre normal, pero la reacción de polimerasa en cadena fue positiva en los dos primeros líquidos, haciéndose negativa recién en la tercera muestra. El EEG efectuado a los 15 días de tratamiento antiviral, mostró una desorganización neuronal difusa con actividad espicular periódica en la región temporal derecha, alteración que se normalizó en el control electroencefalográfico efectuado al 1,5 meses después. La ecotomografía cerebral, el escáner sin medio de contraste y la resonancia magnética no revelaron ninguna alteración. Los exámenes estándares y de función hepática, lo mismo que el resto de las pruebas para buscar enfermedades de transmisión sexual también resultaron normales.

DISCUSIÓN

Este recién nacido presentó una encefalitis herpética que clínicamente se expresó por un cuadro de compromiso de conciencia, con escasa reacción a los estímulos e

hipotonía, ya evidenciable en el período antenatal. También tuvo alteraciones electroencefalográficas típicas y la PCR en el LCR demostró replicación del DNA viral en dos oportunidades. El compromiso neurológico, no atribuible a hipoxia ni a otros problemas neonatológicos, se recuperó progresiva y completamente luego del inicio de la terapia antiviral y también apuntan a lo mismo.

La encefalitis se produjo días antes de nacer porque existe el antecedente clínico de poca reactividad fetal en el registro ecográfico obstétrico. Además, la PCR del líquido cefaloraquídeo que fue tomada el primer día de vida era positiva, lo que también indica infección *in útero*, ya que se requiere de un tiempo mínimo de 48 horas para que este examen resulte positivo⁹. Junto con destacar que la poca reactividad fetal es un síntoma poco conocido de encefalitis antenatal, señalemos que los antecedentes están perfectamente de acuerdo con lo que se sabe en la actualidad sobre la vía de infección del encéfalo fetal por este virus. Así, cuando la infección es hematógena tiene un período de incubación de dos días y cuando es axonal puede ser tan prolongado como dos semanas¹⁰.

No es frecuente que esta infección sea antenatal, ya que en más del 85% de los casos ésta se produce en el canal del parto, al nacer. Otro hecho interesante de resaltar es que se trató de una infección por HSV-1, lo que contrasta con lo publicado en la literatura, en que más del 90% de las infecciones herpéticas prenatales corresponden al HSV-2¹. En cambio, cuando es post natal, la incidencia relativa entre estos dos virus tiende a igualarse porque adquieren importancia las lesiones orales del personal que atiende a los recién nacidos y las costumbres y factores culturales de los progenitores¹¹. Por otra parte, hay que recordar que el riesgo de infección del recién nacido durante el parto es de 0,35% a 3% entre las embarazadas con excreción viral asintomática recurrente del cervix o genitales externos, cifra importante si se considera que casi el 70% de las embarazadas pueden tener el antecedente serológico de esta infección genital^{12,13}.

La reacción de polimerasa en cadena es en la actualidad el examen más útil para el diagnóstico precoz de la forma encefálica de esta infección, ya que en el líquido cefaloraquídeo alcanza una sensibilidad de

98% y una especificidad de 94%¹⁴ y no se la encuentra en encefalitis por otros virus relacionados⁹, permitiendo la certificación diagnóstica a las pocas horas de obtenerse la muestra. Además, si se utilizan los partidores específicos, se puede diferenciar entre HSV-1 y HSV-2. La PCR ha desplazado al cultivo, cuyo rendimiento en los mejores centros es inferior al 30%¹⁵, al estudio de anticuerpos, que al aparecer más tardíamente no sirven para el manejo terapéutico oportuno y a la biopsia cerebral¹⁶, única manera histórica de descartar esta encefalopatía tratable, cuando se estudiaba un retraso psicomotor progresivo. Hay que destacar la posibilidad de que la PCR resulte falsamente positiva¹⁷ y principalmente falsa negativa cuando se solicita tan precozmente como al 1^{er} día de infección. Los falsos positivos ocurren fundamentalmente por contaminación de la muestra en el laboratorio, cuando no se respetan los cuidados indispensables en el desarrollo de esta técnica¹⁸.

Por otra parte, el aciclovir vuelve negativo el examen en un período variable de 10 a 30 días, señalando en la actualidad el principal criterio de laboratorio de curación. Nos parece importante insistir en que el fármaco debe mantenerse hasta que la PCR se vuelva negativa, independientemente de la mejoría clínica y de la normalización de los otros exámenes de laboratorio, única manera de descartar la posibilidad de una recaída, que se ha descrito hasta un año después de terminado el tratamiento, si es que no se tuvo en cuenta esta precaución. El análisis del citoquímico del LCR fue normal y habitualmente no sirve para el diagnóstico de esta encefalitis, lo que está de acuerdo con la ausencia de compromiso meníngeo de la patología. Volvemos a destacar la importancia de los antecedentes clínicos en la sospecha diagnóstica, ya que no siempre es fácil de disponer de una PCR específica.

El electroencefalograma con actividad irritativa temporal merece un comentario especial por tratarse de una encefalitis por HSV-1 que tiene un claro tropismo por este lóbulo². El primer registro, que mostraba complejos poliespiculares en el área temporal derecha se tomó a los 15 días de vida, cuando aún se registraba replicación viral. El control tardío, efectuado cuando ya la PCR era negativa, coincidió con una completa normalización del trazado. Si bien en

muchos casos los hallazgos electroencefalográficos pueden ser inespecíficos, este examen debe hacerse siempre, buscando la aparición de elementos de tipo temporal. También debe tenerse presente que la persistencia del registro alterado puede anticipar la aparición de secuelas neurológicas graves¹⁹.

El otro examen de mucha utilidad para buscar lesiones focales es la resonancia nuclear magnética². En nuestro caso la resonancia resultó normal, probablemente, porque la hicimos tardíamente, cuando ya había completa remisión clínica y de la PCR viral. También hay que subrayar que el virus puede producir una encefalitis difusa, situación que debe sospecharse en aquellos casos en que persiste el compromiso neurológico a pesar de lo oportuno del tratamiento y cuando el líquido cefaloraquídeo resulta persistentemente hemorrágico.

El éxito del tratamiento antiviral se debió a la precocidad con que se inició la administración de aciclovir, en el primer día de vida. Su administración se fundamentó solamente en consideraciones clínicas, ya que la confirmación diagnóstica se tuvo a las 48 horas de vida, cuando se demostró la replicación del DNA viral. Como lo habitual es que no exista la comprobación virológica precoz, deben tratarse siempre y sin postergación aquellos recién nacidos que presentan lesiones sugerentes de infección, con estudio de laboratorio en marcha; los expuestos a lesiones genitales maternas de infección herpética; y aquellos casos, como el nuestro, en que existiendo el antecedente de una infección genital herpética materna, el niño nace con un compromiso neurológico no atribuible a otra causa, ya que la sensibilidad de la PCR es excelente y se mantendrá positiva durante, al menos, la primera semana de tratamiento antiviral. Para el caso de la encefalitis, el aciclovir debe administrarse por vía endovenosa, en dosis de 1 500 mg/m²/día, por un mínimo de 21 días y hasta que se produzca la negativización de la PCR viral⁶. En los últimos años se han ido recomendando dosis progresivamente más altas y tiempos de tratamiento más prolongados con aciclovir, dejando las dosis históricas de 30 mg/kg/día para las formas mucocutáneas, que se presentan alejadas de la edad post neonatal^{1,20}. Los efectos adversos observados con las nuevas dosis han sido de escasa signifi-

cación y reversibles, como neutropenia transitoria²⁰. En todo caso, al emplear este antiviral en dosis elevadas, debe vigilarse la función renal y asegurar una buena diuresis²¹, además de tomar la precaución de no exceder una concentración de 7 mg/ml para evitar el riesgo de flebitis²².

REFERENCIAS

1. Overall J: Herpes simplex virus infection of the fetus and newborn. *Pediatric Annals* 1994; 23: 131-6.
2. Schlesinger Y, Buller R, Brunstrom J, et al: Expanded spectrum of herpes simplex encephalitis in childhood. *J Pediatr* 1995; 126: 234-41.
3. Whitley R, Arbin A, Prober C, et al: Predictors of morbidity and mortality in neonates with herpes simplex virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 450-4.
4. Kohl S: Herpes simplex virus. In: Feigin R. Cherry J (ed) *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* 1998; 4th edition, Vol 2: 1703-31.
5. Whitley R, and Kimberlin D: Viral encephalitis. *Pediatr Rev* 1991; 20: 192-8.
6. Whitley R: International Society for Infectious Diseases, New approaches to neonatal herpes simplex virus infection. 9th International Congress on Infectious Diseases, Buenos Aires, Argentina 10th -13th April 2000.
7. Whitley R, Arvin A, Prober Ch, et al: A controlled trial comparing vidarabina with acyclovir in neonatal herpes simplex virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 444-9.
8. Aurelius E, Johansson B, Sköldenberg B, et al: Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *Lancet* 1991; 337: 189-92.
9. Troendle-Atkins J, Demmier G, and Buffone G: Rapid diagnosis of herpes simplex virus encephalitis by using the polymerase chain reaction. *J Pediatr* 1993; 123: 376-80.
10. Shultz R, Larrañaga C, Wu E, et al: Infección congénita por virus Herpes simples. *Rev Chil Pediatr* 1991; 62: 44-7.
11. Kleiman M, Schreiner R, Eitzen H, et al: Oral herpes virus infection in nursery personnel: infection control policy. *Pediatrics* 1982; 70: 609-12.
12. Brown Z, Benedetti J, Ashley R, et al: Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor. *N Engl J Med* 1991; 324: 1247-52.
13. Prober Ch, Hensleigh P, Boucher F, et al: Use of routine viral cultures at delivery to identify neonates exposed to herpes simplex virus. *N Engl J Med* 1988; 318: 887-91.

14. *Lakeman F, and Whitley R*: Diagnosis of herpes simplex encephalitis, application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis* 1995; 171: 855-63.
15. *Nahmias A, Whitley R, Visintine A, et al*: Herpes simplex virus encephalitis: laboratory evaluations and their diagnostic significance. *J Infect Dis* 1982; 145: 829-36.
16. *Kohl S, James A*: Herpes simplex virus encephalitis during childhood: importance of brain biopsy diagnosis. *J Pediatr* 1985; 107: 212-5.
17. *Kwok S, and Higuchi R*: Avoiding false positives with PCR. *Nature* 1989; 339: 237-8.
18. *Kimberlin D, Lakemar F, Arvin M, et al*: Application of the polymerase chain reaction to the diagnosis and management of neonatal herpes simplex virus disease. *J Infect Dis* 1996; 174: 1162-7.
19. *Malm G, Forsgren M, Azazi M, et al*: A follow-up study of children with neonatal herpes simplex infections with particular regard to late nervous disturbances. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 226-34.
20. *Kimberlin D, Jacobs R, Powell D, et al*: The safety and efficacy of high-dose acyclovir in neonatal herpes simplex virus infection (Abstr). Pediatric Academic Societies, 1999. Annual Meeting San Francisco, California.
21. *Sawyer M, Webb D, Balow J, et al*: Acyclovir-induced renal failure. Clinical course and histology. *Am J Med* 1988; 84: 1067-71.
22. *Mitchell Ch, Gentry S, Boen J, et al*: Acyclovir therapy for mucocutaneous herpes simplex infections in immunocompromised patients. *Lancet* 1981; 1: 1389-92.

AVISO A LOS LECTORES

Se comunica que a partir del mes de julio del 2001 los becados de pediatría y profesionales de la salud podrán suscribirse a la Revista Chilena de Pediatría por un valor anual de \$36.000 previa acreditación de su condición.