

## Infección neonatal por enterovirus con sepsis precoz y miocarditis tardía

### Neonatal enterovirus infection with early sepsis and late myocarditis.

Aranzazú Ríos González, Elena Sobrino Ruiz, Blanca María Moreno Vicente-Arche, Luis Moreno Fernández, Cristina Sánchez Fernández-Bernal, César Pérez Caballero Macarrón, María Isabel Sevilla Castellanos

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** Las infecciones por enterovirus en neonatos pueden originar cuadros clínicos muy graves, con alta mortalidad, como la hepatitis con coagulopatía, meningoencefalitis y miocarditis.

**CASO CLÍNICO:** Recién nacido, de cuatro días, con una infección grave por enterovirus. La madre había tenido fiebre periparto. Inicialmente tuvo una hepatitis grave, con coagulopatía y plaquetopenia que precisó varias trasfusiones de hemoderivados. Luego de su resolución tuvo una miocarditis que requirió soporte inotrópico. La evolución fue favorable.

**CONCLUSIÓN:** Este caso clínico sugiere que los neonatos con una infección grave, y temprana, por enterovirus, pueden resultar con una miocarditis posterior: por esto deben permanecer en vigilancia luego de controlar la infección.

**PALABRAS CLAVE:** Enterovirus; sepsis; neonato; hepatitis; coagulopatía; miocarditis.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Enterovirus infections in neonates can present as very severe manifestations with high mortality, such as hepatitis with coagulopathy, meningoencephalitis, or myocarditis.

**CASE PRESENTATION:** We present the case of a 4-day-old neonate who presented a severe enterovirus infection. The mother had presented peripartum fever. He initially developed hepatitis with coagulopathy and thrombocytopenia that required several transfusions of blood products. After resolution, myocarditis developed that required inotropic support. The evolution was favourable.

**CONCLUSION:** This clinical case suggests that those neonates with severe early enterovirus infection may develop subsequent myocarditis and should therefore be monitored after resolution of the infection.

**KEYWORDS:** Enterovirus; Sepsis; Neonate; Hepatitis; Coagulopathy; Myocarditis.

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y Neonatales, Facultativo especialista de Área, Hospital San Rafael, Madrid, España.

**Recibido:** 3 de julio 2022

**Aceptado:** 23 de marzo 2023

#### Correspondencia

Aranzazú Ríos González  
arantxonrios@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Ríos-González A, Sobrino-Ruiz E, Moreno-Vicente-Arche BM, Moreno-Fernández L, Sánchez-Fernández-Bernal C, Pérez-Caballero-Macarrón C, Sevilla-Castellanos MI. Infección neonatal por enterovirus con sepsis precoz y miocarditis tardía. Acta Pediatr Méx 2023; 44 (4): 284-289.

## ANTECEDENTES

Los enterovirus son un grupo amplio de virus que pertenecen a la familia *Picornaviridae* (pico, pequeño, ARN virus). En la actualidad se conocen más de 70 serotipos que pueden infectar al ser humano y que son la causa de 10 a 15 millones de infecciones sintomáticas anuales en Estados Unidos.<sup>1</sup>

Las infecciones por enterovirus tienen manifestaciones muy diversas. Las asintomáticas representan, aproximadamente, el 50% de los casos. Las sintomáticas varían desde enfermedades triviales, como procesos febiles inespecíficos, hasta enfermedades potencialmente mortales, como la sepsis o miocarditis.

Los enterovirus son los principales agentes virales productores de meningitis linfocitaria, por lo general de curso benigno. También pueden causar encefalitis o meningoencefalitis casi siempre con buen pronóstico, cuadros respiratorios (infecciones respiratorias de vías altas, bronquitis, bronquiolitis, neumonías), exantemas, enfermedad mano-boca-pie y conjuntivitis hemorrágica aguda.

En los neonatos, los enterovirus pueden causar enfermedades más graves.<sup>2</sup> Las infecciones en los recién nacidos pueden adquirirse verticalmente (antes, durante o después del parto), u horizontalmente, por contacto con familiares infectados.<sup>3</sup> Los síntomas varían desde fiebre, letargia, irritabilidad o rechazo de tomas hasta cuadros graves de sepsis, meningoencefalitis, miocarditis o hepatitis con coagulopatía.

## CASO CLÍNICO

Neonato de cuatro días de vida, enviado del área de hospitalización obstétrica, que ingresó por fiebre (38.8 °C) de dos horas de evolución, sin otros síntomas. No tuvo vómitos ni rechazo de las tomas. La pérdida de peso desde el nacimiento era de un 8%.

*Antecedentes obstétricos:* cesárea iterativa a las 37 + 6 semanas de gestación. Prueba de Apgar 8-9, sin requerir reanimación en la sala de partos. Peso al nacimiento: 3710 g, cultivo rectovaginal materno para estreptococo del grupo B negativo. La madre comenzó con fiebre 12 horas antes de la cesárea, sin otros síntomas asociados, y afebril a las 48 horas.

Al ingreso se le practicaron análisis de sangre, se extrajeron cultivos y se inició el tratamiento empírico con ampicilina y cefotaxima. A partir de las 24 horas del ingreso se observó en los estudios plaquetopenia (cifra mínima de plaquetas 20,000 por mm<sup>3</sup>), hiperbilirrubinemia (máximo 16.8 mg/dL con bilirrubina directa 0.1 mg/dL), aumento progresivo de transaminasas (cifra máxima de GOT 1.267 UI/L y de GPT 209 UI/L con ligera elevación de la GGT) y elevación de la fosfatasa alcalina. Así mismo, tuvo coagulopatía (actividad de protrombina mínima del 37%, INR máximo 2.03, TTPA máximo 88 s) con elevación del dímero D (máximo 29,000 ng/mL) y descenso del fibrinógeno (mínimo 78 mg/dL). Ante la sospecha clínica de infección viral y, ante la posibilidad de que se tratara de una infección herpética, el tratamiento se inició con aciclovir intravenoso a las 24 horas del ingreso. Fue valorado por el servicio de Cardiología a las 48 horas (quinto día de vida), con ecocardiografía normal.

En la exploración se observaron petequias y hematomas importantes en puntos de venopunción, con sangrado excesivo luego de las extracciones para los análisis, en varias ocasiones requirió trasfusión de plaquetas y de plasma fresco congelado durante los siguientes siete días.

Para el estudio etiológico de la hepatitis neonatal se realizó la determinación serológica de virus de hepatitis B, virus de hepatitis A, virus de hepatitis C, virus de hepatitis E, virus de inmunodeficiencia humana, toxoplasma, rubéola, citomegalovirus, herpes tipo 1, virus herpes tipo

6, adenovirus, parvovirus B19, *Treponema pallidum* y virus Epstein Barr y determinación por reacción de la polimerasa en cadena (PCR) para enterovirus y herpesvirus en sangre, líquido cefalorraquídeo y heces, y PCR para citomegalovirus en orina. También se solicitaron, con urgencia, pruebas metabólicas y el estudio para descartar déficit de alfa-1-antitripsina, galactosemia (cuerpos reductores en orina y determinación de la actividad de la enzima galactosa-1-fosfato uridiltransferasa), hemocromatosis neonatal (determinación de perfil férrico) y linfohemofagocitosis (perfil lipídico).

Se practicaron controles ecográficos seriados trasfontanelares y abdominales para descartar posibles focos de sangrado, que fueron normales.

Al sexto día de ingreso se confirmó la infección por enterovirus, que fue positiva. Puesto que la PCR en sangre y heces se reportó negativa en el líquido cefalorraquídeo se suspendió el tratamiento con aciclovir (PCR virus herpes negativa) y se administró una dosis de inmunoglobulina a 1 g/kg. El resto de los estudios complementarios resultaron negativos. Posteriormente se recibió el genotipo con resultado de Coxackie virus B4.

Tuvo buena evolución clínica y analítica con normalización de las petequias, hematomas y de la coagulopatía. Las cifras de GOT y plaquetas se estabilizaron al décimo segundo día del ingreso.

El décimo tercer día del ingreso comenzó con taquicardia sinusal, sin otros síntomas asociados. Se descartaron la anemia e infección y se practicó un ecocardiograma en el que se observó una ligera dilatación ventricular izquierda, con marcada disminución de la función sistólica (FA: 28.3%, FE: 57.1%) e insuficiencia mitral secundaria leve-moderada.

En las siguientes horas evolucionó desfavorablemente, con aumento de la taquicardia, taquipnea, empeoramiento de la perfusión periférica y oligoanuria. El hemograma reportó aumento importante de troponina I (máximo 1.065 ng/L) y proBNP (máximo 94,000 pg/mL). Se inició el tratamiento inotrópico y vasodilatador con milrinona y furosemida y se conectó a un dispositivo de alto flujo con FiO<sub>2</sub> de 30%. Además, se administraron dos nuevas dosis de inmunoglobulina (1 g/kg/día) en días consecutivos y metilprednisolona. A los 16 días de ingreso, a pesar de la mejoría clínica, tuvo empeoramiento ecocardiográfico (FA: 21%, FE: 45%), por lo que se decidió su traslado a un centro con posibilidad de soporte circulatorio extracorpóreo en el caso de empeoramiento progresivo.

Durante su estancia en ese centro experimentó un mayor deterioro de la función cardiaca con una FE mínima del 30%, requirió aumento de la perfusión de milrinona, asociar adrenalina y, finalmente, administrar un ciclo de levosimendán con buena respuesta. Posteriormente se observó mejoría clínica y ecográfica progresiva por lo que se le retiraron los inotrópicos. Fue dado de alta a los 36 días de vida, con recuperación completa de la función cardiaca.

## DISCUSIÓN

La transmisión de los enterovirus suele producirse por contacto directo con secreciones respiratorias o heces, pero también puede provenir de fuentes ambientales contaminadas, como el agua. En el caso de los neonatos, ésta se puede producir por transmisión vertical por paso trasplacentario del virus o de forma horizontal por contacto con familiares infectados.<sup>3</sup> La tasa de transmisión de la infección en el embarazo, vía trasplacentaria o durante el parto, se estima en un 30 a 50%.<sup>4</sup> El síntoma más frecuente en las madres es la fiebre. En los recién nacidos la infección adquirida verticalmente suele mani-

festarse en los primeros nueve días de vida; la fiebre también es el síntoma más frecuente al inicio.<sup>5</sup> En nuestro caso, la madre tuvo fiebre periparto sin otros síntomas asociados por lo que se infiere la transmisión vertical. No refieren ambiente epidémico familiar.

La infección por enterovirus en recién nacidos tiene una elevada mortalidad que se incrementa cuando hay daño multisistémico, con afectación cardiaca, neurológica, hematológica y hepática.<sup>6</sup> Los factores de severidad en una infección por enterovirus son: su adquisición antes del nacimiento o durante los primeros siete días de vida extrauterina, el sexo masculino y la enfermedad multisistémica.<sup>7</sup> En una serie, 34 neonatos que iniciaron con síntomas en los ocho primeros días de vida, 32% tuvieron hepatitis, 12% coagulopatía e igual porcentaje miocarditis, con un total de 32% de formas graves.<sup>8</sup> Además, diversos estudios han relacionado la evolución a necrosis hepática con la prematuridad, leucocitosis mayor de 15,000/mm<sup>3</sup> y anemia (Hb < 10.7g/dL)<sup>7</sup> y con evolución fatal la hiperbilirrubinemia mayor de 14.3 mg/dL<sup>7</sup> y la GOT mayor de 1000 UI/L.<sup>9</sup> El paciente del caso tuvo una infección por enterovirus, con varios factores de severidad: sexo masculino y daño multisistémico con afectación hepática (GOT > de 1000 UI/L y bilirrubina de 16.8 mg/dL), inicial y posterior afectación cardiaca.

La hepatitis por enterovirus puede tener un curso fatal, con evolución a necrosis hepática e insuficiencia hepática con coagulopatía, que puede derivar en una mortalidad del 83%.<sup>10</sup> Por lo que respecta a la hepatitis, el pronóstico a largo plazo de los pacientes que superviven parece ser favorable en los casos en los que no se producen sangrado intracraeal u otras hemorragias graves. Estos episodios deben prevenirse con una adecuada terapia de reposición de plaquetas y de factores de coagulación. El paciente del caso requirió trasfusión de plaquetas en cuatro ocasiones y de plasma en tres oportunidades. En

las ecografías seriadas no se objetivaron hemorragias internas, solo las externas en los puntos de venopunción.

La miocarditis es una manifestación frecuente en los casos de infección grave por enterovirus, con una mortalidad cercana al 40%.<sup>11</sup> Al inicio se manifiesta con letargia y rechazo de tomas o, de forma más brusca, con insuficiencia respiratoria y cardiaca. Es común la aparición de taquicardia sinusal, secundaria al daño cardiaco, y, a veces, de arritmias. Las más frecuentes son las taquiarritmias. Se describen aleteo auricular, taquicardias ventriculares y fibrilación ventricular. También se han reportado casos de bloqueo auriculoventricular. En el paciente del caso la taquicardia sinusal fue la manifestación inicial. Las miocarditis neonatales, en muchas ocasiones, evolucionan rápidamente hacia el colapso cardiovascular, a pesar de un tratamiento inotrópico adecuado. En estos casos, la mortalidad sin soporte circulatorio extracorpóreo es prácticamente del 100%. Por lo tanto, ante un paciente con un deterioro ecocardiográfico y clínico importante debe considerarse la necesidad de soporte circulatorio extracorpóreo lo más temprano posible.<sup>12,13</sup>

El diagnóstico de infección por enterovirus puede establecerse mediante serología, cultivo del virus, tinción con inmunofluorescencia o PCR. En la actualidad, la PCR en sangre o fluidos se ha convertido en el patrón de referencia del diagnóstico de infección neonatal por enterovirus debido a su alta especificidad y sensibilidad, y a la rapidez con la que pueden obtenerse los resultados. La técnica puede practicarse en sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, heces y secreciones nasofaríngeas. Está demostrado que la rentabilidad de la PCR en sangre es mayor en los casos de miocarditis (con una positividad del 88%), en comparación con otras formas de infección por enterovirus, como la sepsis y la meningitis, en las que la positividad de la PCR en sangre es llamativamente menor (11% y 13%,

respectivamente). La PCR rectal es menos rentable en los casos de miocarditis (38%) que en otras formas clínicas.<sup>14</sup> En el paciente del caso el diagnóstico se estableció por PCR positiva en sangre y en heces, que fue negativa en el líquido cefalorraquídeo.

Respecto al tratamiento de las infecciones por enterovirus, en gran parte su alivio es espontáneo. Sin embargo, en los casos con afectación multisistémica está extendida la indicación de la inmunoglobulina. Diversos estudios ofrecen resultados dispares frente a su eficacia. Algunos estudios en neonatos han demostrado una mejoría clínica, aumento del título de anticuerpos en sangre y cese más temprano de la viremia.<sup>15,16,17</sup> Otro estudio, sin embargo, no demostró correlación entre la evolución y el tratamiento con inmunoglobulina en casos de necrosis hepática.<sup>7</sup> Un estudio retrospectivo de 2015 sí relaciona de forma independiente una administración temprana de la inmunoglobulina con una mayor supervivencia.<sup>9</sup>

El paciente del caso inició con una sepsis por enterovirus con coagulopatía y hepatitis, con buena evolución luego de la administración de una dosis de inmunoglobulina intravenosa. Sin embargo, después de la recuperación clínica y de laboratorio completa del cuadro inicial, resultó con una miocarditis grave que requirió soporte inotrópico y dos nuevas dosis de inmunoglobulina.

## CONCLUSIONES

En una búsqueda bibliográfica no se encontraron estudios en los que se asocian las formas graves tempranas de sepsis por enterovirus con la aparición posterior de formas graves de miocarditis. El paciente del caso evolucionó favorablemente de la sepsis con hepatitis; sin embargo, posteriormente resultó con una miocarditis grave. Este caso clínico sugiere que en los neonatos con una infección grave por enterovirus en los primeros

días de vida debe mantenerse una vigilancia estrecha de, al menos, dos semanas, con un alto índice de sospecha de posible miocarditis.

## REFERENCIAS

1. Sawyer MH. Enterovirus infections: diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2002; 13 (1): 40-47. doi: 10.1053/spid.2002.29756. PMID: 12118843
2. Chuang YY, Huang YC. Enteroviral infection in neonates. *J Microbiol Immunol Infect* 2019; 52 (6): 851-857. doi: 10.1016/j.jmii.2019.08.018
3. Muehlenbachs A, Bhatnagar J, Zaki SR. Tissue tropism, pathology and pathogenesis of enterovirus infection. *Journal of Pathology* 2015; 235 (2): 217.
4. Cheng LL, Ng PC, Chan PK, Wong HL, Cheng FW, Tang JW. Probable intrafamilial transmission of coxsackievirus B3 with vertical transmission, severe early-onset neonatal hepatitis, and prolonged viral RNA shedding. *Pediatrics* 2006; 118: e929-e933.
5. Belov Y, Many A, Givon I, Marom R, Yoge Y, Halutz O, Fouks Y. Maternal presentation and neonatal outcome in peripartum enterovirus infection. *Acta Paediatr* 2021; 110 (5): 1483-89. doi: 10.1111/apa
6. Abzug MJ. The enteroviruses: problems in need of treatments. *J Infect* 2014;68 (Suppl 1): S108-14. doi: 10.1016/j.jinf.2013.09.020. Epub 2013 Oct 8. PMID: 24119825.
7. Lin TY, Kao HT, Hsieh SH, Huang YC, Chiu CH, Chou YH, et al. Neonatal enterovirus infections: emphasis on risk factors of severe and fatal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 889e94.
8. Soudée S, Schuffenecker I, Aberchih J, Josset L, Lina B, Baud O, et al. Infections neonatales à enterovirus en France en 2012. *Archives de Pédiatrie* 2014; 21: 984-89
9. Yen MH, Huang YC, Chen MC, Liu CC, Chiu NC, Lin RY, et al. Effect of intravenous immunoglobulin for neonates with severe enteroviral infections with emphasis on the timing of administration. *J Clin Virol* 2015; 64: 92e6.
10. Modlin JF. Perinatal echovirus infection: insights from a literature review of 61 cases of serious infection and 16 outbreaks in nurseries. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 918-2.
11. Zhang M, Wang H, Tang J, He Y, Xiong T, Li W, Qu Y, Mu D. Clinical characteristics of severe neonatal enterovirus infection: a systematic review. *BMC Pediatr* 2021; 21 (1): 127. doi:10.1186/s12887-021-02599-y. PMID: 33722228; PMCID: PMC7958388.
12. Duncan BW, Bohn DJ, Atz AM, French JW, Laussen PC, Wessel DL. Mechanical circulatory support for the treatment of children with acute fulminant myocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122: 440-448.
13. Ortina G, Best D, Deisenberg M, Chilette R, Butt W. Extracorporeal membrane oxygenation for neonatal collapse caused by enterovirus myocarditis. *Arch Dis Child Fetal*

- Neonatal Ed 2018; 103 (4): F370-F376. doi: 10.1136/arch-dischild-2016-312429. Epub 2017 Sep 29. PMID: 28970319.
14. de Graaf H, Pelosi E, Cooper A, Pappachan J, Sykes K, MacIntosh I, et al. Severe Enterovirus Infections in Hospitalized Children in the South of England. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2016; 35 (7).
15. Morris JFH, Lindower JB, Barlett HL, Atkins DL, Kim JO, Klein JM, et al. Neonatal enterovirus infection: case series of clinical sepsis and positive cerebrospinal fluid polymerase chain reaction test with myocarditis and cerebral white matter injury complications. *Am J Perinatol Rep* 2016; 6: e344e51.
16. Abzug MJ, Keyserling HL, Lee ML, Levin MJ, Rotbart HA. Neonatal enterovirus infection: virology, serology, and effects of intravenous immune globulin. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1201e6.
17. Yen MH, Tsao KC, Huang YC, Huang CG, Huang YL, Lin R et al. Viral load in blood is correlated with disease severity of neonatal coxsackievirus B3 infection: early diagnosis and predicting disease severity is possible in severe neonatal enterovirus infection. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (10): e78-81. <https://doi.org/10.1086/515399>.