

<https://doi.org/10.18233/apm.v44i6.2732>

## Infeción congénita intrauterina por virus herpes simple tipo 1 en el contexto de primoinfección materna

### Intrauterine congenital infection by herpes simplex virus type 1 in the context of maternal primary infection.

Amanda Bermejo Gómez,<sup>1</sup> Ana Vidal Esteban,<sup>2</sup> Maite Bayón Cabanes, Ana Gómez-Carpintero García

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La infección neonatal por virus herpes simple se asocia con una elevada morbilidad y mortalidad. Esta infección puede manifestarse con diferentes cuadros clínicos; cuando es congénita puede ocurrir en pacientes embarazadas sin antecedentes de infección, con transmisión al feto en el momento de la primoinfección materna.

**CASO CLÍNICO:** Recién nacida a término, mediante parto, con lesiones cicatriciales y una lesión vesiculosa en el codo izquierdo al nacer. El VHS tipo 1 se detectó mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa. La madre no tenía lesiones genitales en el momento del parto ni anteriormente, su serología fue negativa para virus herpes simple. Se llevó a cabo el estudio de extensión y se inició tratamiento con aciclovir durante 14 días. La madre y la recién nacida tuvieron seroconversión para IgG frente a VHS-1 a los 5 meses del diagnóstico.

**CONCLUSIONES:** Ante lesiones cutáneas vesiculosas en un neonato hay que sospechar infección por virus herpes simple y establecer el diagnóstico microbiológico con técnicas moleculares.

**PALABRAS CLAVE:** Terapia antiviral; herpes genital; transmisión vertical de enfermedades infecciosas; herpes simple.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Neonatal herpes simplex virus (HSV) infection is associated with high morbidity and mortality. This infection can manifest with different clinical manifestations. Congenital infection can occur in pregnant women with no history of infection, vertical transmission occurring at the time of maternal primary infection. To report the congenital infection of a patient in the context of maternal HSV primoinfection, with negative initial maternal serology but seroconversion at 5 months.

**CASE REPORT:** We present the case of a term newborn, delivered vaginally, who presented with scar lesions at birth and a vesicular lesion on the left elbow. HSV type 1 was detected by polymerase chain reaction (PCR). The mother had no genital lesions at the time of delivery or before, and had a negative serology for HSV. An extension study was performed and early treatment with acyclovir was started and continued for 14 days. Subsequently, maternal and neonatal follow-up was performed, both presenting seroconversions for IgG against HSV-1 5 months after diagnosis.

**CONCLUSIONS:** Vesicular skin lesions in a neonate should be suspected of HSV infection. The microbiological diagnosis should be made using molecular diagnostic techniques.

**KEYWORDS:** antiviral therapy; genital herpes; transmisión mother-to-child; herpes simplex virus.

Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Móstoles, Madrid, España.

#### ORDICID

<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0003-0109-0805>

<sup>2</sup> <http://orcid.org/0000-0002-1757-0240>

**Recibido:** 2 de julio 2023

**Aceptado:** 7 de septiembre 2023

#### Correspondencia

Ana Vidal Esteban  
[ana.vidal@salud.madrid.org](mailto:ana.vidal@salud.madrid.org)

**Este artículo debe citarse como:** Bermejo-Gómez A, Vidal-Esteban A, Bayón Cabanes M, Gómez-Carpintero García A. Infeción congénita intrauterina por virus herpes simple tipo 1 en el contexto de primoinfección materna. Acta Pediatr Méx 2023; 44 (6): 440-445.

## ANTECEDENTES

La infección neonatal por el virus del herpes simple se asocia con una elevada morbilidad y mortalidad. La incidencia estimada es de 3 a 30 casos por cada 100,000 nacidos vivos.<sup>1</sup>

El virus del herpes simple (VHS) pertenece a la familia *Herpesviridae*, con propiedades de latencia y reactivación. Su único reservorio es el ser humano y luego de la primoinfección suele permanecer latente en los ganglios.<sup>1,2</sup> Existen dos tipos: VHS tipo 1 (VHS-1) y VHS tipo 2 (VHS-2). Ambos pueden causar infección en cualquier localización anatómica; la oral es más probable con el VHS-1 y la genital con el VHS-2.<sup>3,4</sup>

La infección por VHS-1 se contrae, sobre todo, durante los años de infancia y la infección por VHS-2 con el inicio de relaciones sexuales. En los últimos años, el herpes genital causado por el VHS-1 ha aumentado en los países industrializados, quizá debido a los cambios en el comportamiento sexual de los jóvenes.<sup>5</sup> El VHS-1 se excreta cuando hay lesiones aunque el VHS-2 puede excretarse en ausencia de lesiones; es decir, en reactivaciones subclínicas.<sup>6</sup> El herpes genital es la tercera enfermedad de transmisión sexual más frecuente y la principal causa de úlceras anogenitales.<sup>3</sup>

En la mayoría de los casos (85-90%) de infección neonatal por VHS las infecciones se producen durante el momento del parto, en coincidencia con las lesiones genitales maternas; la infección intrauterina es rara (5%).<sup>5,7</sup> En mujeres embarazadas con antecedente de herpes genital lo indicado es la profilaxis previa al parto para prevenir la transmisión al feto, seguida de un estrecho seguimiento de los recién nacidos. El reto diagnóstico se plantea en recién nacidos con lesiones compatibles con herpes neonatal, hijos de madres sin antecedentes personales de herpes genital cuya serología para VHS es inicialmente negativa, por lo que el caso aquí

reportado es importante para que cuando se atienda uno semejante lo aquí comunicado sirva de antecedente.

## CASO CLÍNICO

Recién nacida a término (38 más 3 semanas), hija de madre sana. El embarazo transcurrió sin contratiempos. Las ecografías prenatales se reportaron dentro de la normalidad, con serologías de la recién nacida negativas (virus de hepatitis B, virus de hepatitis C, virus de inmunodeficiencia humana, *Treponema pallidum* y *Toxoplasma*) excepto para la rubéola, que fue inmune. Los padres no refirieron antecedentes de lesiones herpéticas orales o genitales. El parto fue eutócico, con rotura de bolsa 5 horas antes del parto. No se observaron lesiones genitales. La recién nacida no requirió reanimación.

Antropometría al nacimiento (percentiles según tablas de Fenton): peso 2370 g (percentil 4), longitud 47 cm (percentil 20) y perímetro cefálico 31 cm (percentil 2).

Durante la exploración de la recién nacida se localizó una lesión vesicular en el codo izquierdo y lesiones micropustulosas dispersas, algunas de aspecto cicatricial en el tronco y la cara (**Figura 1**), sin otros hallazgos. El ADN del VHS se detectó mediante la técnica molecular de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en líquido de la lesión vesiculosa del codo izquierdo. Los análisis de sangre y bioquímicos no reportaron anomalías; las serologías (*Toxoplasma* IgM, *Treponema pallidum* IgM+IgG, rubéola IgM, *Parvovirus* IgM+IgG, *Varicela* IgM, *VIH*, *Parvovirus* B19 IgM/IgG, *Virus del herpes simple* 1 y 2 IgG) fueron negativas. En cuanto a la microencefalía, la muestra para citomegalovirus se reportó negativa.

Luego de la PCR positiva para VHS tipo 1, la recién nacida se ingresó para tratamiento con aciclovir intravenoso (60 mg/kg/día). Los análisis



**Figura 1.** Exploración a las 12 horas de vida. En la imagen pueden observarse lesiones cicatriciales en el tronco y una lesión de base eritematosa con vesículas milimétricas.

de sangre se reportaron normales, se extrajo PCR para VHS-1 y VHS-2 en líquido cefalorraquídeo con resultado negativo. Se recogieron hisopos conjuntivales, bucales, nasofaríngeos, anales y cutáneos para PCR, que se reportaron negativos. En la ecografía transfontanelar no se objetivaron anomalías y el fondo de ojo fue normal. El aciclovir intravenoso se administró durante 14 días. Quince días después del ingreso se inició aciclovir oral a dosis de 300 mg/m<sup>2</sup>/dosis cada 8 horas, bien tolerado por lo que la paciente se dio de alta. Durante el ingreso no se observaron nuevas lesiones cutáneas y la paciente permaneció asintomática. La serología y el exudado cervical para VHS (tipos 1 y 2) se reportaron negativos.

Se dio seguimiento clínico y serológico a la paciente y la madre con seroconversión de ambas a los cinco meses del diagnóstico. En la actualidad

la paciente permanece asintomática, sin nuevas recidivas cutáneas.

## DISCUSIÓN

La prevalencia de la infección genital ha aumentado en las últimas décadas, lo que se ha reflejado en incremento de la incidencia de infección neonatal. El VHS-2 puede excretarse en ausencia de lesiones.<sup>6</sup> La paciente del caso se contagió de VHS-1 en ausencia de lesiones maternas.

Se estima que el 3.7% de las mujeres embarazadas contraen el virus y que el 66% de ellas tienen primoinfección asintomática. Existe mayor riesgo de transmisión vertical de VHS en madres con primoinfección cercana al momento del parto (25-60%). Este riesgo es menor (menos de 2%) en caso de reactivación materna durante el embarazo, quizá por los anticuerpos inmunoglobulina G (IgG-VHS) que se transmiten al feto durante el embarazo, facilitando su protección frente al virus.<sup>2,4,5,8</sup>

La serología materna contra VHS (IgG-VHS) puede ayudar a diferenciar si la paciente tiene una primoinfección o una reactivación, pero no suele ser útil si la infección de la madre sobreviene cercana al momento del parto, como sucedió en la paciente del caso; la madre tenía una serología negativa inicial que seroconvirtió a los cinco meses del diagnóstico.

El VHS puede adquirirse en tres periodos: intrauterino, perinatal o postnatal:<sup>1,5,7</sup>

- Gran parte de las infecciones neonatales por VHS se producen perinatalmente (85%). En estos casos el VHS se encuentra en el aparato genital femenino al momento del parto.<sup>1,2,5,7</sup>
- Solo el 10% de todas las infecciones se inician después del contacto con

una persona infectada por VHS (herpes labial).<sup>1,5,7</sup>

- La transmisión intrauterina es rara (5%). Puede suceder a través de la infección transplacentaria o ascendente.<sup>1</sup> El diagnóstico se basa en las lesiones evidentes de infección por VHS en las primeras 24 horas de vida.

Las manifestaciones clínicas varían en función del momento de la transmisión:

- En los casos de infección congénita la transmisión es intrauterina. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: abortos, malformaciones congénitas y afectación del sistema nervioso central. La mortalidad es del 50%.
- En los casos de infección neonatal la transmisión es perinatal o posnatal. Puede causar enfermedad cutáneo-ocular-oral (enfermedad SEM-piel, ojos, boca) en el 45% de los casos; la manifestación menos grave es la meningoencefalitis en el 30% de los casos, con alta tasa de secuelas y enfermedad diseminada en el 25% de los casos, con alta tasa de mortalidad.<sup>1</sup>

Ante la clínica de lesiones vesiculares en un neonato en las primeras semanas de vida debe establecerse un amplio diagnóstico diferencial. Gran parte de las lesiones cutáneas se deben a trastornos benignos, como el eritema tóxico neonatal, aunque pocas veces hay lesiones al nacimiento.<sup>9</sup> Otro trastorno benigno es la melanosis pustulosa neonatal, menos frecuente que el eritema tóxico neonatal y más común en raza negra. Es importante tener en cuenta que estos hallazgos pueden ocurrir en el seno de una infección congénita. Las causas infecciosas de las lesiones vesiculares o pustulosas en el recién nacido son, principalmente, el VHS y el virus varicela-zóster, aunque el *Coxsackie* virus y el

*Citomegalovirus* también pueden causar estas lesiones, pero de forma menos frecuente.

El virus varicela-zóster no suele causar enfermedad grave en el paciente sano, pero si se adquiere perinatalmente tiene una tasa de mortalidad de alrededor del 20%.<sup>10</sup> Estos pacientes pueden resultar con retraso en el crecimiento intrauterino, lesiones cutáneas cicatriciales que pueden ser pigmentadas, defectos oculares o anomalías en el sistema nervioso central. Puede aparecer fiebre en los primeros días, seguida de una erupción vesicular generalizada. La erupción comienza con máculas y avanza rápidamente a pápulas y luego a lesiones vesiculares, antes de formar costras. En el caso de la paciente solo había una lesión vesicular y el resto eran pustulosas; además no tuvo síntomas sistémicos. La PCR para virus varicela zóster se reportó negativa.

La afectación generalizada y la aparición de lesiones en diferentes fases de evolución distinguen la varicela de la erupción vesicular observada en el virus varicela-zóster neonatal, que tiende a producirse en grupos localizados. Los síntomas de la infección neonatal por herpes simple aparecen entre días y cuatro semanas después del nacimiento. Las lesiones rara vez aparecen al nacer, a menos que la transmisión haya sido intrauterina, como ocurrió en la paciente del caso. Las lesiones cutáneas suelen ser vesículas de 1 a 3 mm y pápulas eritematosas que evolucionan a pústulas, costras y erosiones en diversas localizaciones. Para ayudar al diagnóstico de la infección por VHS es necesario recoger muestras de PCR de lesiones con líquido en su interior.

Las infecciones bacterianas también son causa de lesiones pustulosas; las más frecuentes son las secundarias a la infección por *Staphylococcus aureus*. En este tipo de infección las lesiones son de base eritematosa y suelen acompañarse de costras color miel.<sup>9</sup> La infección por *Treponema*

*pallidum* también puede causar lesiones pustulosas, por lo que debe tenerse en cuenta. En este último caso las pruebas serológicas ayudarán al diagnóstico.<sup>9</sup>

Ante la aparición de lesiones vesiculares en un neonato es importante tomar muestras microbiológicas para análisis de diferentes virus (VVZ y VHS) porque la serología materna puede ser negativa al inicio de la infección y confundir el diagnóstico.

Ante la sospecha de infección neonatal por VHS está indicado un estudio de extensión con análisis de sangre con hemograma y bioquímica, y citoquímica del líquido cefalorraquídeo. En cuanto al diagnóstico microbiológico será necesario recoger hisopos de superficie para VHS-1 y VHS-2 (nasofaríngeos, orales, conjuntivales y anales), y PCR de VHS en sangre y líquido cefalorraquídeo. Para descartar afectación del sistema nervioso central las guías recomiendan el examen oftalmológico, pruebas de neuroimagen y electroencefalograma.<sup>1,2</sup>

Está demostrado que el tratamiento temprano mejora la supervivencia y reduce las secuelas a largo plazo. Además, frena la afectación neurológica en la enfermedad cutáneo-ocular-oral o en la enfermedad diseminada.<sup>11</sup> La dosis indicada de aciclovir es de 60 mg/kg/día cada 8 horas.<sup>8</sup> La duración es de 14 días en la enfermedad localizada y de 21 días en la enfermedad diseminada o en la enfermedad del sistema nervioso central.

Para evitar las recidivas en el caso de la enfermedad cutáneo-ocular-oral y para mejorar el pronóstico de la enfermedad con afectación del sistema nervioso central algunos autores recomiendan el tratamiento supresor con aciclovir oral durante 6 meses (900 mg/m<sup>2</sup>/día).<sup>11,12</sup> Si la afectación solo es cutánea puede indicarse tratamiento supresor, aunque ello es controvertido. En la paciente del caso se indicó tratamiento

supresor para reducir las recidivas cutáneas. A los cuatro meses y medio de edad, aún con profilaxis con aciclovir, la paciente fue llevada al servicio de Urgencias debido a la aparición de vesículas en el codo izquierdo, sin otros hallazgos clínicos que sugirieran herpes (**Figura 2**). A pesar de que la clínica era sugerente de VHS la PCR de la lesión se reportó negativa, aunque el resultado está limitado por el momento de toma de la muestra porque la lesión estaba en fase de costra y no contenía líquido en su interior. En ese momento la serología para VHS 1 y 2 Ig-G a la paciente y la madre se reportó positiva, con lo que se confirmó la infección por VHS cercana al parto.

## CONCLUSIONES

Ante lesiones cutáneas neonatales, de aspecto vesiculoso, hay que pensar en virus del herpes simple, aunque la madre no tenga antecedente de esta infección. En estos casos, el diagnóstico será clínico, apoyado con una prueba microbio-



**Figura 2.** Recidiva cutánea. Lesiones vesiculares sobre una base eritematosa en el codo.

lógica de diagnóstico molecular (PCR VHS). En casos de infección neonatal es necesario iniciar el tratamiento lo más temprano posible y realizar un estudio de extensión completo. La serología de la madre para virus del herpes simple en el momento del nacimiento apoya el diagnóstico de infección neonatal. Sin embargo, una serología negativa no descarta la infección porque puede tratarse de una infección muy reciente. Por ello es importante el seguimiento serológico del recién nacido y de la madre.

## REFERENCIAS

- Demmler-Harrison GJ. Neonatal herpes simplex virus infection: clinical features and diagnosis. Waltham (MA): UpToDate; 2022. <http://www.uptodate.com/>
- James SH, Kimberlin DW. Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. *Infect Dis Clin North Am* 2015; 29 (3): 391-400. doi: 10.1016/j.idc.2015.05.001
- James SH, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infection: epidemiology and treatment. *Clin Perinatol* 2015; 42 (1): 47-59, viii. doi: 10.1016/j.clp.2014.10.005
- James SH, Sheffield JS, Kimberlin DW. Mother-to-child transmission of herpes simplex virus. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014; 3 (Suppl 1): S19-23. doi: 10.1093/jpids/piu050
- Pinninti SG, Kimberlin DW. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *Am J Perinatol* 2013; 30 (2): 113-9. doi: 10.1055/s-0032-1332802
- Schiffer JT, Corey L. New concepts in understanding genital herpes. *Curr Infect Dis Rep* 2009; 11 (6): 457-64. doi: 10.1007/s11908-009-0066-7
- Baquero F, Prieto LM, et al. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección neonatal por virus herpes simplex. *An Pediatr (Barc)* 2018; 89 (1): 64.e1-64.e10.
- Pinninti SG, Kimberlin DW. Preventing herpes simplex virus in the newborn. *Clin Perinatol* 2014; 41 (4): 945-55. doi: 10.1016/j.clp.2014.08.012
- Mathes E, Renee MH. Vesicular, pustular, and bullous lesions in the newborn and infant. Waltham (MA): UpToDate 2018. <http://www.uptodate.com/>
- Speer ME. Varicella-zoster infection in the newborn. Waltham (MA): UpToDate 2019. <http://www.uptodate.com/>
- López-Medina E, Cantey JB, Sánchez PJ. The mortality of neonatal herpes simplex virus infection. *J Pediatr* 2015; 166 (6): 1529-32.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.03.004
- Kimberlin D, Powell D, Gruber W, Diaz P, Arvin A, Kumar M, Jacobs R, Van Dyke R, Burchett S, Soong SJ, Lakeman A, Whitley R. 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 (3): 247-54. doi: 10.1097/00006454-199603000-00014