

## INFECCIONES DEL GRUPO HERPES

Los miembros de esta familia son virus de gran tamaño de doble cadena de ADN y su nombre, que proviene del término griego herpein que significa ocultarse, hace referencia a una característica común a todos ellos, su capacidad de permanecer latentes y reactivarse posteriormente. La familia está integrada por ocho virus: el virus herpes simple (VHS) o herpesvirus humano 1, el virus varicela-zóster (VVZ) o herpesvirus humano 3, el virus de Epstein –Barr (VEB) o herpesvirus humano 4, el citomegalovirus (CMV) o herpesvirus humano 5, el herpesvirus humano 6 (HVH6), el herpesvirus humano (HVH7) y el herpesvirus humano 8 (HVH8) o virus del sarcoma de Kaposi.

Se pueden clasificar en dos grupos: el grupo A integra el VHS tipos 1 y 2, el VEB, el CMV y el HVH8, y el grupo B está formado por el VVZ, el HVH6 y HVH7.

Todos los herpesvirus pueden ser patógenos para el recién nacido. La transmisión vertical puede ocurrir a través de diferentes mecanismos patogénicos: vía transplacentaria (transmisión intraútero), vía retrógrada (infección ascendente desde el canal del parto), durante el parto o el período postnatal inmediato.

La frecuencia relativa de infección y las vías de transmisión varían notablemente entre los distintos agentes<sup>1</sup>. La transmisión intraútero es usual en el CMV y menos frecuente en el VVZ, el VHS y en los virus HVH-6 y HVH-7. La adquisición intraparto y la postnatal es alta en el CMV y el VHS, frecuente en el VVZ, rara en el HVH-6 y HVH-7. Aunque la transmisión congénita o intraparto en el VEB es potencialmente posible, no está adecuadamente acreditada, siendo la vía más frecuente la postnatal.

Otra característica compartida por los herpesvirus es su neurotropismo. Tras la infección primaria permanecen latentes en los nervios, pudiendo diseminarse con posterioridad al sistema nervioso central (SNC) difundiendo a través de las células endoteliales de los vasos cerebrales o mediante transmisión retrógrada siguiendo el recorrido de los nervios.

Considerando su neurotropismo se ha investigado el papel que los herpesvirus pueden tener en el desarrollo de parálisis cerebral. Un estudio de casos-controles desarrollado en Australia ha puesto de manifiesto que la detección de ácidos nucleicos de virus herpes del grupo B mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) en los cartones de diagnóstico precoz, aumenta el riesgo de desarrollar parálisis cerebral (odds ratio 1,68, intervalo de confianza del 95% 1,09 a 2,59)<sup>2</sup>. La patogenia del daño cerebral secundario a las infecciones congénitas por herpesvirus no es bien conocida. Se postula que el virus pueda causar lesión neuronal directa tras atravesar la barrera hematoencefálica o que citoquinas proinflamatorias puedan dañar la sustancia blanca.

La asociación de las infecciones víricas con el riesgo posterior de desarrollo de cáncer en la infancia se ha sugerido repetidamente. Un amplio estudio epidemiológico en el cual se investigaba el riesgo de la infección por CMV, VEB y HVH-6, demostró únicamente que la infección materna por VEB durante la gestación se asociaba a un riesgo significativamente más alto de desarrollo de leucemia linfoblástica en sus hijos<sup>3</sup>. Se ha sugerido también la relación del HVH8 con el Sarcoma de Kaposi infantil en África.

## INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS

1-Infección congénita: constituye la infección viral congénita más prevalente en la actualidad (prevalencia entre el 0,2 y el 3%<sup>4</sup>), siendo la infección de transmisión vertical más frecuente en los países desarrollados<sup>1</sup>.

La infección fetal por CMV puede ser consecuencia de una infección materna primaria o recurrente. Se estima que la tasa de transmisión intrauterina del CMV tras una infección primaria materna es de aproximadamente el 40% frente al 0,3-1,2% de la infección recurrente (reactivación o reinfección)<sup>5</sup>.

Menos del 5% de los niños con infección congénita por CMV desarrollan sintomatología típica, otro 5% presenta sintomatología atípica y el 90% restante permanecen asintomáticos. El 5-7% de los asintomáticos y el 90% de los supervivientes de una infección congénita sintomática,

desarrollarán secuelas a largo plazo<sup>6</sup>. La alteración clínica aislada más frecuente en los niños con infección asintomática es la pérdida auditiva.

Las manifestaciones típicas más frecuentes incluyen: retraso de crecimiento intrauterino, microcefalia, ventriculomegalia, calcificaciones cerebrales, coriorretinitis, microftalmia, ictericia, hepatoesplenomegalia, petequias o púrpura y trombocitopenia. En los recién nacidos (RN) más gravemente afectados la mortalidad alcanza el 30%.

La presentación clínica más grave de la infección congénita por CMV es la afectación del SNC, que puede producir microcefalia, convulsiones, tetraplejia espástica e hidrocefalia. Las alteraciones observadas en la tomografía computerizada cerebral en relación con la infección por CMV son: ventriculomegalia, calcificaciones intracraneales, leucomalacia, alteraciones de la migración neuronal y atrofia cortical.

En el 50% de las infecciones congénitas se puede encontrar algún grado de afectación del SNC e incluso cuando la infección es asintomática, pueden aparecer secuelas neurológicas tardías. En la etapa postnatal la afinidad del CMV por el SNC es mucho menor, incluso en inmunodeprimidos.

Las secuelas a medio y largo plazo descritas tras la infección congénita por CMV son la pérdida auditiva neurosensorial, la disminución de la agudeza visual, el retraso mental, las convulsiones y la parálisis cerebral.

La hipoacusia neurosensorial es la secuela más frecuente y constituye la causa no genética más frecuente de hipoacusia neurosensorial<sup>7</sup>. El déficit auditivo ocurre en el 7,4% de los niños con infección asintomática y el 40,7% de los niños sintomáticos<sup>8</sup>. En nuestro entorno se ha establecido que el 20-30% de los casos de sordera en niños en el norte de Italia están causados por infección por CMV<sup>9</sup>.

El diagnóstico de la infección congénita se basa en la identificación viral en orina o saliva. En la infección congénita suele existir una carga viral alta lo que permite un diagnóstico bastante rápido con los métodos de cultivo *shell-vial*. Para el diagnóstico pueden emplearse también métodos moleculares cuali y cuantitativos y la antigenemia.

La prevención de la infección materna se basa en medidas higiénicas extremando el lavado de manos. Nigro y cols. publicaron los resultados de un ensayo clínico no aleatorizado<sup>10</sup> empleando inmunoglobulina hiperinmune anti-CMV en gestantes con infección primaria por CMV (dosis 200u/kg de peso materno) mostrando una disminución significativa del riesgo de infección fetal.

En un estudio prospectivo<sup>11</sup> se evaluó la eficacia del tratamiento con valaciclovir en gestantes con infección fetal demostrada por CMV a dosis de 4g/día vía oral hasta el parto. La media de duración del tratamiento fue de 28 semanas. Se alcanzaron concentraciones terapéuticas en sangre materna y fetal, pero no se observó disminución significativa de la carga viral en líquido amniótico con el tratamiento y los resultados de supervivencia fueron pobres. Sólo 2 de los 21 casos tuvieron un desarrollo posterior normal.

Actualmente los fármacos aprobados para el tratamiento de la infección por CMV son el ganciclovir (y su profármaco el valganciclovir), el foscarnet y el cidofovir. La experiencia con estos tres fármacos es limitada, pero se han obtenido datos moderadamente esperanzadores que apuntan que el tratamiento con ganciclovir puede limitar el daño neurológico, especialmente de la sordera neurosensorial<sup>12</sup>.

A falta de más estudios no está indicado actualmente el tratamiento de RN infectados en ausencia de afectación del SNC, aunque su uso puede valorarse en aquellos neonatos con infección congénita documentada y evidencia de afectación auditiva neurosensorial, en aquellos con afectación órganoespecífica grave o cuando existe riesgo vital o persistencia o recurrencia de la enfermedad<sup>13</sup>. La dosis recomendada de tratamiento con ganciclovir es de 5-6mg/kg/dosis cada 12h ev durante 14 días y posteriormente 5mg/kg/d una vez al día 4 semanas más, con ajuste de dosis de acuerdo con la función renal. La duración total habitual es de seis semanas, pero debe basarse en la resolución de la viremia y de la enfermedad clínica.

El papel del tratamiento supresor a largo plazo, oral o ev, no está bien establecido y actualmente no se recomienda. En una revisión retrospectiva<sup>14</sup> de 9 niños tratados con ganciclovir ev durante un año con tratamiento oral posterior durante 0,8 años, se observó que tres de los niños con déficit auditivo al diagnóstico no presentaban progresión del mismo durante el seguimiento de dos años, objetivándose neutropenia en un caso. La aparición de resistencias es un problema clínico potencial importante que hasta el momento no se ha detectado en RN con tratamiento supresor prolongado, pero sí se ha descrito en niños inmunodeprimidos en tratamiento con ganciclovir.

Tanto el valganciclovir como el foscarnet se ha empleado aisladamente<sup>15,16</sup> para el tratamiento de primera línea de las infecciones congénitas por CMV.

2- **Infección postnatal:** los RN pueden adquirir la infección perinatal mediante: exposición a las secreciones vaginales durante el parto o mediante lactancia materna. La infección postnatal se produce a través de la lactancia materna o de leche de banco de madres seropositivas, contacto con sangre o hemoderivados de donantes seropositivos o transmisión horizontal.

La adquisición a través de la lactancia materna se ha identificado como la vía más frecuente de transmisión postnatal y la posible infección por secreciones vaginales en el parto no se considera como una vía de infección clínicamente destacable<sup>17</sup>.

Numerosas comunicaciones recientes alertan sobre la importancia clínica que la infección postnatal por CMV tiene en los pretérminos de menor edad gestacional, al no disponer de la protección otorgada por los anticuerpos anti-CMV transmitidos transplacentariamente. Las consecuencias clínicas en ellos, se alejan de la infección asintomática o leve que se acepta en los RN a término, provocando incluso cuadros de sepsis vírica<sup>18,19</sup>. El riesgo es especialmente importante cuando se administra leche de banco infectada a hijos de madres seronegativas, en especial si éstos son pretérmino con edades gestacionales inferiores a 28 semanas.

Ello ha estimulado un creciente interés en los últimos años por el estudio de la transmisión a través de la lactancia materna. Sin embargo la actitud terapéutica a tomar al demostrarse infección de la leche por CMV continúa sin estar aclarada. No se disponen actualmente de medios eficaces de tratamiento de la leche materna para erradicar el CMV que no mermen sus propiedades nutricionales o inmunológicas

La tasa de transmisión del virus en leche materna publicada es variable (13,8%-42%<sup>20,21,22</sup>), pero los diversos estudios coinciden en señalar como factores de riesgo para el desarrollo de una infección postnatal sintomática en prematuros, la adquisición precoz de la infección y el menor peso al nacimiento.

En los RN a término no parece estar contraindicada la lactancia materna a pesar de que exista ADN viral en la leche; sin embargo, se aconseja la máxima precaución en prematuros extremos<sup>23</sup>.

## **INFECCIÓN POR HERPES SIMPLE**

La incidencia de infección neonatal por HSV se estima en un caso por cada 3000-20000 RN vivos y la seroprevalencia de la infección por VHS, incluyendo el herpes genital, está aumentado a nivel mundial. Aproximadamente entre el 20 y el 40% de los RN infectados son pretérminos. En EEUU aproximadamente el 75% de las infecciones neonatales son causadas por VHS tipo 2 y el 25% por el VHS tipo 1<sup>24</sup>.

La infección neonatal mayoritariamente (85% de los casos) se adquiere durante el paso a través del canal del parto. La infección intraútero representa sólo el 5% de los casos y la postnatal el 10% restante. Habitualmente la transmisión se produce en hijos de madres con infección adquirida recientemente, siendo menos frecuente en madres con historia de herpes genital recurrente.

Entre los factores que influyen en la transmisión al neonato se encuentran: el tipo de infección genital materna, la transmisión de anticuerpos maternos transplacentariamente en función de la edad gestacional, la duración de la ruptura de membranas en el parto (>6h) y el empleo de monitorización invasiva (pH de calota).

En relación con el tipo de infección genital, la infección puede ocurrir durante episodios de infección genital materna sintomática o puede producirse diseminación viral asintomática. Es destacable que más del 75% de los RN infectados son hijos de madres con ausencia de síntomas o signos sugestivos de infección herpética.

Se considera que el pronóstico de la enfermedad neonatal herpética es mejor en la infección causada por el VHS tipo 1 que en la provocada por el tipo 2, aunque no existe evidencia suficiente para apoyarlo. En un estudio multicéntrico<sup>25</sup> no se ha observado diferencia de mortalidad entre VHS-1 y 2, aunque existe una mayor morbilidad relacionada con el VHS-2 no estadísticamente significativa.

La infección neonatal se manifiesta entre el nacimiento y las 4 semanas de vida. Se describen tres patrones clínicos: la infección óculo-cutáneo-mucosa (SEM disease: skin- eyes-mouth), la afectación del SNC y la infección diseminada. La infección diseminada es la que debuta más precozmente. Aproximadamente el 5% de los casos son diseminados, el 35% afectan a SNC y el 40% presentan infección SEM<sup>26</sup>.

- infección oculo-cutáneo-mucosa: se presenta aproximadamente en torno a los 10-11 días de vida y se caracteriza por erupción vesicular y queratoconjuntivitis. La erupción suele comenzar en forma de máculas eritematosas aisladas o agrupadas que en 24-48h evolucionan a vesiculopustulas y erosiones. La infección SEM no se asocia a mortalidad, pero hasta en el 30-40% de los casos desarrollan afectación neurológica sin tratamiento antivírico, probablemente porque muchos asocian infección subclínica del SNC. Por ello todos los casos de infección cutáneo-mucosa deben ser tratados y seguidos cuidadosamente.
- afectación del SNC: sus manifestaciones incluyen convulsiones, letargo, temblores, succión pobre, inestabilidad térmica, abombamiento de fontanela o signos piramidales. Cuando sólo hay afectación neurológica habitualmente al inicio se caracteriza por una afectación unitemporal que evoluciona a afectación bitemporal y posteriormente a una panencefalitis. Las crisis comiciales se presentan en la mitad de los casos de afectación neurológica y la tasa de mortalidad es del 50% en los casos no tratados. A pesar de que la respuesta al tratamiento es generalmente favorable, se objetivan secuelas neurológicas en casi el 70% de los niños que sobreviven.

A diferencia de la afectación neurológica herpética en niños mayores, la encefalitis neonatal por VHS raramente es hemorrágica y afecta típicamente a los lóbulos temporales y frontales inferiores. En el estudio por TC se advierten hipodensidades parcheadas en la sustancia blanca periventricular<sup>27</sup>.

-enfermedad diseminada: es la forma de peor pronóstico. Afecta a múltiples órganos: hígado, pulmones, glándulas suprarrenales, SNC,...y se caracteriza por irritabilidad, convulsiones, fallo respiratorio, ictericia, diatesis hemorrágica y shock. La encefalitis es común en la enfermedad diseminada (hasta en el 75% de los casos). Puede observarse, aunque de manera infrecuente, una hepatitis fulminante de curso grave<sup>28</sup>. La mortalidad de la forma diseminada en ausencia de tratamiento se estima en el 85% y con tratamiento en el 70%. Aproximadamente el 15% de los pacientes sufrirán secuelas neurológicas.

Dos estudios multicéntricos prospectivos han establecido factores predictivos de mortalidad y morbilidad en RN tratados con vidarabina o aciclovir<sup>25,29</sup>. Se asocian significativamente con un aumento de mortalidad en la enfermedad diseminada: un nivel de conciencia disminuido al debut y la presencia de coagulación intravascular diseminada o de neumonía herpética y en la afectación exclusiva de SNC el descenso del nivel de conciencia inicial, la existencia de crisis comiciales y la prematuridad.

La ausencia de lesiones cutáneas no excluye el diagnóstico lo que dificulta su reconocimiento clínico. La identificación precoz y el establecimiento rápido de tratamiento antivírico es fundamental para reducir la mortalidad y el riesgo de secuelas neurológicas. Sin embargo, pese al avance de las herramientas diagnósticas en los últimos 20 años no se ha conseguido acortar el intervalo entre el inicio de la sintomatología y el inicio del tratamiento, que se estima de media en 6 días<sup>30</sup>. Ante la mínima sospecha clínica de infección herpética se debe recoger

muestras para cultivo vírico de cualquier lesión cutánea o mucosa, de las secreciones orofaríngeas, exudado conjuntival, frotis rectal y cultivo de orina y de LCR e iniciar tratamiento empírico con aciclovir ev. Las localizaciones de mayor rentabilidad diagnóstica suelen ser la piel y la conjuntiva.

El diagnóstico se basa en la identificación del virus en cultivo. Se advierte un efecto citopático visible en el 80% de los cultivos el segundo día del mismo y en el 90% en el cuarto día. El aislamiento viral en cultivo de LCR es bajo (<20% de los casos) y la PCR representa una alternativa más sensible que el cultivo en los casos de afectación neurológica<sup>31</sup>, habiendo sido validada para el diagnóstico de la encefalitis herpética neonatal<sup>32</sup>. La sensibilidad estimada de la PCR en LCR en las infecciones neonatales se estima entre el 71-100%.

La prevención de la infección neonatal por VHS se basa en la anamnesis de todas las gestantes sobre signos o síntomas de infección herpética recurrente y la observación clínica cuidadosa durante el embarazo. La realización de cesárea en mujeres con infección genital aparente por VHS reduce el riesgo de infección si se realiza hasta las 4-6h de la ruptura de membranas, sin embargo muchos autores la recomiendan incluso después de las 6h. Se estima una reducción de la tasa de transmisión del 7,7% al 1,2% en mujeres con VHS identificado en el parto, cuando éste se realiza mediante cesárea con respecto al parto vaginal<sup>33</sup>. La historia materna de infección genital herpética sin manifestaciones en el momento del parto no es una indicación establecida de cesárea. Debe evitarse cualquier monitorización fetal invasiva.

La actitud ante los RN asintomáticos hijos de madres con una infección primaria genital es debatido. Algunos autores recomiendan iniciar tratamiento empírico con aciclovir tras la recogida de cultivos. Otros autores abogan por recoger cultivos al nacimiento e iniciar tratamiento sólo si se confirma infección por VHS.

En los niños asintomáticos hijos de madres con una infección genital activa, pero con historia conocida de infección herpética recurrente, se recomienda observación clínica rigurosa tras la recogida de cultivos.

Todo RN con sospecha de infección por VHS debe ser tratado con aciclovir endovenoso a dosis de 60mg/kg/d (c/8h) durante 14 días en los casos de infección cutáneo-mucosa y 21 días en la afectación neurológica o diseminada. La mortalidad observada con el uso de dosis altas de aciclovir (60mg/kg/d) en pacientes con afectación del SNC es del 6% comparada con la mortalidad tras el tratamiento con las dosis intermedias de aciclovir empleadas previamente (45mg/kg/d):20%<sup>25</sup>. Se recomienda realizar PCR en LCR al término del tratamiento en los casos de afectación del SNC para asegurar la negativización del LCR. Si persiste VHS en el LCR debe continuarse el tratamiento hasta esterilizarlo.

Tanto la infección mucocutánea como la neurológica pueden recurrir tras la finalización del tratamiento. Ello obliga a un seguimiento clínico de estos pacientes. Las recaídas frecuentes en niños con infección tipo SEM durante los primeros seis meses de vida se correlaciona con pero pronóstico neurológico posterior. En niños con menos de tres recaídas en los primeros seis meses el desarrollo neurológico es normal, pero en aquellos con tres o más recaídas hasta un 20% presentan secuelas neurológicas<sup>34</sup>. Ésto ha motivado que se estudie la utilidad de realizar un tratamiento supresor continuo o intermitente con aciclovir en niños con enfermedad mucocutánea. Los resultados de un estudio<sup>35</sup> que incluye 26 niños tratados con terapia supresora con aciclovir (300mg/m<sup>2</sup>/dosis dos o tres veces al día durante 6 meses) muestra que el 81% de los niños tratados tres veces al día no han presentado recaídas cutáneas. El 46% de los niños desarrollaron neutropenia.

Actualmente no se recomienda la administración rutinaria de tratamiento oral supresor tras el tratamiento ev<sup>34</sup>.

## **VIRUS VARICELA-ZOSTER**

Dependiendo del momento de exposición al VVZ durante la gestación se distinguen dos cuadros clínicos: el síndrome de varicela congénita y la varicela neonatal.

-Varicela congénita: la infección materna durante los seis primeros meses de embarazo puede causarla, pero es más frecuente entre las semanas 13 y 20 de gestación. En este período la incidencia de varicela congénita tras la exposición se sitúa en torno al 2%<sup>1,36</sup>. No se ha descrito infección congénita tras herpes zoster materno durante el embarazo.

Se caracteriza por afectación cutánea, típicamente siguiendo una distribución por dermatomas, defectos oculares (cataratas, microftalmía y coriorretinitis), hipoplasia de huesos largos y de la musculatura de los miembros (generalmente ipsilateral a las lesiones cutáneas) y alteraciones neurológicas (retraso mental, microcefalia, disfunción de esfínteres). Aproximadamente el 30% de los niños fallecen en los primeros meses de vida.

2-Varicela neonatal: ocurre típicamente cuando la infección materna se produce próxima al nacimiento, desde cinco días antes del mismo hasta dos días después. Se presume que la infección es por vía hematógena. El período de incubación medio observado es de 11 días. Es una afectación grave con una mortalidad descrita del 23%<sup>37</sup>. Es frecuente el desarrollo de un rash vasculoso y con frecuencia se asocia a una neumonía bilateral de evolución tórpida. Se ha descrito también afectación hepática, meningoencefalitis y fiebre.

Para el diagnóstico virológico rápido la amplificación del ADN viral de las lesiones cutáneas mediante PCR es el método de elección. Existen también técnicas de detección antigénica rápidas como la inmunofluorescencia. La positividad de la inmunofluorescencia es diagnóstica pero su negatividad no excluye esta patología por escasez de células en la muestra o baja carga viral. El cultivo celular presenta baja sensibilidad y tiene un período de incubación entre 5-7 días.

Prevención de la adquisición intrauterina: en caso de exposición la inmunización pasiva con inmunoglobulina específica anti-VVZ a dosis de 125UI/kg de peso intramuscular (hasta una dosis máxima de 625UI) reduce el riesgo de infección fetal. Debe administrarse dentro de las 96 primeras horas postexposición. En una serie prospectiva de 97 mujeres que la recibieron<sup>38</sup>, se detectó algún caso de infección materna pero ninguno de infección fetal.

Sería deseable conocer el estado serológico materno con anterioridad al embarazo y vacunar a las mujeres susceptibles. En Cataluña un estudio reciente establece que el 6% de las mujeres entre 15-24 años y el 5% de las mujeres entre 25-29 años son susceptibles<sup>39</sup>.

No existe información acerca del uso de antivirales durante el embarazo para prevenir la infección fetal. Se contempla el tratamiento materno con aciclovir para infecciones maternas graves incluyendo neumonía.

Prevención de la varicela neonatal: debe administrarse la gammaglobulina anti-VVZ (125UI) vía intramuscular o, en caso de no disponer de este producto, gammaglobulina polivalente endovenosa lo antes posible tras el parto a todo hijo de una madre con rash variceloso de aparición entre los 5 días antes del parto y las 48 posteriores a éste.

No está indicada inmunización pasiva en RN a término con exposición postnatal, pasadas las 48h del nacimiento.

El tratamiento recomendado en la varicela neonatal es aciclovir 15-20mg/kg/dosis cada 8h durante el primer mes de vida, pero no existen estudios controlados del beneficio de esta terapia<sup>40</sup>. Hay casos descritos de evolución fatal pese a la inmunización pasiva y al tratamiento postnatal con aciclovir.

## **VIRUS EPSTEIN-BARR**

Existe poca información de la transmisión transplacentaria del VEB. La infección primaria por VEB durante el embarazo es rara, estimándose<sup>41</sup> que sólo el 1,3-4,2% de las mujeres de los países industrializados son seronegativas. En una serie prospectiva de mujeres susceptibles, ninguna adquirió la infección durante la gestación<sup>42</sup>. Se han publicados casos de defectos congénitos, prematuridad y bajo peso para la edad gestacional pero no se han podido demostrar asociación con la infección fetal por VEB.

Se ha descrito reactivación de infección materna latente por VEB durante el embarazo, aunque las consecuencias fetales de esta reactivación se desconocen. El paso de títulos altos de anticuerpos protectores a través de la placenta podrían disminuir el riesgo de transmisión al feto. La transmisión a través del canal del parto tampoco parece clínicamente significativa.

## **VIRUS HERPES 6 Y 7**

Ambos virus comparten una gran similitud genética con el CMV, son virus ubicuos y que se adquieren habitualmente durante la infancia. El papel de ambos virus en el SNC está siendo objeto de un interés creciente. El abanico de manifestaciones neurológicas asociadas a ambos incluyen<sup>43</sup> infección asintomática, convulsiones febriles, crisis comiciales, meningitis, meningoencefalitis, parálisis facial, neuritis vestibular, trastornos desmielinizantes, hemiplejía y raramente encefalitis fatal.

Existen dos variantes de HVH6: A y B con diferente antigenicidad, tropismo celular y patogenicidad. La variante B se ha relacionado etiológicamente con el exantema súbito.

Dado que la mayoría de mujeres en edad reproductiva son seropositivas, se presume que la infección congénita es el resultado de la reactivación del virus latente. Tras la infección primaria el HVH6 permanece latente en las células mononucleares de la sangre periférica, en el SNC, en progenitores mieloides en médula ósea, en las glándulas salivares y en el tracto genital femenino. En un estudio prospectivo incluyendo a 104 gestantes se demostró que la tasa de detección del HVH6 y 7 en secreciones vaginales es bajo (7,5% y 3% respectivamente)<sup>44</sup>.

Estudios basados en investigación mediante PCR en muestras de cordón umbilical indican tasas de infección congénita entre el 1 y 1,6%<sup>45</sup>. Un estudio más reciente confirma esta tasa de infección y sorprendentemente no encuentra casos de infección congénita por HVH7<sup>46</sup>.

La infección vertical por HVH6 es habitualmente asintomática y existen pocas comunicaciones de casos sintomáticos. El período de incubación estimado es de aproximadamente 10 días. Se ha descrito la aparición de rash cutáneo y fiebre alta, semejante a la roseola<sup>47,48</sup> y convulsiones clónicas afebriles<sup>49,50</sup>. El pronóstico neurológico a largo plazo es poco conocido. Un estudio ha objetivado retardo cognitivo e intelectual en el seguimiento a los 8 y 18 meses de un RN a término con infección por HVH6 que debutó a las pocas horas de vida con hipotonía e hipoactividad, seguido de convulsiones focales clónicas de hemicuerpo derecho y opistótonos. Las crisis fueron refractarias al tratamiento con fenobarbital, cediendo con fenitoína.

Actualmente se recomienda incluir el despistaje de HVH6<sup>50</sup> en el estudio de las convulsiones neonatales.

## **VIRUS HERPES TIPO 8**

Este virus fue descrito en el año 1994 en un paciente con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) afecto de Sarcoma de Kaposi. Se ha descrito transmisión en áreas endémicas de madres a hijos, probablemente a través de saliva. Igualmente se ha sugerido la posibilidad de transmisión congénita a raíz de un estudio que recoge 89 mujeres infectadas por HVH8: en 13 de las mujeres y en dos RN se detectó ADN viral en células mononucleares.

El Sarcoma de Kaposi es un tumor que afecta a niños pequeños en África y cuyo desarrollo se ha sugerido que podría ser secundario a la adquisición perinatal de HVH8.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1- Schleiss MR. Vertically Transmitted Herpesvirus Infections. *Herpes* 2003; 10(1):4-11.
- 2- Gibson CS, Maclennan AH, Goldwater PN et al. Neurotropic viruses and cerebral palsy: population based case-control study. *BMJ* 2006, doi:10.1136/bmj.38668.616808.3A.
- 3- Lehtinen M, Koskela P, Ögmundsdóttir HM et al. Maternal Herpesvirus Infections and Risk of Acute Lymphoblastic Leukemia in the Offspring. *Am J Epidemiol* 2003;158:207-13.
- 4- Numazaki K, Chiba S. Current aspects of diagnosis and treatment of cytomegalovirus infections in infants. *Clin Diagn Virol* 1997;8:169-181.

- 5- Fowler KB, Stagno S, Pass RF et al. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 1992;326:663-667.
- 6- Stagno S, Pass RF, Cloud G et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus and clinical outcome. *JAMA* 1986;256:1904-1908.
- 7- Nance WE, Gail Lim B, Dodson KM. Importance of congenital cytomegalovirus infections as a cause for pre-lingual hearing loss. *Journal of Clinical Virology* 2006;35:221-225.
- 8- Fowler KB, Boppana S. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit. *Journal of Clinical Virology* 2006;35:226-231.
- 9- Barbi M, Binda S, Caroppo S et al. A wider role for congenital cytomegalovirus infection in sensorineural hearing loss. *Pediatric Infect Dis J* 2003;22:39-42.
- 10- Nigro G, Adler SP, La Torre R et al. Passive Immunization during Pregnancy for Congenital Cytomegalovirus Infection. *N England J Med* 2005;353:1350-1362.
- 11- Jacquemard F, Yamamoto M, Costa J-M et al. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG* 2007;114:1113-1121.
- 12- Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003;143:16-25.
- 13- Demmler GJ. Congenital cytomegalovirus infection treatment. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:1003-1006.
- 14- Michaels MG, Greenberg DP, Sabo DL et al. Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:504-9.
- 15- Meine CF, Toet MC, Rademaker CM et al. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with valganciclovir. *J Perinat Med* 2005;33:364-6.
- 16- Nigro G, Sali E, Anceschi MM et al. Foscarnet therapy for congenital cytomegalovirus liver fibrosis following prenatal ascites. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;15:325-9.
- 17- Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M et al. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet* 2001;357:513-18.
- 18- Vochem M, Hamprecht K, Jahn G et al. Transmission of cytomegalovirus to preterm infants through breast milk. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:53-58.
- 19- Maschmann J, Hamprecht K, Dietz K et al. Cytomegalovirus Infection of Extremely Low-Birth Weight Infants via Breast Milk. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33:1998-2003.
- 20- Jim W-t, Shu C-H, Chiu N-C et al. Transmission of Cytomegalovirus from Mothers to Preterm Infants by Breast Milk. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2004;23:848-51.
- 21- Maschmann J, Hamprecht K, Dietz K et al. Cytomegalovirus Infection of Extremely Low-Birth Weight Infants via Breast Milk. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33:1998-2003.
- 22- Meier J, Lienicke U, Tschirch E et al. Human Cytomegalovirus Reactivation during Lactation and Mother-to-Child Transmission in Preterm Infants. *Journal of Clinical Microbiology* 2005;43:1318-24.
- 23- Schleiss MR. Role of breast milk in acquisition of cytomegalovirus infection: recent advances. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:48-52.
- 24- Waggoner LA, Fountain MD, Leigh B et al. Herpes Simplex Virus. *Pediatrics in Review* 2004;25(3):86-93.
- 25- Kimberlin D, Lin CY, Jacobs RF et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics* 2001;108:230-8.
- 26- Kimberlin D. Herpes Simplex Virus, Meningitis and Encephalitis in Neonates. *Herpes* 2004;11(2):65A-76A.
- 27- Baskin HJ, Hedlund G. Neuroimaging of herpesvirus infections in children. *Pediatr Radiol* 2007;37:949-63.
- 28- Verma A, Dhawan A, Zuckerman M et al. Neonatal herpes simplex virus infection presenting as acute liver failure: prevalent role of herpes simplex virus type I. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:282-6.
- 29- Whitley R, Arvin A, Prober C et al. A controlled trial comparing vidarabine with acyclovir in neonatal herpes simplex virus infection. *Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. N Engl J Med* 1991;324:444-9.
- 30- Kimberlin DW, Lin C-Y, Jacobs RF. Natural History of Neonatal Herpes Simplex Virus Infections in the Acyclovir Era. *Pediatrics* 2001;108:223-9.



- 31- Storch GA. Diagnostic virology. *Clin Infect Dis* 2000;31:739-51.
- 32- Kimberlin DW, Lakeman FD, Arvin AM et al. Application of the polymerase chain reaction to the diagnosis and management of neonatal herpes simplex virus disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis* 1996;174:1162-7.
- 33- Brown ZA, Wald A, Ashley R et al. Effect of serologic status and abdominal deliveries on transmission rates of HSV from mother to infant. *JAMA* 2003; 289:203-9.
- 34- Gutierrez K, Arvin AN. Long Term Antiviral Suppression after Treatment for Neonatal Herpes Infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:369-72.
- 35- Kimberlin DM, Powell D, William Md et al. 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.
- 36- Pastuszak AL, Levy M, Schick B et al. Outcome after maternal Varicella Infection in the first 20 Weeks of Pregnancy. *New England J Med* 1994;330:901-5.
- 37- Sauerbrei A, Wytzler P. Neonatal Varicella. *J Perinatol* 2001;21(8):545-9.
- 38- Enders G, Miller E, Cradock-Watson J et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994;343:1548-51.
- 39- Plans P, Costa J, Espuñes J et al. Prevalence of varicella-zoster antibodies in pregnant women in Catalonia (Spain). Rationale for varicella vaccination of women of childbearing age. *BJOG* 2007;114(9):112-7.
- 40- Enright AM, Prober C. Antiviral therapy for children with varicella zoster virus and herpes simplex virus infections. *Herpes* 2003;10(2):32-7.
- 41- Fleisher G, Bolognese R. Epstein-Barr virus infections in pregnancy. *J Pediatr* 1984;104:374-9.
- 42- Le CT, Chang RS. Epstein-Barr virus infections during pregnancy. A prospective study and review of the literature. *Am J Dis Child* 1983;137:466-8.
- 43- Ansari A, Shaobing L, Abzug MJ et al. Human Herpesviruses 6 and 7 and Central Nervous System Infection in Children. *Emerging Infectious Diseases* 2004;10(8):1450-4.
- 44- Caserta MT, Breese C, Schnabel K et al. Human Herpesvirus (HHV)-6 and HHV-7 Infections in Pregnant Women. *J Infect Dis* 2007;196:1296-1303.
- 45- Pass RF. HHV6 and HHV7: Persistence and Vertical Transmission. *J Pediatr* 2004;145:432-4.
- 46- Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC et al. Congenital Infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7). *J Pediatr* 2004;145:472-7.
- 47- Sugimoto T, Tanaka-Taya K, Ono J et al. human herpesvirus-6 infection in neonates: Not protected by only humoral immunity. *Pediatr Int* 2002;44:281-5.
- 48- Yoshikawa T, Suzuki K, Umemura K et al. Atypical Clinical Features of a Human Herpesvirus-6 Infection in a Neonate. *J Med Virol* 2004;74:436-6.
- 49- Zerr Dm, Yeung Lc, Obrigewitch RM et al. Case report: primary human herpesvirus-6 associated with an afebrile seizure in a 3-week-old infant. *J Med Virol* 2002;66:384-7.
- 50- Lanari M, Papa I, Venturi V et al. Congenital Infection with Human Herpesvirus 6 Variant B Associated with Neonatal Seizures and Poor Neurological Outcome. *J Med Virol* 2003;70:628-32.