



## Infecção neonatal por vírus *Herpes simplex*

Rute Neves, Pedro Nunes, Catarina Silvestre, Olga Voutsen, Piedade Sande Lemos, Helena Carreiro, Rosalina Barroso, Maria João Brito

Departamento de Pediatria, Hospital Fernando Fonseca, Amadora

### Resumo

A infecção neonatal pelo vírus *Herpes simplex* é rara mas cursa com morbilidade e mortalidade elevadas. Nas últimas décadas a prevalência de herpes genital e neonatal tem aumentado. No recém-nascido descrevem-se três formas de apresentação clínica: sistémica ou disseminada, do sistema nervoso central ou dos tecidos mucocutâneos, sendo esta a mais frequente. Apresentam-se três casos de herpes neonatal mucocutâneo em que num deles a apresentação cutânea orientou o diagnóstico para a forma clínica de doença disseminada. Todas as mães estavam assintomáticas e desconheciam infecção herpética genital prévia. Nos recém-nascidos o diagnóstico foi confirmado por *polimerase chain reaction*. Todas as crianças foram medicadas com aciclovir, registando-se recorrências em duas delas.

**Palavras-have:** virus *Herpes simplex*, neonatal, genital, prevenção.

*Acta Pediatr Port* 2007;38(5):194-6

### Neonatal herpes simplex virus infection

#### Abstract

Neonatal Herpes disease is rare but has high morbidity and mortality. The prevalence of genital and neonatal infection has increased in the last decades. There are three clinical presentations: disseminated disease, central nervous system disease and the presentation limited to the skin, eyes and/or mouth (SEM), which is the most frequent one. Three cases of neonatal herpes with SEM presentation are reported, one of them leading to the diagnosis of disseminated disease. All mothers were asymptomatic and none was aware of the genital infection. Newborn infection was confirmed by polymerase chain reaction. Every child was treated with acyclovir. Two of them had relapses.

**Key-words:** *Herpes Simplex* virus, neonate, genital, prevention.

*Acta Pediatr Port* 2007;38(5):194-6

### Introdução

A infecção neonatal pelo vírus *Herpes simplex* (VHS) é rara. No entanto, nos últimos anos, a sua frequência tem vindo a aumentar. Nos Estados Unidos registam-se actualmente 1:3200 recém-nascidos infectados por ano<sup>1</sup> e a infecção genital pelo VHS-2 atinge 21,9% dos adolescentes e adultos entre os doze e os 74 anos, com uma prevalência mais elevada no sexo feminino (25,6%)<sup>2</sup>. Trata-se de uma infecção crónica que cursa com reactivações e que, na maioria dos casos, é assintomática ou apresenta-se com sintomas inespecíficos. Embora 32% das grávidas sem história de infecção prévia sejam seropositivas para o VHS-2, só em 16% se diagnosticam úlceras genitais na gravidez<sup>3</sup>.

Ao recém-nascido, a infecção transmite-se, mais frequentemente, durante o parto, podendo, no entanto, ser adquirida *in utero* ou no período pós-parto. A doença neonatal cursa com apresentações clínicas distintas que, por vezes, se apresentam interligadas: forma disseminada, do sistema nervoso central (SNC) ou mucocutânea, registando-se actualmente um aumento desta última.

Apresentamos três casos de doença mucocutânea, que num deles foi a forma de apresentação da doença disseminada.

### Relato de casos

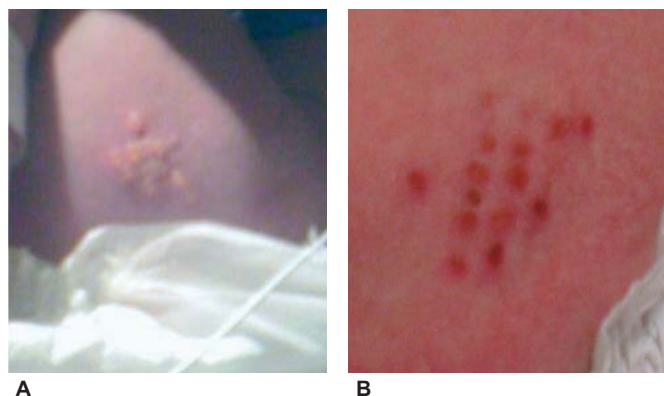
**Caso 1.** Mãe de 20 anos, IGIP, gravidez vigiada, serologias do grupo TORCH'S negativas. Parto eutócico hospitalar às 40 semanas com ruptura de membranas 30 minutos antes do parto. Mãe sem antecedentes conhecidos de herpes genital ou mucocutâneo ou sintomatologia genitourinária durante a gravidez e exame ginecológico normal. Recém-nascido com peso ao nascer de 3030g e índice de Apgar 9 ao 1º minuto e 10 aos 5 minutos. Às 48 horas de vida, o recém-nascido surge com lesões vesiculares na coxa esquerda, com restante exame objectivo normal. Exame citoquímico do líquido cefalorraquidiano (LCR) e exame oftalmológico normais. Por suspeita de infecção herpética inicia aciclovir endovenoso (30mg/Kg/dia, 10 dias) e medidas de isolamento, com boa evolução (Figura

**Recebido:** 05.02.2007

**Aceite:** 29.10.2007

#### Correspondência:

Rute Neves e Maria João Brito  
Hospital Fernando Fonseca  
Estrada da Venteira, IC 19  
2700 Amadora  
nevescrute@gmail.com  
joao.rochabrito@netcabo.pt

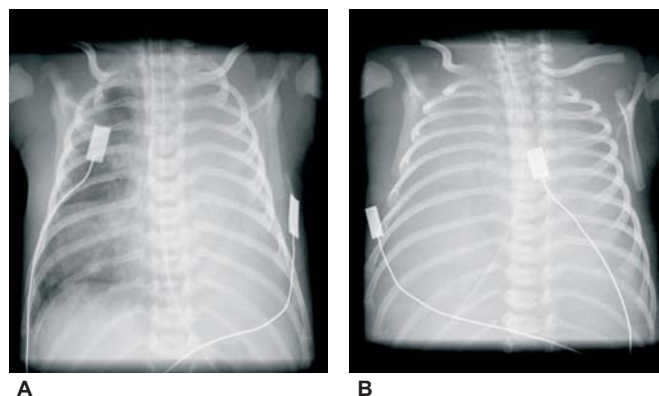


**Figura 1** – Lesões vesiculares herpéticas localizadas à coxa esquerda antes (A) e após 5 dias (B) de terapêutica com aciclovir.

1 – A e B). Foi mantido aleitamento materno. *Polimerase chain reaction* (PCR) positiva para VHS-2 no líquido das vesículas (negativa para HVS-1 e 2 no LCR). Serologias no recém-nascido para VHS-1: IgM-0,5 UI/dl (negativo) e IgG-1,3 UI/dl (positivo) e para VHS-2 negativas. Serologias da mãe para VHS-1: IgM-0,4 UI/dl (negativo) e IgG-1,1 UI/dl (equivocado) e para HVS-2 negativas.

**Caso 2.** Mãe de 27 anos, VGVIP, gravidez vigiada, antigénio do vírus da hepatite B positivo e restante grupo TORCH'S negativo. Múltiplos parceiros sexuais, sem herpes genital ou mucocutâneo conhecido, sem queixas genitourinárias na gravidez e com exame ginecológico normal. Parto eutócico hospitalar às 41 semanas com tempo de ruptura de bolsa amniótica desconhecido. Recém-nascido com peso ao nascer de 2430g e índice de Apgar 9 ao 1º minuto e 10 aos 5 minutos. Segundo a mãe, ao nascer, o recém-nascido apresentava “escoriações” do couro cabeludo (ausência de monitorização interna intraparto). Ao oitavo dia de vida surgem vesículas na região parieto-occipital direita com rubor, eritema e edema circundantes. Sem outras alterações à observação. Inicia flu-cloxacilina e gentamicina pela hipótese de impétigo bolhoso. Verifica-se melhoria dos sinais inflamatórios cutâneos, mas aumento progressivo do número de vesículas que se estendem até à região cervical. Exame oftalmológico normal. PCR para HVS-2 no líquido intravesicular positiva. Serologias do recém-nascido para VHS-1: IgM-0,3 UI/dl (negativa) e IgG-9,8 UI/dl (positiva) e para VHS-2 negativas. Efectua dez dias de aciclovir (30mg/kg/dia), por via endovenosa e foram tomadas medidas de isolamento, com melhoria. Reaparecimento das lesões cutâneas aos 2 meses, sendo, novamente, medicado com aciclovir, por via oral, com boa evolução.

**Caso 3.** Mãe assintomática, IGIP, com antecedentes irrelevantes. Gravidez não vigiada. Parto eutócico hospitalar às 38 semanas, peso do recém-nascido ao nascer de 2755g e índice de Apgar de 9 ao 1º minuto e 10 aos 5 minutos. Internado ao décimo primeiro dia de vida por sépsis e pneumonia com rápida evolução para choque séptico e insuficiência respiratória (figura 2 –A e B). Inicia ampicilina e cefotaxime sem melhoria. Hemoculturas, urinoculturas e cultura do LCR negativas. Ao quarto dia de internamento surgem lesões vesiculares no braço esquerdo, colocando-se a hipótese de infecção herpética cutânea e disseminada. Inicia aciclovir endovenoso



**Figura 2** – Radiografia do tórax antero-posterior ao 11º (A) e 12º (B) dia de vida.

(60mg/Kg/dia, 28 dias) e medidas de isolamento, com boa evolução. PCR para HVS-2 no líquido intravesicular, sangue, secreções respiratórias e LCR positiva. Serologias do recém-nascido para VHS-1: IgM-0,9 UI/dl (equivocado) e IgG-1,8 UI/dl (positivo) e negativas para VHS-2. Serologias da mãe para VHS-1: IgM-0,2 UI/dl (negativo) e IgG-13,0 UI/dl (positivo) e para HVS-2: IgM-1,0 UI/dl (equivocado) e IgG-0,5 UI/dl (negativa). Aos três meses de idade verifica-se reaparecimento da lesões cutâneas. É medicado com aciclovir oral, com boa evolução clínica.

### Discussão

Nos casos descritos, a infecção neonatal foi causada pelo VHS-2. Apesar do número de infecções pelo VHS-1 estar a aumentar, o VHS-2 continua a ser o agente etiológico mais frequente, sendo responsável por 75% dos casos<sup>4</sup>. Em todos os casos, o herpes genital materno foi assintomático. No segundo caso, no entanto, houve indícios de comportamentos sexuais de risco e era referida uma doença de transmissão sexual (hepatite B). A existência de múltiplos parceiros sexuais, o início precoce da actividade sexual, a presença de outras doenças de transmissão sexual, a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e o baixo nível socio-económico, constituem factores de risco para infecção genital por VHS.

Nos casos descritos, a transmissão vertical foi facilitada pelo parto por via vaginal e, no segundo caso, pela provável falta de integridade das barreiras mucocutâneas do recém-nascido. Consideram-se factores de risco para ocorrer transmissão vertical a primoinfecção materna, principalmente no último trimestre de gravidez e a ruptura de membranas prolongada. O nível de anticorpos transmitidos ao recém-nascido definem a probabilidade da transmissão e doença neonatal mais grave. Na infecção materna primária a transmissão é mais frequente e a doença neonatal mais grave. Na infecção não primária, quando uma infecção por VHS-1 precede a infecção por VHS-2, e nas recorrências, a transmissão transplacentária de anticorpos não específicos ou específicos ao serotipo, diminuem o risco de transmissão e gravidade da doença neonatal.

Em todos os casos, foram as lesões cutâneas que permitiram o diagnóstico clínico, no entanto, em apenas 83% dos casos de doença mucocutânea, 68% de doença do SNC e 61% das for-

mas disseminadas, estas estão presentes<sup>5</sup>. Assim, perante um recém-nascido com sépsis e resposta desfavorável à antibioterapia, convulsões, letargia, irritabilidade, recusa alimentar ou instabilidade térmica, é essencial suspeitar de uma infecção herpética. Também a coexistência de uma infecção dos tecidos moles de provável etiologia bacteriana, como ocorreu no segundo caso, não deve excluir uma infecção herpética.

A confirmação do diagnóstico realiza-se por PCR no LCR, sangue, lesões mucocutâneas, urina, fezes, orofaringe ou conjuntiva. No LCR, em casos de doença do SNC, a sua sensibilidade é próxima de 100%<sup>6</sup>. O interesse actual os testes serológicos é cada vez mais questionável. Nestes recém-nascidos não tiveram qualquer contributo para o diagnóstico e, dada a sua baixa sensibilidade e especificidade, não nos parece que actualmente exista indicação para a sua realização.

Todos os recém-nascidos foram medicados com aciclovir endovenoso. A introdução desta terapêutica nas infecções herpéticas conduziu a uma melhoria do prognóstico. Registou-se uma diminuição significativa da mortalidade apesar da percentagem de doentes com desenvolvimento normal aos doze meses se manter entre os 29 e os 31%<sup>5,7</sup>.

Na doença mucocutânea, forma de apresentação mais frequente, a mortalidade é nula e a morbidade baixa. No entanto, as formas oculares podem evoluir com coriorretinite, cataratas ou descolamento da retina e os sinais de envolvimento do SNC podem não ser evidentes mas, a longo prazo, resultarem em défices neurológicos, o que justifica a pesquisa sistemática de VHS no líquido.

Em todos os casos suspeitos ou confirmados de infecção herpética, os recém-nascidos devem ser mantidos em isolamento até ao desaparecimento das lesões vesiculares. O aleitamento materno deve ser mantido desde que não existam lesões herpéticas mamárias.

A morbidade e a mortalidade associadas à infecção neonatal requerem um esforço para a prevenção da transmissão do herpes genital. No futuro, várias estratégias vacinais poderão alterar a epidemiologia da infecção genital e neonatal<sup>9</sup>.

### Conclusões

O herpes neonatal é uma patologia que decorre frequentemente sem história de infecção genital materna e cuja apresenta-

ção clínica pode sugerir sépsis de origem bacteriana. Pelas razões assinaladas e por se tratar de uma patologia com possíveis sequelas graves e potencialmente fatal, é essencial um alto grau de suspeição na presença de um recém-nascido com lesões cutâneas, mesmo que inespecíficas.

Pela sua elevada sensibilidade, a PCR deve ser utilizada para o diagnóstico do herpes neonatal e, mesmo na ausência de sintomatologia disseminada ou do SNC, esta deve ser efectuada no sangue e no LCR.

### Referências

1. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, Zeh J, Corey L. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA* 2003;289:203-9.
2. Donovan BA, Passaro DJ, Klausner JD. The public health imperative for a neonatal herpes simplex virus infection surveillance system. *Sex Transm Dis* 2006;33:170-4.
3. Frenkel LM, Garratty EM, Shen JP, Wheeler N, Clark O, Bryson YJ. Clinical reactivation of herpes simplex virus type 2 infection in seropositive pregnant women with no history of genital herpes. *Ann Intern Med*. 1993;118:414-8.
4. Waggoner-Fountain LA, Grossman LB. Herpes simplex virus. *Pediatrics in review* 2004; 25(3):86-92.
5. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Frenkel LM, Gruger WC *et al*. Natural History of neonatal herpes simplex virus infection in the acyclovir era. *Pediatrics* 2001;108:223-9.
6. Kimura H, Futamura M, Kito H, Ando T, Goto M, Kuzushima K *et al*. Detection of viral DNA in neonatal herpes simplex virus infection: frequent and prolonged presence in serum and cerebrospinal fluid. *J Infect Dis* 1991;164:289-93.
7. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Corey L, Gruger WC *et al*. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics* 2001;108:230-8.
8. Baker D, Brown Z, Hollier LM, Wendel GD, Hulme L, Griffiths DA *et al*. Cost-effectiveness of herpes simplex virus type 2 serologic testing and antiviral therapy in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:2074-84.
9. Stanberry LR, Spruance SL, Cunningham AL, Bernstein DI, Mindel A, Sacks S *et al*. Herpes Vaccine Efficacy Study Group. *N Engl J Med* 2002;347:1652-61.