upiip

Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Vall d'Hebron
Hospital
Àrea Materno-infantil

INFECCIÓN NEONATAL POR VHS

Dr. P. Soler-Palacín

Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria

HUVH. VHIR. UAB

upiip

Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Conflicto de intereses

El ponente de la presente comunicación declara la ausencia de conflicto de intereses

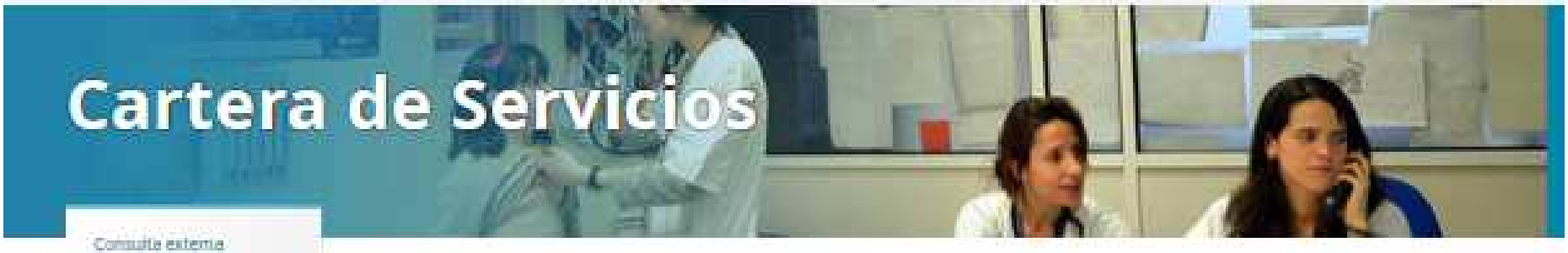
upiip

Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Nota legal

Dado el carácter y la finalidad exclusivamente docente y eminentemente ilustrativa de las explicaciones en clase de esta presentación, el autor se acoge al artículo 32 de la Ley de propiedad intelectual vigente, respecto al uso parcial de obras ajenas tal como imágenes, gráficos u otro material contenido en las diferentes diapositivas.

Todas las imágenes presentadas se incluyen como citas necesarias para ilustrar las explicaciones de esta clase.



Consulta externa
- Patología importada y niño adoptado
- Infecciones del recién nacido y transmisión vertical
- Inmunodeficiencias primarias
- VIH
- Infección comunitaria

Consultoría

Hospitalización

Infecciones del recién nacido y transmisión vertical

Es importante el seguimiento de los hijos de madres que han presentado alguna enfermedad infecciosa transmisible durante el embarazo: VHC, VHB, VHS, lues, toxoplasma, CMV, *T.cruzi*..etc

En ese sentido, en el año 2007 se constituye el Grupo de trabajo de la Infección de Transmisión Vertical, formado por infectólogos pediatras y de adultos, epidemiólogos, neonatólogos, ginecólogos y microbiólogos, además de enfermería y que se reúne mensualmente.

Horario:

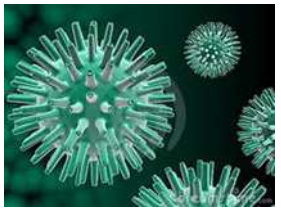
Miércoles, de 9 a 14 horas.

Facultativos Responsables:

Concepció Figueras Nadal
Jefe de Sección

Marie Antoinette Frick
Pediatra
Colaboradora

Factores que influyen en la transmisión vertical del feto y RN



El concepto de TORCH

- 1971 Nahmias y cols → agrupación de cuadros congénitos infecciosos con manifestaciones clínicas y analíticas similares:

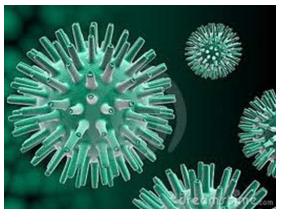
  T - Toxoplasmosis

  O - Otros (Sífilis, VVZ, parvovirus…)

  R - Rubéola

  C - Citomegalovirus

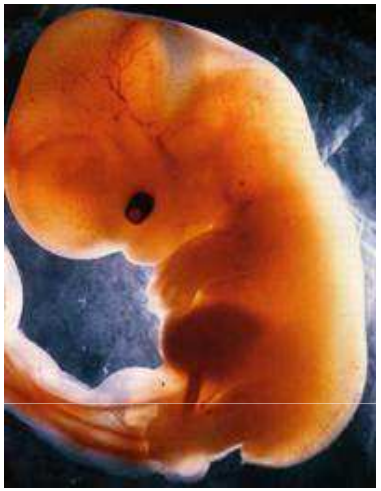
  H - Virus Herpes simple



Patogenia

Viremia en la gestante	Transmisión transplacentaria o intraparto	Invasión viral de la sangre fetal/RN	Diseminación a órganos y tejidos	Infección fetal/RN
• Primoinfección, reactivación o reinfección	• Gravedad, edad gestacional, SI materno, tratamiento, técnicas invasivas		• SI fetal/RN	• Muerte y reabsorción del embrión, aborto, mortinato, CIR, RNPT, infección neonatal sintomática o asintomática

Infección embrionaria y fetal

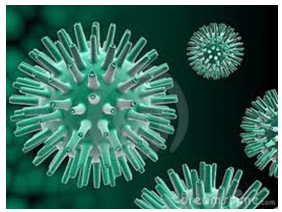


Periodo EMBRIONARIO (≤ 8 sG)

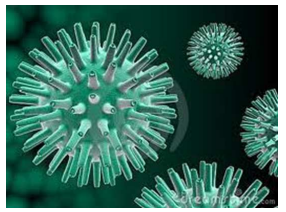
Organogénesis →Endoarteritis con obstrucción de vasos sanguíneos y ↓ del flujo sanguíneo → Malformaciones.

Periodo FETAL (> 8 sG)

Órganos formados se desarrollan y especializan en ≠ funciones → focos de necrosis celular (lesiones parenquimatosas) → infiltración de tejido fibroso → Calcificaciones.



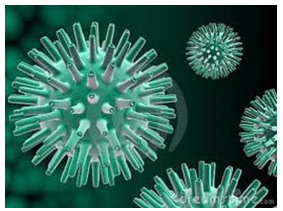
Introducción



Tasa de VHS genital en 2103: 36,8 casos/100.000hab (en ↑, cada vez + fq VHS-1).
Incidencia de herpes neonatal es 1/3.000-1/20.000 RN vivos.

- La probabilidad de que una gestante adquiera el virus es del 3,7%, y de éstas ⅔ presentarán una primoinfección asintomática:
  - 60-80% de las gestantes que tienen un hijo infectado por el VHS han tenido un herpes genital asintomático en el momento del parto, y ni ellas ni su pareja sexual tienen historia previa de herpes conocido.
- Primoinfección VHS genital → 90% riesgo reactivación en 1º año y 20% ≥10 recurrencias a lo largo de la vida.
- VHS-1 se excreta cuando hay lesiones y VHS-2 incluso en ausencia de ellas (reactivaciones subclínicas).

Vías de Transmisión



Intrauterina (5%)

- Transplacentaria o retrógrada por RPM o con membranas íntegras.

Perinatal (85%)

- Contacto del RN con el canal del parto infectado sea sintomático o asintomático.
- FR: primoinfección (57% vs 2% si recurrencia), la ausencia de Ac maternos frente a VHS, la RPM, técnicas invasivas y la vía vaginal.

Postnatal (10%)

- Contacto del RN con lesiones de VHS (herpes labial de familiares y/o personal sanitario).

Population-Based Surveillance of Neonatal Herpes Simplex Virus Infection in Australia, 1997–2011

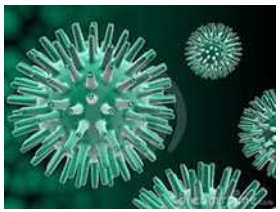
Cheryl A. Jones,[1,2,3,4] Camille Raynes-Greenow,[1,4] and David Isaacs[1,3]; on behalf of the Neonatal HSV Study Investigators and Contributors to the Australian Paediatric Surveillance Unit

[1]Discipline of Paediatrics and Child Health, Sydney Medical School, [2]The Marie Bashir Institute for Infectious Diseases and Biosecurity, The University of Sydney; [3]Department of Microbiology and Infectious Diseases, The Children's Hospital at Westmead; and [4]Centre for Perinatal Infection Research, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, New South Wales, Australia

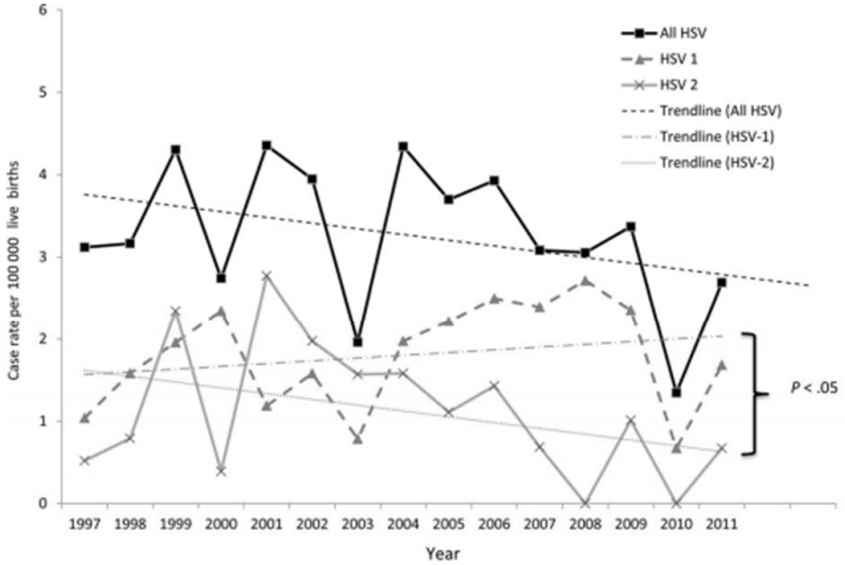
Clinical Infectious Diseases 2014;59(4):525–31

- 3,27 por 100.000 nacidos vivos (IC 95% 2,71- 3,84).
- 46,5% afectación mucocutánea.
- 31% infección diseminada→ 17 encefalitis, 10 neumonitis.
- 22,5% afectación de SNC→ mitad con afect. cutánea.
- 3% infección intrauterina
- 86,3% Dx PCR, 33.6% Dx IF, 28.2% Dx PCR LCR

Variable[a]	Infants With HSV[a], No. % (n = 131)
HSV serotype (n = 118)	
HSV-1	74 (62.7)
HSV-2	44 (37.3)



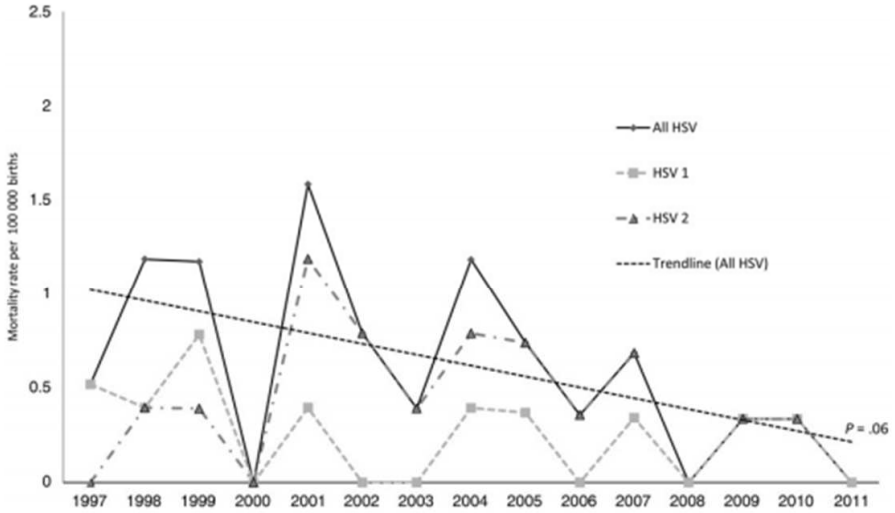
Incidencia



Canadá (3/100.000)
EU (12.2/100.000)

Figure 1. Rates of neonatal herpes simplex virus (HSV) disease by serotype in Australia per 100 000 births per year, 1997–2011, with trends over time for all HSV and each serotype. *P* value shows significant difference in trend over time between HSV-1 and HSV-2.

Mortalidad



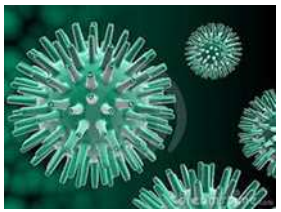


Figure 2. Rates of neonatal herpes simplex virus (HSV) deaths by serotype in Australia per 100 000 births per year, 1997–2011, and trend over time for mortality from all HSV. *P* value is for HSV mortality trend over time.

Table 2. Odds Ratios for Mortality by Infant Characteristics (n = 128)

Characteristic	Died, No. (%)	Survived, No. (%)	OR (95% CI)
Number	24 (18.75)	104 (81.3)	
Birth weight, g			
>2500 g	11 (13.8)	69 (86.3)	Referent
≤2500 g	11 (35.4)	20 (64.6)	3.45 (1.30–9.12)[a]
<1500 g	2 (22.2)	7 (77.8)	1.79 (.33–9.77)
Gestational age categories, wk			
≥37 wk	14 (17.1)	68 (82.9)	Referent
<37 wk	10 (27.0)	27 (73.0)	1.79 (.71–4.54)
<28 wk	1 (20.0)	4 (80.0)	1.21 (.13–11.70)
Sex			
Male	13 (24.1)	41 (75.9)	Referent
Female	9 (13.4)	58 (86.6)	0.49 (.19–1.25)
Category of disease			
Skin, eye, mouth	1 (1.7)	58 (98.3)	Referent
Disseminated	22 (55.0)	18 (45.0)	70.89 (8.92–563.27)[a]
Central nervous system	1 (1.7)	58 (98.3)	1.00 (.06–16.37)
Antiviral dose			
30 mg/kg/d	3 (13)	20 (87.0)	Referent
45 mg/kg/d	2 (28.6)	5 (71.4)	2.67 (.35–20.51)
60 mg/kg/d	8(10.8)	66 (89.2)	0.81 (.20–3.34)
HSV serotype			
HSV-1	10 (13.5)	64 (86.5)	Referent
HSV-2	12 (27.9)	31 (72.1)	2.48 (.96–6.36)

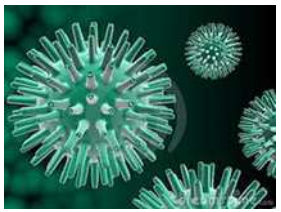
Abbreviations: CI, confidence interval; HSV, herpes simplex virus; OR, odds ratio.

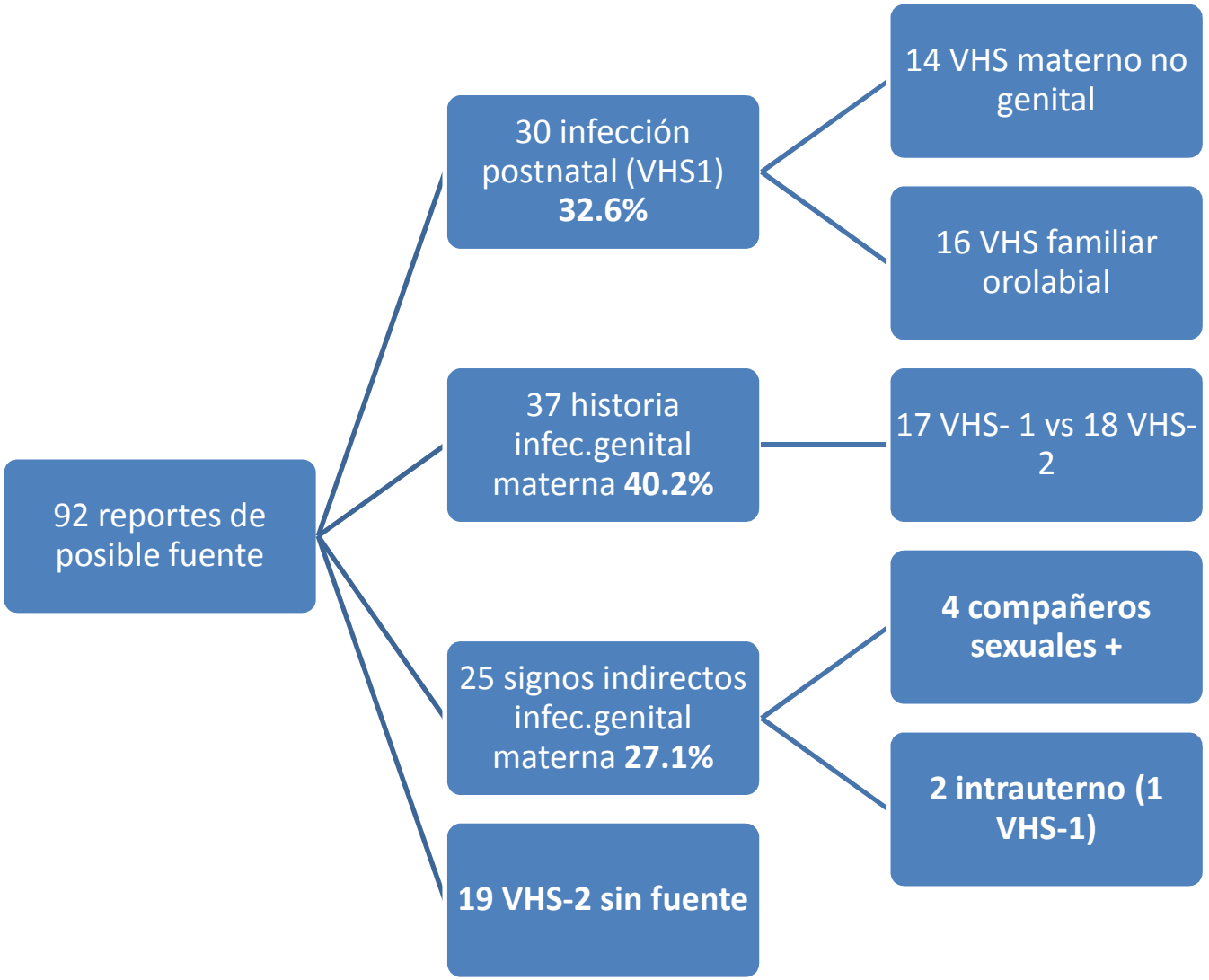
[a] Statistically significant confidence interval.

Asociación de mortalidad con:

- Bajo peso
- Infección diseminada.

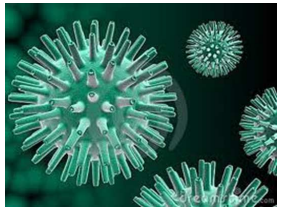
La infección por VHS-2= 2.5x riesgo de mortalidad (P=0.06)





No se considero el d dx de VHS en autopsias hasta después de 2004.

Prevención



Dx y tto a las gestantes infectadas → anamnesis a las gestantes y sus parejas sobre la presencia actual o previa de signos o síntomas sugestivos de infección herpética genital.

- Dos actitudes según el tipo de infección:
  - Primoinfección:
    - Aciclovir oral 7-10 días.
    - A partir de la semana 36 hasta el parto terapia supresora con aciclovir oral.
    - Cesárea electiva si primoinfección en el momento del parto o 6 semanas previas al parto.
  - Recidiva:
    - Aciclovir oral 5 días.
    - A partir de la semana 36 hasta el parto terapia supresora con aciclovir oral.
    - Cesárea electiva si lesiones o pródromos durante el parto.

Viruses **2014**, *6*, 371-390; doi:10.3390/v6020371

OPEN ACCESS

viruses

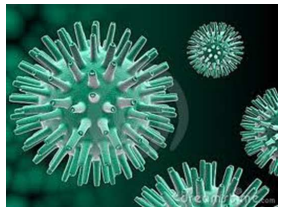
ISSN 1999-4915

www.mdpi.com/journal/viruses

Review

HSV-2 Vaccine: Current Status and Insight into Factors for Developing an Efficient Vaccine

Clínica



INFECCIÓN CONGÉNITA

- Intraútero.
- Más riesgo si infección diseminada antes de la semana 20, si primoinfección o si VHS-2 (90%).
- Aborto, muerte fetal o malformaciones congénitas:
  - Lesiones cutáneas
  - Coriorretinitis, microftalmía y cataratas
  - Calcificaciones intracraneales, encefalomalacia, microcefalia o hidroanencefalia
- La mortalidad perinatal 50%.

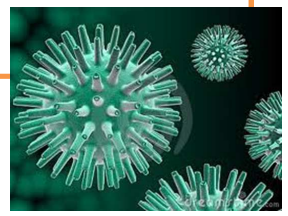
INFECCIÓN NEONATAL

- Perinatal o postnatal.
- VHS-2 70-85% de los casos.
- 3 categorías con valor pronóstico y terapéutico:
  - *Enfermedad cutánea-ocular-oral (45%)*
  - *Enfermedad localizada en SNC o meningoencefalitis (30%)*
  - *Enfermedad diseminada (25%)*

Enfermedad cutánea-óculo-oral

- **2 primeras semanas de vida.**
- Forma menos grave, con mejor px y buena respuesta al tto.
- Si no se trata 50-60% desarrollan una enfermedad diseminada y/o con afectación del SNC.
- Hasta 25% puede asociarse a afectación del SNC.

Lesiones cutáneas: vesículas coalescentes sobre una base eritematosa.
Lesiones orales: úlceras bucales, linguales y en paladar.
Lesiones oculares: conjuntivitis, blefaroconjuntivitis, queratitis, y iridociclitis y NRA.



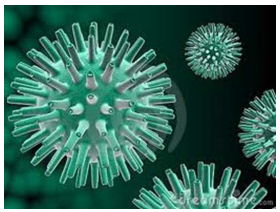
Enfermedad localizada en SNC

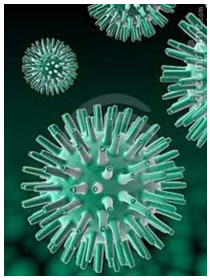
- **2º-3º semana de vida.**
- Diseminación retrógrada (nasofaringe y N. olfatorios → cerebro) o hematógena (si enf. diseminada).
- +/- afect. cutánea-ocular-oral (50-60%) y +/- enf. diseminada (20-25%).

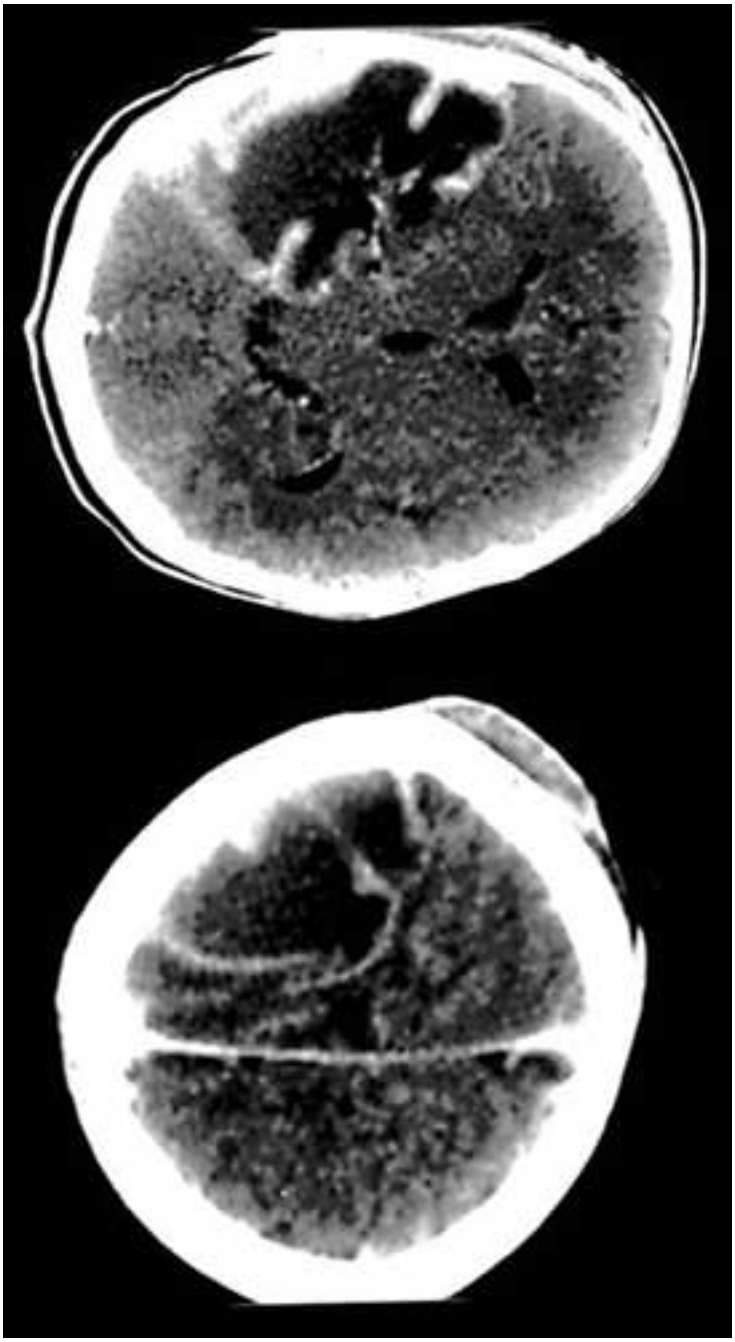
Crisis comiciales, letargia o irritabilidad, rechazo de la alimentación, apnea, temblor, fontanela abombada, opsoclonus, signos piramidales, pérdida del reflejo de succión, fiebre o hipotermia.

LCR: pleocitosis mononuclear, hiperproteinorraquia con glucosa N/↓.
ECG: alteraciones focales o generalizadas.
Neuroimagen: edema cerebral parenquimatoso, hemorragia o lesiones destructivas a nivel temporal, frontal y/o parietal.

- Mortalidad 2º a las graves lesiones NRL.
- El tto antiviral ↑la supervivencia hasta un 95% (50% sin tto) pero no ↓ el riesgo de secuelas NRL (⅔ casos).
- Mayor mortalidad si VHS-2?



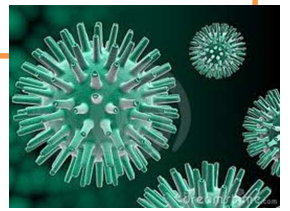


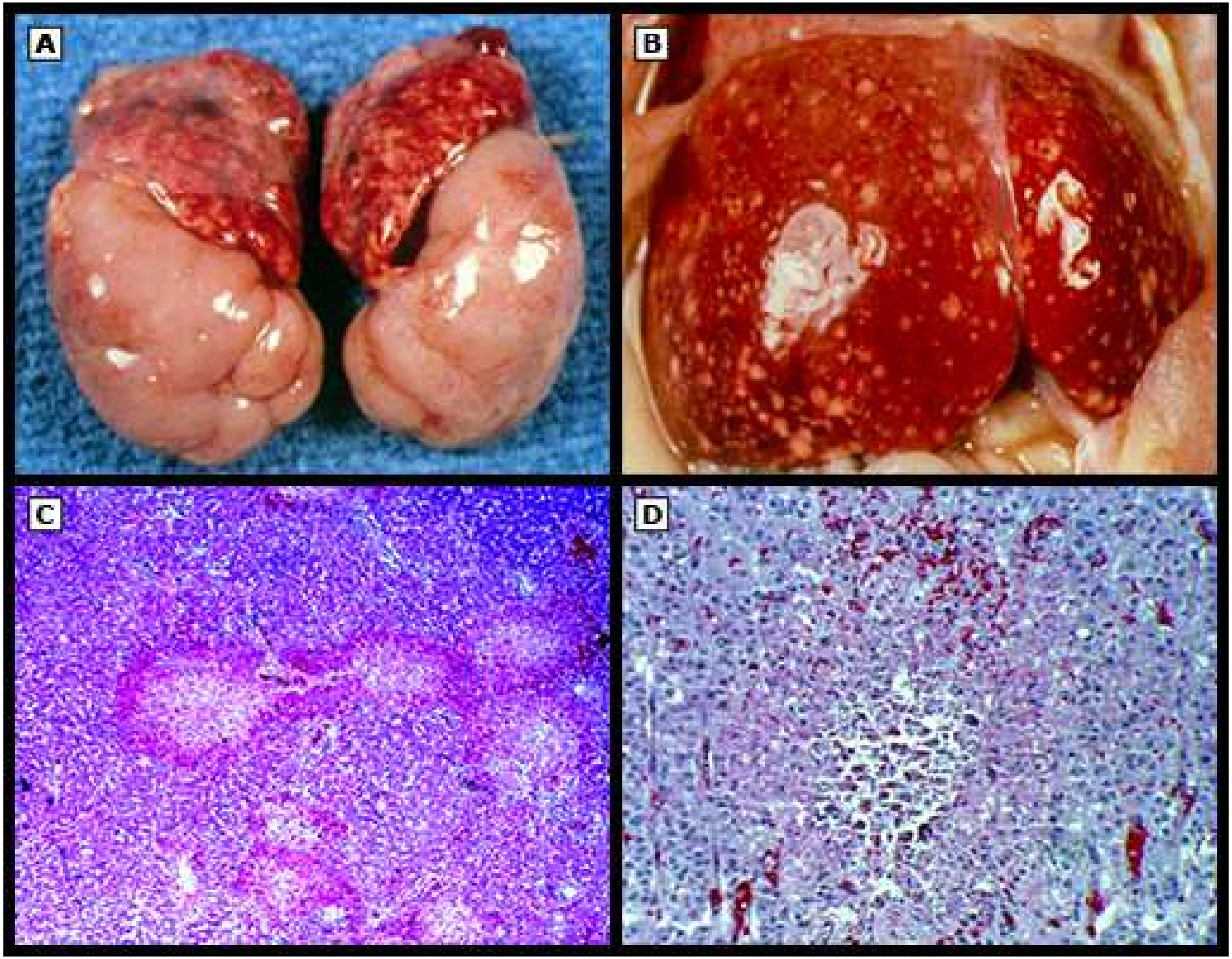


Enfermedad diseminada

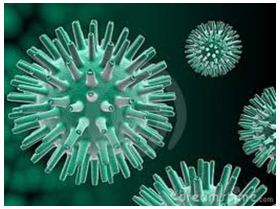
- **2º semana de vida**.
- Afecta a pulmón, hígado, glándulas suprarrenales, mucosa oral, piel (60%), ojos y/o SNC (60-75%).
- La mortalidad > 80% sin tto ↓ a un 28% con tto antiviral.
- Un 20% de los que sobreviven presentan secuelas NRL graves.

Cuadro de sepsis, disregulación térmica, apnea, irritabilidad, letargia, distrés respiratorio, distensión abdominal y ascitis → fallo hepático, CID, neumonitis, enterocolitis necrotizante y meningoencefalitis.



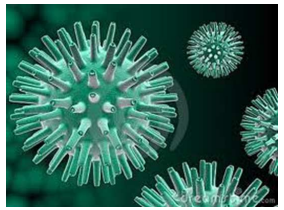

A
B
C
D

Diagnóstico



CLÍNICO	• Cuadros de sepsis con cultivos negativos, lesiones cutáneas sugestivas, afectación hepática, plaquetopenia o afectación NRL.
MICROBIOLÓGICO	• PCR VHS en frotis de lesiones cutáneas o de mucosas, en sangre y en LCR.
ANÁLISIS BIOQUÍMICO DE LCR	• Pleocitosis mononuclear, glucosa normal o ↓ e hiperproteinorraquia.
ELECTROENCEFALOGRAMA	• Patrón paroxístico en cualquier localización cerebral y puede ser focal o multifocal.
PRUEBA DE NEUROIMAGEN	• Normal al inicio del cuadro → edema cerebral, hemorragias o lesiones destructivas (lóbulo temporal, frontal, parietal o el tronco cerebral).

Tratamiento

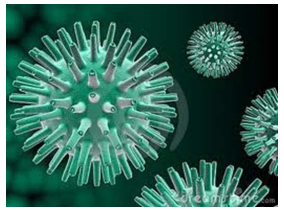


ACICLOVIR iv 60mg/kg/día (3 dosis)

- *Enfermedad cutánea-ocular-oral sin afectación del SNC:* 14 días.
- *Enfermedad diseminada y/o con afectación del SNC:* mín. 21 días → Repetir PL, si sigue patológico continuar tto y controles semanales hasta su normalización.

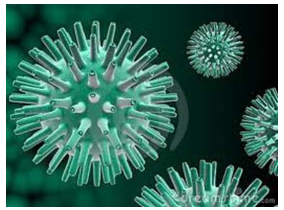
Mejora la supervivencia y el px + previene la progresión a enf. diseminada o la afectación NRL de la enf. cutánea-ocular-oral.

Pronóstico



	Enf. cutáneo-oculo-oral	Enf. SNC	Enf. diseminada
T. mortalidad al año del dx	Baja	4%	29%
FR de mortalidad		Prematuridad, convulsiones y coma al dx	Letargia, hepatitis grave, IHA, coma al dx, CID, prematuridad, neumonitis
Alteración desarrollo NRL	<2% (peor si ≥ 3 recurrencias cutáneas antes de los 6m de vida)	70% (peor si convulsiones previo al tto)	20% (peor si convulsiones previo al tto)

Prevención recaídas



Tto supresivo en <u>todas las formas</u> de herpes NN:

Aciclovir vo a 900mg/m2/día (3 dosis) 6 meses.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Oral Acyclovir Suppression and

Reduce las recidivas cutáneas y mejora el px NRL.

Dwight A. Powell, M.D., Gregory Storch, M.D., Amina Ahmed, M.D., April Palmer, M.D., Pablo J. Sánchez, M.D., Richard F. Jacobs, M.D., John S. Bradley, M.D., Joan L. Robinson, M.D., Mark Shelton, M.D., Penelope H. Dennehy, M.D., Charles Leach, M.D., Mobeen Rathore, M.D., Nazha Abughali, M.D., Peter Wright, M.D., Lisa M. Frenkel, M.D., Rebecca C. Brady, M.D., Russell Van Dyke, M.D., Leonard B. Weiner, M.D., Judith Guzman-Cottrill, D.O., Carol A. McCarthy, M.D., Jill Griffin, R.N., Penelope Jester, R.N., M.P.H., Misty Parker, M.D., Fred D. Lakeman, Ph.D., Huichien Kuo, M.S., Choo Hyung Lee, M.S., and Gretchen A. Cloud, M.S., for the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group

CASG103 y CASG104

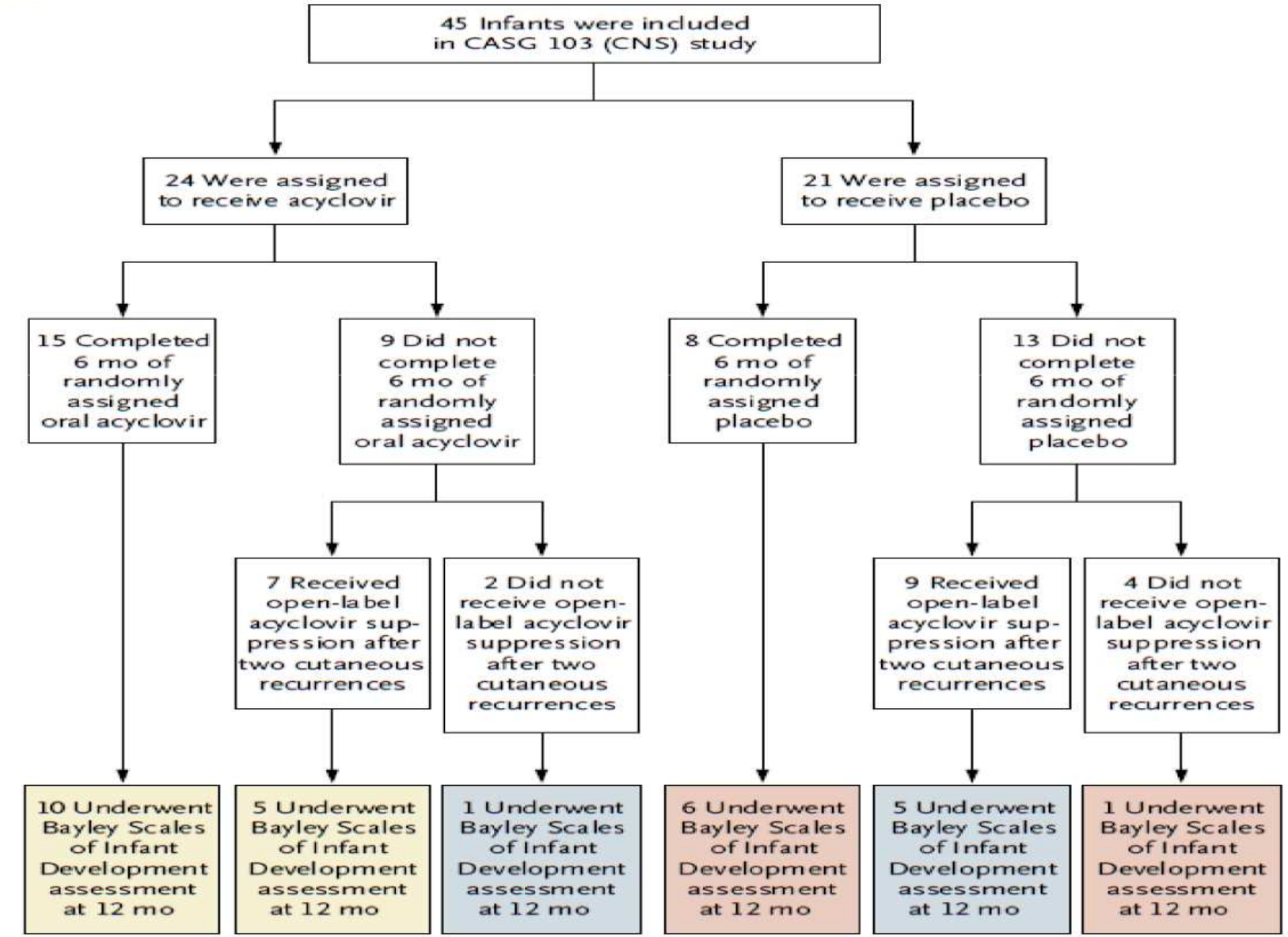
- Objetivos:
  - 1º: neurodesarrollo 12 m (BSID)
  - 2º: recurrències cutáneas y efectos adversos
- RN > 800g con infección neonatal VHS
- 1997-2008
- Afectación SNC (CASG103) y sin afectación (CASG 104)
- Aleatorización 1:1 placebo vs aciclovir 6m

CASG103 y CASG104

Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics, According to Study-Drug Assignment.*

Characteristic	CASG 103 45				CASG 104 29	
	CNS Disease		Disseminated Disease with CNS Involvement		Skin, Eye, and Mouth Disease	
	acyclovir (N=21)	placebo (N=16)	acyclovir (N=3)	placebo (N=5)	acyclovir (N=15)	placebo (N=14)
Gestational age — wk						
Median	37	38	40	39	38	39
Range	25–41	35–40	40–41	38–40	27–40	27–41
HSV type — no./total no. (%)†						
I	2/14 (14)	3/11 (27)	1/2 (50)	1/3 (33)	5/12 (42)	5/11 (45)
II	12/14 (86)	8/11 (73)	1/2 (50)	2/3 (67)	7/12 (58)	6/11 (55)
White-cell count in cerebrospinal fluid at presentation — cells/mm^3						
Median	91.5	109.0	3.0	2.0	4.0	6.0
Range	10–1216	5–58,080	1–18	0–13	0–20	0–33
HSV DNA in cerebrospinal fluid at presentation — no./total no. (%)‡						
Positive	17/21 (81)	12/16 (75)	2/3 (67)	3/5 (60)	0	0
Negative	4/21 (19)	4/16 (25)	1/3 (33)	2/5 (40)	14/14 (100)	13/13 (100)
Evidence of HSV disease on MRI — no./total no. (%)	10/16 (62)	9/14 (64)	1/3 (33)	0	0	0
Abnormal EEG — no./total no. (%)	9/13 (69)	10/14 (71)	1/1 (100)	0	NA	NA

CASG103 y CASG104



CASG103 y CASG104

	Aciclovir	Placebo
Desenvolupament N	69%	33%
Deteriorament lleu	6%	8%
Deteriorament moderat	6%	25%
Deteriorament greu	19%	33%

Los ninos que recibieron aciclovir tuvieron mayores puntuaciones BSID (88,24 vs 68,12; p=0,046)
No diferencias en CASG104
No diferencias según virus
Mejores resultados a más tiempo aciclovir

CASG103 y CASG104

- Objetivos secundarios:
  - Recurrencias cutáneas 65% placebo vs 41% aciclovir. En CASG 103: 3 recidivas SNC (2 placebo y 1 aciclovir).
  - E. adversos: tendència no significativa a neutropènia grupo aciclovir (25 y 20% vs 5 y 7%)

Pediatr Infect Dis J. 1996 Mar;15(3):247-54.

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.

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.

Department of Pediatrics, University of Alabama at Birmingham 35233, USA.

J Perinatol. 2005 Mar;25(3):156-61.

Improved neurodevelopmental outcomes following long-term high-dose oral acyclovir therapy in infants with central nervous system and disseminated herpes simplex disease.

Tiffany KF, Benjamin DK Jr, Palasanthiran P, O'Donnell K, Gutman LT.

Department of Pediatrics, Duke University, Durham, NC, USA.

Manejo del neonato expuesto

SINTOMÁTICO

- Aciclovir ev y estudio completo.

ASINTOMÁTICO + HERPES RECIDIVANTE + SIN LESIONES INTRAPARTO

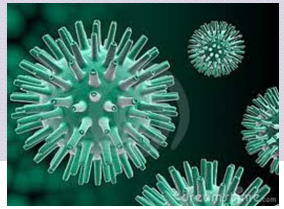
- Riesgo de transmisión bajo.
- Control clínico estricto.

ASINTOMÁTICO + HERPES RECIDIVANTE + CON LESIONES INTRAPARTO

- Riesgo 2%.
- PCR VHS-1/2 frotis de piel, mucosas y sangre >24h.
- Si RNPT, barrera cutánea no íntegra o RPM >4h: estudio completo y aciclovir ev.
- Si estudio alterado aciclovir ev:
  - Si analítica N y PCR LCR negativa: 10 días.
  - Si analítica alterada o PCR LCR + 14-21 días.

ASINTOMÁTICO +NO Hª HERPES + LESIONES INTRAPARTO

- Serología materna.
- Estudio RN completo:
  - Si estudio negativo: aciclovir ev 10 días.
  - Si estudio alterado, aciclovir ev 14-21 días.



Journal of Clinical Virology 52 (2011) 107–112

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Clinical Virology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jcv

Identification and characterization of acyclovir-resistant clinical HSV-1 isolates from children

- De los 68 HSV-1 aislados:

-65 presentaron IC50 <3 ⟶ ACV sensibles

-3 presentaron IC50 >100 ⟶ ACV resistentes

Journal of Clinical Microbiology

Neonatal Herpes Encephalitis Caused by a Virologically Confirmed Acyclovir-Resistant Herpes Simplex Virus 1 Strain

Development of acyclovir-resistant herpes simplex virus early during the treatment of herpes neonatorum.
Levin MJ, Weinberg A, Leary JJ, Sarisky RT. Section of Infectious Diseases Department of Pediatrics University of Colorado School of Medicine Denver, CO, USA.
*J Pediatr.*1994 Jun;124(6):967-71.

Acyclovir-resistant neonatal herpes simplex virus infection of the larynx.
Nyquist AC, Rotbart HA, Cotton M, Robinson C, Weinberg A, Hayward AR, Berens RL, Levin MJ.
Department of Pediatrics, University of Colorado School of Medicine, Denver.
*J Infect Dis.*2000 Apr;181(4):1458-61. Epub 2000 Apr 13.

Characterization of an acyclovir-resistant herpes simplex virus type 2 strain isolated from a premature neonate.
Oram RJ, Marcellino D, Strauss D, Gustafson E, Talarico CL, Root AK, Sharma PL, Thompson K, Fingeroth JD, Crumpacker C, Herold BC.

¿Hay que descartar ID?

Journal of General Virology (2012), **93**, 1717–1724 DOI 10.1099/vir.0.042572-0

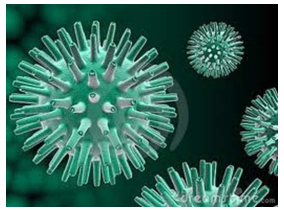
Polymorphisms in Toll-like receptor 3 confer natural resistance to human herpes simplex virus type 2 infection

Alexandra Svensson,[1]† Petra Tunbäck,[2]† Inger Nordström,[1] Leonid Padyukov[3] and Kristina Eriksson[1]

Además de > incidència en coinfección VIH

II Reunión de Actualización en Infecciones Perinatales

25 y 26 Junio 2015

Solicitada Acreditación ao sistema Acreditador da Formación Continuada das Profesiones Sanitarias da Comunidad Autónoma de Galicia

SAGa Avalliadores