

Herpes simplex neonatal recorrente – Relato de caso

Neonatal recurrent Herpes simplex

Roberta Maia de Castro Romanelli¹, Karina Soares Loutfi², José Mariano Cunha Filho²

RESUMO

descrever um recém-nascido (RN) com *Herpes simplex* congênito recidivante, doença de alta morbimortalidade neonatal, principalmente se o sistema nervoso central (SNC) for acometido. A transmissão vertical ocorre principalmente em infecção primária materna. Além do SNC, a manifestação clínica pode ser localizada na pele e mucosas ou com infecção sistêmica (acometimento de múltiplos órgãos). **Descrição:** trata-se de recém-nascido de mãe com herpes genital e portadora do HIV, condições desconhecidas ao parto. Evoluiu com lesões cutâneas e encefalite na primeira manifestação do herpes. Foi tratado com aciclovir endovenoso por 28 dias. Posteriormente, apresentou duas recidivas cutâneas, novamente tratadas. Optou-se por profilaxia com aciclovir oral, que foi mantido até a criança completar um ano. **Conclusão:** a literatura descreve a importância do diagnóstico, prevenção e tratamento precoces do herpes materno, prevenindo ou reduzindo a morbidade para o RN, principalmente do SNC. O uso de aciclovir oral profilático não é bem estabelecido, mas foi eficaz nesse caso.

Palavras-chave: Herpes Simples; Recém-Nascido; Aciclovir.

ABSTRACT

Describe a newborn with recurrent congenital herpes, disease with high mortality and morbidity, mainly when central nervous system is involved (CNS). Vertical transmission occurs mainly in primary maternal infection. Beyond CNS, clinical manifestations can be cutaneous and disseminated infection (multiple organs disease). Description: Newborn whose mother had genital herpes not diagnosed at labor. He presented cutaneous lesions and encephalitis at the first manifestation of herpes. Treatment was performed with endovenous acyclovir during 28 days. Thereupon, he had skin lesions that recurred twice, requiring new treatments. Prophylaxis with oral acyclovir was introduced and prescribed until the children attained one year old. Comments: Literature recognizes the importance of early diagnosis, prevention and treatment of maternal herpes, in order to minimize mortality and morbidity for the newborn, mainly related to CNS involvement. Prophylaxis with oral acyclovir is not well defined, but was successful in this case.

Key words: Herpes Simplex; Infant, Newborn; Acyclovir.

Recebido em: 31/01/2005
Aprovado em: 03/06/2005

Instituição:

Maternidade Odete Valadares – Fundação Hospitalar do
Estado de Minas Gerais (MOV-FHEMIG)
Belo Horizonte – MG, Brasil

Endereço para correspondência:
Roberta Maia de Castro Romanelli
Faculdade de Medicina – UFMG
Av Alfredo Balena 190 – 3o andar (DIP)
Belo Horizonte, MG
Cep: 30130-100
E-mail: rmcromanelli@medicina.ufmg.br

INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus *Herpes simplex* (HSV) no recém-nascido (RN) cursa com quadro clínico de extrema gravidade. Geralmente, a infecção do RN se dá pelo herpes vírus tipo II (HSV II), associado a infecções herpéticas genitais, sendo a prin-

principal forma de contágio a transmissão materno-fetal através do contato do RN com as lesões infectantes no momento do parto.^{1,2} Como a infecção pelo HSV é frequente em gestantes, algumas medidas devem ser adotadas no pré-natal e no periparto, para diagnosticar precocemente a infecção herpética materna e evitar a infecção do RN.²⁻⁴

A prevalência da infecção em mulheres chega a 30%³ e em torno de 2% pode apresentar soroconversão durante a gestação.¹ A maioria delas não apresenta manifestações clínicas da doença. Há relato de excreção viral cervical durante o parto em torno de 0,65% (herpes tipo I) a 2,3% (herpes tipo II) e a taxa de transmissão vertical chega a 50%³. A incidência da doença herpética congênita varia de 1/3.500 a 1/100.000 recém-nascidos/ano³, com mais chances de transmissão no terceiro trimestre de gestação.^{1,4}

Apesar de ocorrer intraútero, em 85% dos casos a infecção é periparto.² A transmissão vertical é 20 vezes mais frequente na infecção primária do que na recorrente. No entanto, 5% dos recém-nascidos de mães imunossuprimidas com infecção recorrente desenvolvem a doença.⁵

A infecção pelo *Herpes simplex* no RN tem altas taxas de mortalidade e apresenta alta morbidade se o sistema nervoso central (SNC) é acometido. A mucosa dos olhos e da boca ou a pele lesada podem ser portas de entrada do vírus. As manifestações clínicas incluem: lesões de pele e de mucosas em 45% dos casos; encefalite, com ou sem acometimento cutâneo, em 35%; infecção sistêmica com acometimento de múltiplos órgãos (SNC, pulmão, fígado, adrenal e cutânea) em 20%.²⁻⁵

As principais sequelas decorrem de acometimento do SNC, principalmente com atraso do desenvolvimento, quadriplegia, microcefalia, cegueira e crises convulsivas.⁵

O presente artigo descreve um caso de *Herpes simplex* neonatal disseminado com comprometimento do SNC e duas recorrências, apesar do tratamento com aciclovir. Ressalta-se a importância do diagnóstico precoce e discute-se a indicação da profilaxia prolongada com antiviral nos casos de recidiva da infecção herpética em neonatos.

DESCRIÇÃO DO CASO

Mãe primigesta, 22 anos, admitida na maternidade em trabalho de parto prematuro, gestação gemelar diamniótica e dicoriônica, bolsa rota de 12 ho-

ras, com líquido amniótico claro. Parto vaginal em 04/01/2003. Fez nove consultas de pré-natal, grupo sanguíneo A, Rh positivo, HBsAg negativo, sorologia para toxoplasmose negativa (ELISA IgM e IgG) em 06/09/2002 e 28/11/2002, VDRL não reator em 28/11/2002, anti-HIV (ELISA e *Western blot*) positivos em 29/11/2002. Relato de infecção urinária não tratada no final da gravidez. Não usou antirretrovirais e a equipe médica teve acesso ao resultado do teste positivo para o HIV apenas 10 dias após o parto. Recebeu profilaxia para *Streptococcus agalactiae* com penicilina cristalina no periparto.

RN pré-termo de 31 semanas, primeiro gemelar. Peso 1.595, estatura 41 cm, perímetro cefálico 27 cm. Apgar 8 e 9. Apresentou dificuldade respiratória nas primeiras horas de vida, sendo diagnosticada doença da membrana hialina e iniciado tratamento para sepse neonatal precoce presumida, com ampicilina e gentamicina.

Permaneceu estável até o quinto dia de vida, quando apresentou piora clínica e laboratorial, sendo trocada antibioticoterapia para cefotaxima e ampicilina por sepse neonatal tardia presumida. Realizou-se exame de liquor cefalorraquidiano (LCR), sem alterações.

No 10º dia de vida, apresentou leucocitose e desvio para a esquerda e nova instabilidade clínica, sendo trocada ampicilina por vancomicina. Nesse dia, verificaram-se lesões vesiculares cutâneas no segundo gemelar, que evoluiu para óbito em 24 horas. Apresentou também crises convulsivas, tratadas com fenobarbital e clobazam, com boa resposta. No 11º dia de vida surgiram lesões semelhantes no primeiro gemelar com suspeita de infecção por HSV e iniciado tratamento com aciclovir endovenoso (1.500 mg/m²/dia de oito em oito horas), mantido por 28 dias.

Em 16/01/2003 foi realizado novo exame de LCR, que demonstrou alterações e foi dado o diagnóstico presuntivo de encefalite herpética neonatal. Durante o tratamento com aciclovir, permaneceu grave. Apresentou alterações ao exame neurológico: clônus à movimentação espontânea, hipertonia de membros e crescimento do perímetro cefálico abaixo do esperado. Ultrassonografias transfontanelares realizadas semanalmente revelaram lesões parenquimatosas cerebrais em evolução, predominando em regiões temporais com ventriculomegalia ex-vácuo.

Ao fim do tratamento com aciclovir, o novo exame de LCR mostrou melhora da pleocitose, porém com proteinorraquia muito elevada (acima de 1 grama) e PCR-HSV II negativo (Tabela 1).

Tabela 1 - Propedêutica realizada em caso de *Herpes simplex* neonatal

Método	Material	Resultado
Pesquisa de anti-corpo monoclonal	Vesícula	Positivo para HSV II
Cultura viral	Vesícula	Positivo para HSV II
Reação em cadeia da polimerase (PCR) para herpes vírus	Vesícula	Positivo para HSV II
Reação em cadeia da polimerase (PCR) para herpes vírus	Vesícula	Negativo
Reação em cadeia da polimerase (PCR) para HIV – carga viral	Sangue	Indetectável (em três amostras: 14/01/03, 18/03/03 e 27/06/03)
Tipagem de linfócitos	Sangue	(14/01/03): CD4: 1041 (47%) CD8: 352 (16%) - VR 800- 1200 (18- 25%) Relação CD4/CD8: 2.96 (27/06/03): CD4: 1636 (42.1%) CD8: 785 (21.2%) Relação CD4/CD8: 2.08
Ultrassonografia transfontanelar (USTF)	Imagem	14/01/2003: sem alterações Exames sequenciais: lesões parenquimatosas cerebrais em evolução, predominando em regiões temporais com ventriculomegalia ex-vácuo.
LCR		16/01/2003: pleocitose discreta com predomínio de células mononucleares, proteinorraquia aumentada hemorrágica e glicorraquia normal. 07/02/2003: melhora da pleocitose, mas persistência de proteinorraquia importante (>1 g/dL)

No quarto dia após suspensão do primeiro ciclo do antiviral, o RN apresentou recidiva das lesões vesiculares cutâneas e piora clínica. Foi reiniciado tratamento com aciclovir endovenoso, o qual foi mantido por 21 dias. Pesquisa de anticorpo monoclonal negativa para HSV II no sangue e no líquor, na ocasião da suspensão da medicação.

A tomografia computadorizada de encéfalo realizada ao final do tratamento da primeira recidiva mostrou lesões atróficas em regiões temporais, comprometendo também região periventricular e regiões frontais, de forma assimétrica, com predomínio à esquerda (Figura 1).

Após 72 horas de suspensão do segundo ciclo de aciclovir, apresentou segunda recidiva das vesículas cutâneas, sendo reiniciada a medicação endovenosa e mantida por 14 dias. Após reavaliação na literatura, optou-se por iniciar profilaxia com aciclovir oral (10 mg/kg/dose de 12/12 horas). Essa medicação foi man-

tida até um ano de vida da criança, período no qual não se verificou qualquer recidiva. Após a suspensão do antiviral, a criança apresentou duas novas recidivas cutâneas do herpes, tratadas cada uma com um ciclo de aciclovir oral por sete dias.

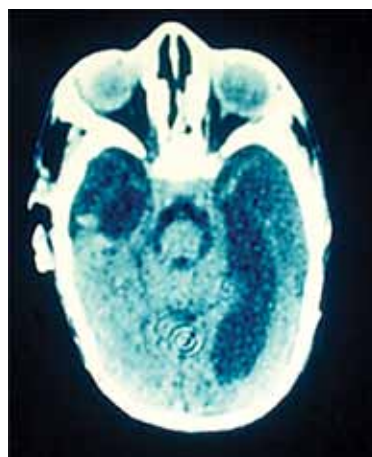


Figura 1 - Tomografia computadorizada realizada em caso de *Herpes simplex* neonatal.

É importante citar que durante o período neonatal o paciente evoluiu com outras intercorrências infecciosas diagnosticadas como sepse tardia suspeita, sobrepondo-se ao quadro de instabilidade da infecção herpética no recém-nascido, e necessitou de ventilação mecânica prolongada, evoluindo para doença pulmonar crônica.

DISCUSSÃO

Poucos relatos definem a condução dos recém-nascidos com manifestações recidivantes do HSV. Dados de pior prognóstico são: o HSV II, a ocorrência de recidivas e o acometimento do SNC.^{5,6} No caso descrito todos esses dados foram presentes.

Apesar das lesões cutâneas aparecerem apenas em torno de dois terços dos casos, elas alertam para o diagnóstico.⁶ No presente caso, o surgimento das lesões, concomitante ao óbito do segundo gemelar, foi importante para a suspeita de infecção congênita. O período de incubação coincidiu com o descrito na literatura (sete a 14 dias)², sendo mais precoce quando o SNC é acometido. Além disso, é importante ressaltar a possibilidade de recidivas nos seis primeiros meses de vida e de infecção subclínica, que pode levar a manifestações tardias da doença.⁶

No caso descrito, não havia história materna de quadro prévio de herpes genital recorrente ou relato de lesões genitais pela equipe médica no momento do parto. Somente após a anamnese direcionada para lesões genitais a mãe referiu aparecimento delas antes do parto. Isso retardou o diagnóstico precoce da infecção herpética, suspeita apenas quando houve surgimento das vesículas nos recém-nascidos. A intervenção com tratamento precoce é fundamental para melhor prognóstico dos RNs acometidos.⁶

A mãe omitiu a informação de que era portadora do HIV, assim como não permitiu a realização do teste rápido para que fossem adotadas medidas preventivas quanto à transmissão vertical. Porém, no exame inicial, o número de linfócitos T CD4 abaixo dos valores de referência poderia estar relacionado a quadro infeccioso agudo grave, como o herpes neonatal. Ressalta-se que a transmissão vertical do HIV é favorecida diante de outras doenças sexualmente transmissíveis (DST), o que não foi verificado nesse caso. O RN exibiu três exames de carga viral (PCR-RNA) para o HIV abaixo do limite de detecção realizado com 11 dias, dois meses e seis meses de vida, afastando-se o diagnóstico de infecção pelo HIV.

Na tentativa de reduzir as complicações de infecção pelo herpes, existem algumas recomendações na condução das gestantes e do RN exposto^{2,4}:

a) Para a gestante:

- Investigar história pregressa de *Herpes simplex* das gestantes e de seu parceiro;
- checar sinais e sintomas de doença em atividade;
- o tratamento com aciclovir pode ser considerado para a gestante com infecção primária ou com risco de recorrência, após 36 semanas de gestação.

b) No parto:

- Investigar e examinar a gestante para sinais e sintomas de herpes;
- indicar cesárea frente à doença ativa.

c) Para o RN:

- Aleitamento materno é permitido se não houver lesões na mama;
- observar o aparecimento de lesões ou de manifestações de sepse que não respondem à ATB de rotina e realizar cultura e PCR para o vírus herpes;
- se exames forem positivos ou a doença pelo herpes for provável, iniciar terapia com aciclovir endovenoso;
- monitorar neutrófilos de RN em tratamento;

- em caso de doença disseminada, realizar testes de função hepática, exame de liquor (com PCR-RNA) e radiografia de tórax para avaliar acometimento de órgãos-alvo;
- recomendam-se precauções de contato enquanto houver vesículas.

Para o diagnóstico do caso descrito, além de cultura direta de material da lesão e anticorpos monoclonais, utilizou-se o PCR-DNA para o herpes II, que teve boa sensibilidade e especificidade e auxiliou na confirmação diagnóstica.² O caso descrito foi definido como de acometimento sistêmico do RN pela repercussão clínica grave, com difícil diagnóstico diferencial com sepse, além do acometimento do SNC e recorrências cutâneas. Apesar disso, não houve positividade do PCR-DNA no sangue. Esse exame também foi realizado no liquor em final de tratamento e resultou negativo, sendo um parâmetro para suspensão do tratamento^{2,6}. No entanto, mesmo o acometimento de SNC com exame de liquor rotina alterado pode apresentar PCR-DNA negativo para o vírus.

Há questionamentos sobre a dose a ser empregada e observam-se na literatura doses de 30 a 60 mg/Kg/dia.⁷ O melhor prognóstico neurológico parece estar relacionado a doses mais elevadas, sendo 60 mg/kg/dia a atualmente recomendada.^{2,4,5,7}

Em um dos casos citados pela literatura, o RN acometido não teve melhora clínica após nove dias de uso da dose tradicional de 30 mg/kg/dia, sendo necessário aumentá-la para 60 mg/kg/dia.⁸ Posteriormente, foi mantido aciclovir oral por mais dois meses na dose de 100 mg/kg/dia. Le Gall *et al.* descreveram um caso utilizando a via oral após tratamento venoso por períodos de até 10 meses.⁹

Como profilaxia de recorrência, Bergstrom e Trollfors¹⁰ descreveram a experiência em um caso semelhante ao descrito nesse relato. O paciente apresentou erupção vesicular em membros, acometimento do SNC (demonstrado pelo exame de LCR e eletroencefalograma), além de quatro episódios de recorrências das lesões cutâneas após suspensão de cada ciclo de aciclovir venoso (sendo uma com acometimento do SNC). Optou-se pela profilaxia com aciclovir oral (10 mg/kg duas vezes ao dia) por vários meses. Nesse relato de caso também foi utilizada a mesma dose, mantida por um ano.

Como é um herpes vírus, o tratamento prolongado pode ser necessário para controlar a replicação viral. A utilização do aciclovir como profilaxia visan-

do à supressão da carga viral em longo prazo ainda não é consenso, mas sabe-se que as recidivas podem levar ao acometimento do SNC e evitá-las é importante para melhorar o prognóstico dos pacientes.

O uso do aciclovir profilático no caso descrito foi eficaz durante o seu uso, sem recidivas diagnosticadas. Porém, deve-se avaliar o custo-benefício do uso de um antiviral de longo prazo. Ressalta-se que a atuação preventiva do *Herpes simplex* congênito deve ser priorizada, com o diagnóstico e condução adequada das gestantes. Além disso, o diagnóstico precoce dos recém-nascidos permite que o tratamento seja mais eficaz, reduzindo-se as complicações clínicas, principalmente neurológicas.

AGRADECIMENTOS

A toda a equipe de Neonatologia da Maternidade Odete Valadares, que contribuiu na assistência e seguimento desse recém-nascido, especialmente às pediatras Ana Carmem Silva Reis, Ana Maria de Jesus Cardoso, Ângela Soares Campos, Leni Márcia Anchieta e Nossiene Brito de Barros. À infectologista pediátrica Andrea Luchesi de Carvalho, pela disponibilidade para discussão e colaboração na revisão bibliográfica.

REFERÊNCIAS

1. Brown ZA, Selke S, Zeh J, Kopelman J, Maslow A, Ashley RL *et al*. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med*. 1997; 337:509-15.
2. Kimberlin D. Herpes simplex virus, meningitis and encephalitis in neonates. *Herpes*. 2004; 11(Suppl 2):65A-76A.
3. AOG Committee on Practice Bulletins. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Management of herpes in pregnancy. *Int J Gyn Obst*. 2000; 68:165-74.
4. Brown Z. Preventing herpes simplex virus transmission to the neonate. *Herpes*. 2004; 11(Suppl 3):175A-186A.
5. Gutierrez K, Arvin AM. Long term antiviral supresion after treatment for neonatal herpes infection. *Ped Infec Dis J*. 2003; 22(4):371-2.
6. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Frenkel LM, Gruber WC *et al*. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics*. 2001; 108(2):223-9.
7. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Corey L, Gruber WC *et al*. Safety and Efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics*. 2001; 108(2):230-8.
8. Bigotte J, Mselati JC, Routon MC, Noui Mehidi F, Lebon P, Ponsot G. Encéphalite Herpétique du nouveau-né. *Arch Fr Pediatr*. 1993; 50:209-14.
9. Pilorget H, Estoup C, Marriete JB, Fourmaintraux A. Hépatite herpétique néonatal d evolution favorable sous aciclovir. *Arch Pediatr*. 1994; 1:822-5.
10. Bergström T, Trollfors B. Recurrent herpes simplex virus type 2 encephalitis in a preterm infant. *Paediatr Scand*. 1991; 80:878-81.