

## Nota clínica

# Varicela perinatal. Un riesgo potencial

M.C. DE HOYOS\*, J.M. PASCUAL\*, M.P. ARAGÓN\*, R. ORTIZ LEJARAZU\*\*

\*Sección de Neonatología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Valladolid. \*\*Servicio de Microbiología. Hospital universitario Valladolid.

### RESÚMEN

Realizamos una revisión actualizada sobre varicela perinatal, a propósito de la presentación de un neonato que inicia exantema variceloso al 17º día vida. El antecedente de varicela materna en su adolescencia y las serologías positivas coincidiendo con el exantema del bebé, en ausencia de expresividad clínica, sugieren reinfección o reactivación materna por virus varicela-zoster. Corroboramos pues, en contra de la creencia sobre la garantía protectora de los anticuerpos maternos transplacentarios, la vulnerabilidad a esta virus en recién nacidos de madres inmunes. Abogamos por la utilización precoz de inmunoglobulina específica y aciclovir, dada la potencial gravedad de la varicela perinatal.

**Palabras Clave:** Varicela perinatal; varicela neonatal; virus varicela-zoster; aciclovir.

### VARICELA PERINATAL. UN RIESGO POTENCIAL

#### ABSTRACT

We make a revision about perinatal varicella, opportunely the presentation a newborn with varicella al 17º day life. The antecedent of motherly varicella in your adolescence, the absence of clinical during the gestation and the positive serologies during the outbreak of the disease in the newborn, suggest motherly reinfection or reactivation by varicella-zoster virus. It corroborate, in opposition the belief about the protection of the motherly transplacental antibodies, the vulnerability to this virus in newborn of immune mothers. We plead for the early use of varicella-zoster immu-

noglobulina and aciclovir, due to the gravity potential of perinatal varicella.

**Key Words:** Perinatal varicella; newborn varicella; varicella-zoster virus; aciclovir.

### INTRODUCCIÓN

El término "Varicela perinatal" engloba tanto la infección transmitida verticalmente vía transplacentaria, como la adquirida postnatalmente vía horizontal a través del tracto respiratorio. La aparición de enfermedad clínica suele acontecer, en términos generales, en los primeros diez días de vida para la primera y entre el décimo y vigésimo octavo día vida para la segunda. Aquella infección viral que acontece en los últimos días previos al parto o los primeros postparto puede presentar una evolución potencialmente maligna con elevada morbi-mortalidad. También algunos autores<sup>(1-9)</sup> han llamado la atención sobre la potencial gravedad de la varicela perinatal adquirida vía horizontal, la cual puede ser tan severa como para ser equiparada con los grupos de riesgo, y consecuentemente se aconseja su tratamiento con la asociación inmunoglobulina específica y aciclovir. Estudios recientes apuntan que la administración precoz de aciclovir acorta la evolución, permite una menor incidencia de complicaciones y parece una droga segura y bien tolerada, incluso en neonatos<sup>(9)</sup>. Presentamos un caso de varicela perinatal que debuta a los 17 días vida, transmitida probablemente vía vertical en los últimos días previos al parto tras reinfección varicelosa materna y con evolución muy benigna tras instauración de tratamiento combinado con aciclovir e inmunoglobulina específica.

Correspondencia: M<sup>a</sup> Cristina de Hoyos López. c/ Estadio N<sup>o</sup> 9-6<sup>a</sup> B. 47006 Valladolid.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Paciente mujer de 17 días de vida, que acude al Servicio de Urgencias por presentar irritabilidad, vómitos alimenticios y exantema pápulo-vesiculoso. A los 14 días de edad ya consultó por comenzar con vómitos e irritabilidad, realizándose otoscopia y ecografía pilórica que fueron normales. En los antecedentes familiares se constata la convivencia de la madre durante los días previos al parto y en el puerperio, con un sobrino de 5 meses de edad que inició exantema variceloso tres días antes que nuestra paciente. La madre aseguraba haber sido diagnosticada de varicela en su adolescencia y no presentó ningún exantema gestacional ni postparto. Antecedentes personales: primogénita, embarazo controlado y normal. Parto a término, eutócico. Peso al nacimiento: 2.950 grs. Lactancia artificial. Período neonatal normal salvo ganancia ponderal de 170 grs. en 17 días de vida.

Exploración física al ingreso: Afebril. Aceptable estado general y vitalidad. Irritabilidad. No malformaciones ni dismorfias. Exantema polimorfo generalizado máculo-pápulo-vesiculoso, de distribución centrípeta, con afectación de cuero cabelludo y en diferentes estadios evolutivos. Secreción conjuntival. Orofaringe eritematosa. Resto de exploración por órganos y aparatos dentro de la normalidad.

### Exploraciones complementarias:

1)- Hemograma: Serie roja y plaquetaria normales. Serie blanca: leucocitos:  $7.16 \times 10^3$  ul (60,4% linfocitos, 25,9% neutrófilos, 8,1% monocitos, 3,1% eosinófilos, 1% basófilos)

2)- Bioquímica sanguínea (ionograma, glucemia, urea, creatinina, proteínas totales y metabolismo hepático): normal.

3)- Reactantes de fase aguda (VSG 1ª h: 16 mm, Proteína C reactiva: 0,02 mg/l): normales.

4)- Radiología de tórax: sin hallazgos radiológicos significativos.

5)- Bacteriología: urocultivo, coprocultivo, hemocultivo y cultivo exudado vesicular: negativos. Se aísla *E. coli* en exudado conjuntival.

6)- Determinaciones virológicas (tabla I).

La evolución de la paciente fue favorable, instaurando tratamiento con aciclovir oral (80 mgr/Kg/día en 4 dosis) 5 días e inmunoglobulina específica varicella-zoster endo-

TABLA I. DETERMINACIONES VIROLÓGICAS DE PACIENTES Y MADRE.

<b>Pacientes</b>	
Herpes simple:	IgG (+), IgM (-)
Rubeola:	IgG (+), IgM (-)
Sarampión:	IgG (+), IgM (-)
Hepatitis:	IgG VHA (-), Ag HBs (-), Ac HBc (-), Ac VHC (-)
Epstein-Barr:	IgG anti-VCA (+), IgM anti-VCA (-), FR y Ac heterófilos (-)
<b>Varicela-zoster:</b>	
(al ingreso):	IgG (+), IgM (+)
(a los 2 meses):	IgG (+), IgM (-)
<b>Madre</b>	
<b>Varicela-zoster:</b>	
(al ingreso):	IgG (+), IgM (+) débil (< 2 Unidades "cut off")
(a los 2 meses):	IgG (+), IgM (-)

VCA: Antígeno cápside viral. FR: Factor reumatoide.

venosa. Moderada hipertermia inicial. Tolerancia oral completa desde el segundo día del ingreso. Lesiones dérmicas en resolución al alta, mayoritariamente costrosas. Conjuntivitis evolutiva con antibioterapia tópica. Tras el alta, persistieron vómitos recidivantes y escasa ganancia ponderal hasta el cuarto mes de vida. Resolución espontánea y asintomática en la actualidad.

## DISCUSIÓN

La inmunidad adquirida frente al virus varicela-zoster (VVZ) en la población general es alta; alrededor del 70% de la población mayor de 20 años refiere haber padecido la enfermedad, y en el resto se constata presencia de IgG específica anti-VVZ en aproximadamente el 75%<sup>(10)</sup>. La incidencia de varicela durante la gestación es inferior a 5 de cada 10.000 embarazos<sup>(11,12)</sup>. La infección fetal y desarrollo secundario de varicela intrauterina se estima en torno al 25%, aunque sólo la mitad muestran expresividad clínica<sup>(13)</sup>.

Respecto a la transmisión vertical de la varicela:

1)- Si el exantema materno precede al parto en un período superior a 5-8 días, se producirán IgG específicas que

atravesan la placenta y el recién nacido estará parcialmente protegido contra la enfermedad, la cual si se expresa clínicamente lo hará en la primera semana de vida y la evolución será benigna con alta probabilidad<sup>(11)</sup>.

2)- Si la infección materna ocurre los 4-5 días previos al parto o los 2 primeros postparto, se transmitirá al feto la viremia sin producirse las IgG maternas protectoras. El neonato manifestará la enfermedad entre 5-15 días tras el nacimiento. La erupción será generalizada con posible evolución úlcero-necrotizante o hemorrágica y complicaciones viscerales y pulmonares. La mortalidad puede alcanzar el 20-30%<sup>(11)</sup>.

3)-El período de incubación de la varicela transmitida vía vertical es más corto (entre 9 y 15 días), pues se produce directamente la viremia fetal desde el torrente sanguíneo materno por paso masivo transplacentario, obviando la replicación vírica local previa (nasofaringe) en la transmisión horizontal. En series amplias de varicela congénita, se han encontrado períodos de incubación de hasta 16 días e incluso menores de 6 días<sup>(14,15)</sup>. Inmunológicamente, al ser las IgG anti V-Z capaces de paso transplacentario, los hijos de madres inmunes nacerán protegidos, al menos parcialmente, contra la enfermedad<sup>(10)</sup>. La persistencia de anticuerpos maternos se comprueba hasta en el 50% de ellos a la edad de 5 meses. Sin embargo, se han documentado casos de varicela perinatal en hijos de madres seropositivas y en hijos de madres con historia consistente de varicela anterior (evidencia de cicatrices), con exposición perinatal clara (hermanos afectos); comprobándose ausencia de enfermedad clínica en la madre y presencia de anticuerpos maternos neutralizantes anti-VVZ<sup>(10)</sup>. El principal determinante de infectividad e inmunidad es la envoltura de glicoproteínas viral, y la respuesta de anticuerpos frente a esas glicoproteínas desarrollados tras la enfermedad primaria puede ser reestimulada tras la exposición<sup>(16,17)</sup>. Algunos autores han comprobado en embarazadas que desarrollaron varicela durante la gestación que aunque el título de IgG específica anti V-Z no cambia significativamente, sí existe un marcado incremento en la reactividad frente a la glicoproteína viral<sup>(14,17)</sup>. No conocemos si la gestación y su especial tolerancia inmunológica facilita la replicación del virus V-Z. Quizá exista un déficit de inmunidad humoral y/o celular frente a los principales epitopes virus-neutralizantes. Las limitaciones del método ELISA para determinar si la falta

de anticuerpos frente a una glicoproteína viral concreta determinaría una mayor susceptibilidad, limitan el estudio de esta enfermedad<sup>(14)</sup>.

En nuestro caso clínico, suponemos que el sujeto contagiante fue ese sobrino que debutó con varicela 3 días antes que nuestra paciente y que tuvo contactos repetidos con la madre días previos al parto (durante su período de incubación), y con ésta y el neonato tras el alta hospitalaria. El exantema presente a los 17 días de vida del recién nacido, lo sitúa en un período de incubación quizás excesivamente corto para el contagio postnatal (13-14 días) y en el límite alto para la transmisión vertical. La presencia de IgG e IgM positivas anti-VZ del paciente, son pruebas inequívocas de enfermedad. El antecedente materno de varicela en la adolescencia, junto con serología IgG positiva e IgM debilmente positiva coincidiendo con el brote exantemático de su hija, sugiere reinfección o reactivación varicelosa en la madre; y en ausencia de expresividad clínica, pues la madre estuvo siempre asintomática. Sólo la determinación de anticuerpos específicos antiglicoproteína viral ayudaría a confirmar esta hipótesis.

La otra posibilidad de contagio postnatal de madre e hijo en período puerperal parece menos factible por: la baja tasa de IgM materna ya en el debut exantemático de su hija; el inicio casi simultáneo en sobrino y paciente; la escasa ganancia ponderal desde el nacimiento de la niña y su evolución tórpida posterior (vómitos recidivantes y escasa ganancia ponderal hasta el 4º mes vida), y la presencia en la madre de serologías de enfermedades propias de la infancia. No obstante, la evolución de la niña fue bastante benigna para una transmisión vertical en los últimos días anteparto y debutar a los 17 días vida. ¿Hubo quizás protección parcial por las IgG de la madre adquiridas vía transplacentaria previamente al contacto materno con el sujeto contagiante?. ¿El tratamiento precoz con la asociación inmunoglobulina VZ-aciclovir contribuyó también a dicha evolución?. El aciclovir debe administrarse a recién nacidos a término y pretérminos con clínica de varicela a dosis de 80 mg/K/día en 4 dosis vía oral<sup>(1,9)</sup>. Varios estudios concluyen que el tratamiento con aciclovir oral dentro de las primeras 24-48 horas del debut de la enfermedad, disminuye los síntomas generales y el exantema, acorta la evolución<sup>(7-9)</sup> y disminuye la incidencia de complicaciones<sup>(9)</sup>. Es una droga segura y bien tolerada incluso en neonatos. La inmunoglobulina específica está indicada en hijos de madres que desarrollan varicela 5-7 días anteparto

o 2 días postparto; neonatos que presentan la erupción después del 10º día vida; grandes prematuros; madres seronegativas expuestas; y ante la duda siempre debe administrarse también, a dosis de 1 ml/K endovenosa dentro de los 4 primeros días del contagio<sup>(1)</sup>.

Concluyendo; la gestante con historia de varicela anterior o serología positiva anti-VZ presenta una carencia de inmunidad absoluta frente al virus, siendo susceptible de reinfección o reactivación en ausencia de expresividad clínica y de transmisión vertical de la enfermedad. La varicela perinatal debe ser considerada potencialmente severa y tratada con la asociación inmunoglobulina específica anti V-Z y aciclovir, como corresponde a un grupo con riesgo de morbi-mortalidad.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Espino Aguilar R, de la Torre Cecilia MC, Huertas Muñoz MD et al. Varicela neonatal: Indicaciones para el uso de inmunoglobulina específica Varicela Zoster. *An Esp Pediatr* 1989; **31**:201-204.
2. Wurzel JD, Rubin GL, Krilod LR. Varicela-zoster inmunoglobulina after postnatal exposure to varicella: survey of experts. *Pediatr Infect Dis* 1987; **6**:466-468.
3. Rubin L, Leggiadro R, Elie MT et al. Disseminated varicella in a neonate: implications for immunoprophylaxis of neonates postnatally exposed to varicella. *Pediatr Infect Dis*. 1986; **5**:100-102.
4. Miller E, Cradock-Watson JE, Ridehalgh MKS. Outcome in newborn babies given anti varicella-zoster inmunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella-zoster virus. *Lancet*. 1989; **II**:371-374.
5. McKendrick MW. Acyclovir for childhood chickenpox. Cost is unjustified. *BMJ*. 1995; **310**:108-109.
6. Balfour HH Jr. Acyclovir for childhood chickenpox. No reason not to treat. *BMJ*. 1995; **310**:109-100.
7. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S et al. Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. *Pediatrics*. 1993; **92**:219-222.
8. Chiodo F, Manfredi R, Antonelli P et al. Varicella in immunocompetent children in the first two years of life: role of treatment with oral acyclovir. *J Chemother*. 1995; **7**:62-66.
9. Catania S, Ajassa C, Magno MS et al. Acyclovir in the treatment of varicella in immunocompetent children. *Riv Eur Sci Med Farmacol*. 1995; **4**:115-123.
10. Remington & Klein. Infectious of the fetus & Newborn infant. Fourth Edition. 566-591.
11. Lecuru F, Bernard JP, Parrat S, Taurelle R. Varicelle au cours de la grossesse. *Presse Med*. 1995; **24**:1352-1357.
12. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, Bolley Y, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1.379 cases. *Lancet*. 1994; **343**:1548-1551.
13. Pastuszak AL, Levy M, Schick B et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 week of pregnancy. *N Engl J Med*. 1994; **330**:901-905.
14. Martin KA, Junker AK, Thomas EE, Van Allen MI, Friedman JM. Occurrence of chickenpox during pregnancy in women seropositive for varicella-zoster virus. *J Infect Dis*. 1994; **170**:991-995.
15. Gershon AA, Steinberg AP, Gelb L. Clinical reinfection with varicella-zoster virus. *J Infect Dis*. 1984; **149**:137-142.
16. Dubey L, Gabel CA, Gershon A. Western-blot analysis poorly detects antibody to gp III of varicella-zoster virus. *J Infect Dis*. 1989; **159**:358-359.
17. Weigle KA, Grose C. Molecular dissection of the humoral immune response to individual varicella-zoster viral proteins during chickenpox, quiescence, reinfection and reactivation. *J Infect Dis*. 1984; **149**:741-749.