

Diseminovaná HSV1 infekce u novorozence – popis případu

Magdaléna Daumová^{1,2}, Jiřina Herlíková³, Jiří Fremuth⁴, Lumír Šašek⁴, Martin Matas⁵, Šárka Hadravská^{1,2}

¹ Šiklův ústav patologie LF UK a FN Plzeň

² Bioptická laboratoř s.r.o., Plzeň2

³ Ústav mikrobiologie LF UK a FN Plzeň

⁴ Dětská klinika LF UK a FN Plzeň

⁵ Neonatologické oddělení LF UK a FN Plzeň

SOUHRN

Neonatální infekce virem *Herpes simplex* (HSV) jsou vzácná, ale potenciálně smrtelná onemocnění. K přenosu infekce dochází nejčastěji během porodu, vzácněji postnatálně. Nejobávanejší formou je diseminovaná infekce s multiorgánovým postižením, která je zatížena vysokou morbiditou a mortalitou. V tomto kazuistickém sdělení prezentujeme případ neočekávaného úmrtí novorozence, u kterého pitva odhalila diseminovanou infekci virem *Herpes simplex 1* (HSV1).

Klíčová slova: herpes simplex 1 – HSV1 – novorozeneček – diseminovaná infekce – pitva

Disseminated HSV1 infection in a newborn – case report

SUMMARY

Neonatal *Herpes simplex virus* (HSV) infections are rare but potentially fatal diseases. HSV infection is usually acquired when a newborn comes into contact with viable virus during intrapartum transit through infected birth canal. However, some cases are transmitted postnatally. Disseminated HSV infection with multiorgan involvement is the most feared form of the disease and is burdened with high morbidity and mortality. In this case report, we present a case of unexpected death of a neonate in whom the autopsy revealed disseminated *Herpes simplex virus 1* (HSV1) infection.

Keywords: herpes simplex 1 – HSV1 – newborn – disseminated infection – autopsy

Cesk Patol 2024; 60(4): 181–184

Herpetické viry patří celosvětově mezi nejrozšířenější viry. Je známo osm lidských herpetických virů, které se dělí do tří podčeledí. Podčeleď α je reprezentována virem *Herpes simplex 1* (HSV1), *Herpes simplex 2* (HSV2) a virem *Varicella zoster* (VZV). Pro α -herpesviridae je typické rychlé množení, afinita ke kůži, sliznicím a nervové tkáni a jejich perzistence v nervových gangliích. Do podčeledi β patří *cytomegalovirus* (CMV), *lidský herpetický virus 6* (HHV6) a *lidský herpetický virus 7* (HHV7), tyto viry se vyznačují afinitou k lymfatické tkáni, ale i k jiným typům buněk. Do podčeledi γ jsou zařazeny viry *Epsteina a Barrové* a *lidský herpetický virus 8* (HHV8), které mají významný kancerogenní potenciál. Genom herpetických virů je tvořen lineární dvouvláknovou DNA, která je sbalená v bílkovinné kapsidě. Nad ní se nachází amorfní proteinová vrstva (tegument) a zcela vně je lipidový obal, ze kterého vyčnívají glykoproteinové výběžky. Virová DNA obsahuje informaci pro syntézu mnoha bílkovin, které se zapojují do replikace viru, zajišťují interakci s hostitelskou buňkou a imunitním systémem (1).

Herpes simplex (HSV) je první objevený lidský herpesvirus, který existuje ve dvou antigenních typech, označovaných jako *Herpes simplex 1* (HSV1) a *Herpes simplex 2* (HSV2). HSV1 má primárně větší afinitu ke sliznici dutiny ústní (orální herpes), HSV2 postihuje častěji sliznici genitálu (genitální herpes) (2,3). Při primoinfekci se virus pomnoží v místě vstupní brány a následně

napadne senzická nervová zakončení a retrogradně putuje do regionálních nervových ganglií, kde celoživotně perzistuje ve formě latentní infekce. Při reaktivaci dochází k množení viru v nervovém gangliu a migraci virionů do spádových oblastí sliznic a kůže. HSV1 a HSV2 jsou geopolitní lidské viry, kterými je dle údajů světové zdravotnické organizace promořeno více než 60 % dospělé populace (4). Primoinfekce probíhá u většiny osob asymptomaticky, jen u malé části infikovaných se manifestuje. U HSV1 je klasickým projevem primoinfekce herpetická gingivostomatitida v raném dětském věku. V případě HSV2 je projevem primoinfekce (ale i reinfekce) výsev puchýřků s následnými ulceracemi v oblasti genitálu a na perineu. Součástí klinického nálezu může být vaginální či uretrální fluor (2). Přenos infekce se uskutečňuje slinami a sekrety nemocných osob, ale i zdánlivě zdravých nosičů viru. Další možným způsobem je transplacentární přenos z matky na plod, popřípadě ascendentní infekce při porušení plodových obalů. Inkubační doba je obvykle 2–12 dní, u genitální formy 2–7 dní (1,5). Ačkoli jsou neonatální HSV infekce vzácné, jedná se o potenciálně velmi závažné stavy zatížené vysokou morbiditou a mortalitou. Mezi nejzávažnější formy patří herpetická (meningo)encefalitida a diseminovaná HSV infekce s postižením viscerálních orgánů (6).

POPIS PŘÍPADU

Jednalo se o 8denního novorozence narozeného v okresní nemocnici ve 39. týdnu gravidity. Porod byl spontánní, záhlavím, poporodní adaptace byla fyziologická. Matka byla během gravidity léčená pro opakované vaginální výtoky. Bližší informace se nepodařilo zjistit.

✉ Adresa pro korespondenci:

MUDr. Magdaléna Daumová, Ph.D.

Šiklův ústav LF UK a FN Plzeň

Edvarda Beneše 1128/13, 301 00 Plzeň

e-mail: daumovam@fnplzen.cz

Ve věku tří dnů byl chlapec propuštěn do domácí péče. Matka udávala, že od propuštění dítě neprospívalo a odmítalo kojení. Během čtyř dnů u něj došlo k hmotnostnímu úbytku o 130 g. Matce bylo doporučeno pokračovat v pravidelném kojení a byla naplánována kontrola u PLDD za dva dny. Večer před smrtí byl novorozenec dle slov matky zprvu dráždivější, později se jí zdál unavený a chladnější. Ráno byl ještě nakrmen, ale krátce poté se u něj objevilo zvracení s příměsí krve, byl cyanotický a přestával reagovat. Rodiče jej ihned odvezli do okresní nemocnice, kde byl přijímán již s poruchou vědomí, těžkou bradykardií, hypotermií a hypoglykemií. Ihned byla zahájena infuzní terapie a umělá plicní ventilace a byla kontaktována letecká záchranná služba, která transportovala novorozence v kritickém stavu do Fakultní nemocnice Plzeň. Po přijetí na jednotku intenzivní péče bylo pokračováno v umělé plicní ventilaci a intenzivní terapii. Během hospitalizace bylo doplněno RTG vyšetření plic, kardiologické vyšetření a USG vyšetření, bez průkazu jasné příčiny závažného stavu. Laboratorně byl prokázán těžký metabolický rozvrat (metabolická acidóza, elevace troponinu, hraniční parametry zánětu, hypokalcemie a těžká hyperfosfatemie). Ostatní biochemická vyšetření nebylo možné pro nedostatek materiálu či hemolýzu provést. Stav se komplikoval progredující bradykardií a prohlubující se hypotenzí. I přes veškerou péči lékařů došlo po 100 minutách od převzetí do péče ke smrti novorozence. K objasnění příčiny úmrtí byla indikována patologicko-anatomická pitva. Diferenciálně diagnosticky byla zvažována vrozená metabolická vada, eventuálně sepse nejasné etiologie.

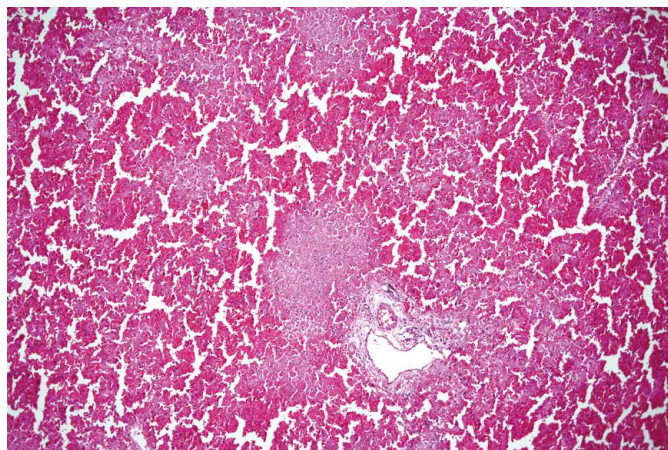
Morfologický nálezn

V morfologickém nálezu dominovaly změny na vnitřních orgánech, zejména játrech a plicích. V játrech byla patrná disperzní světlá tečkovitá ložiska (Obr. 1). Plicce byly hutnější konzistence, tmavě červené barvy, subpleurálně místy rovněž prosvítala drobná světlejší ložiska. Sliznice jícnu byla mírně překrvená, ve střední části byly nalezeny drobné eroze.

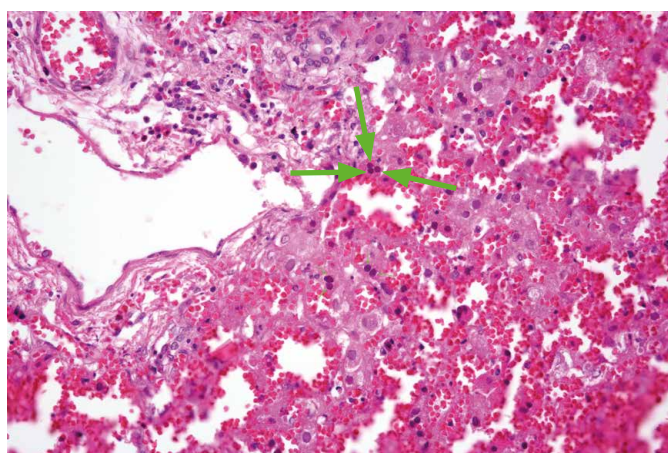
Histologicky byly v játrech prokázány disperzní a místy splývavější prokrvácené nekrózy (Obr. 2). Na periferii nekrotických úseků byly ve vitálních hepatocytech fokálně nalezeny eosinofilní intranukleární inkluze (Obr. 3). Plicní tkáň byla prokrvácená, v některých alveolech byl amorfní eosinofilní materiál. Zánětlivá celulóza byla mírná. V plicní tkáni byly přítomny nekrózy, v okolních pneumocytech byly nalezeny intranukleární inkluze (Obr. 4). V jícnu byla při okraji slizničních erozí patrná balonovitá degenerace dlaždicového epitelu sliznice a ojedinělé intranukleární inkluze obdobného vzhledu jako v játrech a plicích (Obr. 5). Nadledviny byly prokrvácené, s drobnými kortikálními nekrózami. V ostatních orgánech byly nespecifické změny asociované s tkáňovou hypoxií, popřípadě změny reaktivní.



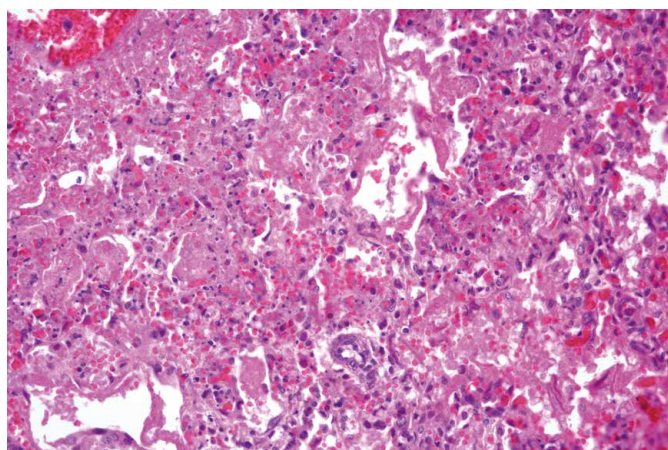
Obr. 1. Makroskopicky patrné disperzní nekrózy v jaterním parenchymu.



Obr. 2. Herpetická hepatitida. Mnohočetné nekrózy v jaterním parenchymu (HE, 100x).



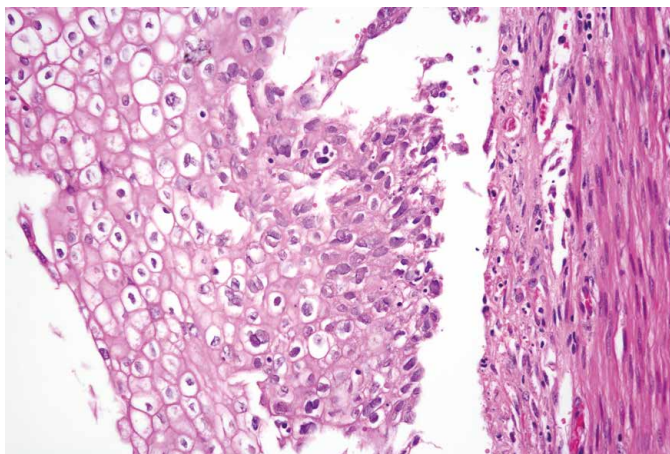
Obr. 3. Intranukleární virové inkluze (šipky) v hepatocytech v okolí nekrotických úseků (HE, 200x).



Obr. 4. Herpetická pneumonie. Nekrózy plicního parenchymu. Na okraji nekrotických úseků jsou v některých pneumocytech patrné intranukleární virové inkluze (HE, 200x).

Mikrobiologické vyšetření

Již na základě makroskopického nálezu při pitvě bylo vysloveno podezření na infekci. Odebrané vzorky z jater a plic byly odeslány k mikrobiologickému vyšetření. Kultivací na tkáňových kulturách a molekulárně genetickým vyšetřením metodou RealTime PCR byla ve tkáních prokázána přítomnost viru *Herpes simplex 1* (HSV1).



Obr. 5. Herpetická esofagitida. Patologické změny dlaždicového epitelu jícnu v blízkosti slizniční eroze (HE, 400x).

Případ byl uzavřen jako diseminovaná HSV1 infekce s dominantním postižením jater a plic.

DISKUZE

HSV infekce v novorozenecké období jsou vzácné, incidence je odhadována na 1 : 3 – 20 000 živě narozených dětí (7). Přesná incidence v České republice však není známa. Předpokládá se, že u dětí do 10 měsíců věku může přítomnost reziduálních mateřských protilátek do jisté míry dítě chránit před zjevnými příznaky HSV infekce. K přenosu viru dochází nejčastěji při vaginálním porodu (přibližně 85 % případů). Infekcí jsou nejvíce ohroženi novorozenci matek s asymptomatickou primoinfekcí herpes genitalis ve třetím trimestru gravidity (zejm. v posledních 6 týdnech před porodem a během porodu). Genitální herpes je ve většině případů způsoben virem HSV2, méně často i HSV1 (8). U donošených novorozenců je riziko přenosu HSV 25 - 60 % při maternální primoinfekci a méně než 2 % při rekurentní infekci (9). Méně častým zdrojem infekce je postnatální přenos viru od rodiče, příbuzných či zdravotnického personálu (přibližně 10 % případů), nejčastěji při primární aktivní orolabiální infekci HSV1, možný je i přenos kojením (3). Intrauterinní přenos infekce na plod je velmi vzácný (přibližně 5 % případů), odhadovaná incidence je 1 : 100 - 300 000 gravidit (10). Může jít jak o přenos transplacentární, tak i ascendentní, zejména při porušení plodových obalů. Infekce plodu in utero může vést k potratu nebo předčasnému porodu, může být i příčinou závažných malformací. Nejčastějšími příznaky kongenitální infekce je nízká porodní hmotnost, vezikulární vyrážka, mikrocefalie, intrakraniální kalcifikace, chorioretinitida, mikroftalmie, katarakta a retinodysplazie. Výjimkou není ani diseminovaná infekce (11-13).

Podle klinického obrazu je novorozenecká HSV infekce získaná intra partum, resp. post partum rozdělena do tří kategorií: lokalizovaná mukokutánní infekce (SEM – skin, eye, mouth), izolovaná infekce CNS a diseminovaná infekce (14).

Lokalizovaná infekce kůže, očí a úst (SEM) představuje nejčastější formu neonatální HSV infekce (přibližně 45 %). Kožní léze ve formě vezikul s erytematózním lemem jsou lokalizovány zejména na kůži hlavy, event. na hýždích u plodů porozených koncem pánevním. Mohou se však objevit kdekoli na těle. U části novorozenců může být postižena jen sliznice dutiny ústní či spojivky. Onemocnění se manifestuje přibližně 9. - 12. den života, neléčené může progredovat do diseminované viscerální formy či postižení CNS (15).

Infekce CNS se projevuje mezi 7. až 30. dnem po porodu. Tato forma představuje přibližně 30 % případů. V klinickém obraze dominují křeče (spíše lokalizované), zvýšená iritabilita a progredující porucha vědomí. Kožní léze nemusí být u této formy přítomny. Vývoj nemoci je velmi rychlý, trvá 1 až 5 dní. I při okamžitém zahájení terapie je prognóza přežití značně nejistá, u většiny postižených se rozvine závažný psychomotorický deficit. V nekropsiích lze mikroskopicky pozorovat převážně mononukleární zánětlivou infiltraci v mozkových plenách, proliferaci mikroglie a lymfocytární infiltrát v mozkové tkáni. V typických případech se v temporálních či parietálních lalocích objevují prokrvácené nekrózy. V okolí zánětlivých ložisek a nekrosů lze v některých neuronech a buňkách glie pozorovat eosinofilní intranukleární virové inkluze. Poškození mozkové tkáně může být velmi rozsáhlé a u přežitých může vést k rozvoji multicystické encefalopatie (16).

Diseminovaná forma je nejtěžší formou onemocnění vyvolaného HSV, reprezentuje přibližně 25 % případů novorozeneckých herpetických infekcí. Manifestuje se mezi 1. až 14. dnem po narození. Stejně jako v předchozím případě nemusí být kožní eflorescence přítomny. Celkové klinické příznaky jsou obdobné jako u bakteriální sepsy. Diseminovaná infekce HSV se projevuje horečkou, termolabilitou, dechovou tísní, letargií a poruchou vědomí, častou komplikací je diseminovaná intravaskulární koagulopatie. Postiženy mohou být různé viscerální orgány, zejména játra, plíce a nadledviny (17,18).

Makroskopický nálezn u herpetické pneumonie bývá spíše nespecifický, pouze v některých případech jsou v plicním parenchymu disperzní světlá ložiska odpovídající nekrosám. Mikroskopicky lze pozorovat obraz nekrotizující bronchitidy/bronchiolitidy, stejně jako difúzní alveolární poškození. Zánětlivá celulóza je obvykle mírná. V některých pneumocytech mohou být patrné intranukleární virové inkluze (19,20).

Herpetická hepatitida má ve vyvinutých případech poměrně charakteristický makroskopický obraz. Játra jsou prostoupena světlými (někdy nažloutlými) ložisky o maximálním rozměru několika milimetrů, která někdy splývají v rozsáhlejší plochy. Tato ložiska odpovídají nekrosám, na jejichž periferii bývají hepatocyty s intranukleárními virovými inkluzemi, popř. hepatocyty vícejaderné (21,22). Nálezn typických inkluzí odlišuje HSV hepatitidu od jiných virových hepatitid, pro něž je rovněž typická přítomnost nekrosů jaterního parenchymu. Jedná se např. o hepatitidy způsobené echoviry, adenoviry či virem Cocksackie B (23-25).

V nadledvinách může být pozorován obraz akutní adrenalitidy s nekrosami.

V diagnostice novorozenecké HSV infekce se klade důraz na přímou detekci virové DNA. Standardní vyšetření se provádí metodou PCR ze stěru z herpetických vezikul, ze sliznice dutiny ústní, z nazofaryngu, ze spojivky či rekta, lze jej provést z krve, z moči, popř. z mozkomíšního moku. Obdobný postup lze využít i v nekropsické diagnostice, kdy je zpravidla k vyšetření zasílána nativní tkáň nebo je přímý průkaz viru proveden z fixovaného materiálu zalitého v parafínu (FFPE). Přítomnost viru ve tkáni lze potvrdit imunohistochemicky, disponuje-li pracoviště příslušnou protilátkou. Serologický průkaz protilátek proti HSV1, resp. HSV2 u matky může podpořit diagnostickou rozvahu ve prospěch herpetické infekce. Je však třeba zdůraznit, že typově specifické protilátky se objevují až s delším časovým odstupem od výsevu primární léze, jejich hladina kolísá a někdy k jejich tvorbě vůbec nedojde. Klinický i morfologický obraz může být nespecifický, anamnéza mateřské infekce je pozitivní v méně než polovině případů (6).

Vzhledem k tomu, že k přenosu HSV může dojít po celou dobu gravidity i po porodu, je vhodné cíleně pátrat po anamnéze HSV u matky i u jejího partnera. Při iniciálním výsevu genitálního HSV

u matky v těhotenství a během porodu se doporučuje provést přímou diagnostiku viru pomocí PCR a serologické vyšetření k průkazu typově specifických protilátek. Při prokázání primoinfekce matky během gravidity je doporučeno podávání antivirotik (acyklovir) pro potlačení replikace viru. U žen s iniciálním výsevem ve třetím trimestru gravidity by měl být porod veden císařským řezem. Pokud je u novorozence jakékoli podezření na HSV infekci, má být antivirová léčba zahájována neprodleně. Další management pak závisí na klinickém stavu dítěte, způsobu porodu a typu mateřské infekce (primoinfekce či recidivující infekce) (26,27).

ZÁVĚR

Prezentovaný případ dokumentuje závažnost generalizované HSV infekce u novorozence. Způsob přenosu nebyl v tomto případě objasněn. HSV1 má větší afinitu ke sliznici dutiny ústní, což vede k podezření, že se jednalo o postnatální nákazu. Nelze však vyloučit ani možnost, že k přenosu došlo již při průchodu

plodu porodními cestami, neboť je známo, že genitální herpes může být způsoben i tímto antigenním typem viru. Ve prospěch této teorie by mohl svědčit i anamnestický údaj o léčených vaginálních výtocích matky v graviditě. Blížší údaje se však bohužel nepodařilo zjistit.

Neonatální HSV infekce jsou sice vzácná, ale potenciálně devastující onemocnění. Klinický obraz může být nespecifický a při stanovení diagnózy hraje klíčovou úlohu přímý průkaz virové DNA metodou PCR, která je rychlá a spolehlivá. Onemocnění může mít fulminantní průběh a i při intenzivní terapii může skončit fatálně. Snížení rizika přenosu a správný management péče o novorozence představují nejdůležitější faktory v boji s touto infekcí.

PROHLÁŠENÍ

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů.

LITERATURA

1. **Beneš J.** Infekční lékařství. Praha: Galén; 2009: 177-180.
2. **Matoušková M., Hanuš M.** Herpetické infekce zevního genitálu. *Urolog. pro Praxi*, 2009; 10(1): 25-28.
3. **Mantecon L, Solis G.** Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. *N Engl J Med* 2023; 388(13): 1209.
4. **James C, Harfouche M, Welton NJ, et al.** Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ* 2020; 98(5): 315-329.
5. **James SH, Kimberlin DW.** Neonatal herpes simplex virus infection: epidemiology and treatment. *Clin Perinatol* 2015; 42(1): 47-59, viii.
6. **Kimberlin DW.** Herpes simplex virus infections in neonates and early childhood. *Seminars in pediatric infectious diseases* 2005; 16(4): 271-281.
7. **Pinninti SG, Kimberlin DW.** Neonatal herpes simplex virus infections. *Semin Perinatol* 2018; 42(3): 168-175.
8. **Kriebs JM.** Understanding herpes simplex virus: transmission, diagnosis, and considerations in pregnancy management. *Journal of midwifery & women's health* 2008; 53(3): 202-208.
9. **Anzivino E, Fioriti D, Mischitelli M, et al.** Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention. *Virology journal* 2009; 6): 40.
10. **Purewal R, Costello L, Garlapati S, Mitra S, Mitchell M, Moffet KS.** Congenital Herpes Simplex Virus in the Newborn: A Diagnostic Dilemma. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016; 5(3):e21-3.
11. **Drumm CM, Caufield MC, DeKlotz CM, Pa-sieka HB, Abubakar KM.** Intrauterine Herpes Simplex Virus Infection Presenting as a Zosteriform Eruption in a Newborn. *AJP reports* 2018; 8(1): e33-e36.
12. **De Rose DU, Bompard S, Maddaloni C, et al.** Neonatal herpes simplex virus infection: From the maternal infection to the child outcome. *J Med Virol* 2023; 95(8): e29024.
13. **Hammad WAB, Konje JC.** Herpes simplex virus infection in pregnancy - An update. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021; 259: 38-45.
14. **Kimberlin DW.** Herpes simplex virus infections of the newborn. *Semin Perinatol* 2007; 31(1): 19-25.
15. **Berardi A, Lugli L, Rossi C, et al.** Neonatal herpes simplex virus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011 Oct;24 Suppl 1:88-90.
16. **Kimberlin D.** Herpes simplex virus, meningitis and encephalitis in neonates. *Herpes: the journal of the IHMF* 2004; 11 Suppl 2: 65A-76A.
17. **Curfman AL, Glissmeyer EW, Ahmad FA, et al.** Initial Presentation of Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. *J Pediatr* 2016; 172): 121-126 e121.
18. **Knezevic A, Martic J, Stanojevic M, et al.** Disseminated neonatal herpes caused by herpes simplex virus types 1 and 2. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(2): 302-304.
19. **Pata R, Datar P.** The Diagnosis and Management of Herpes Simplex Pneumonia in the Critical Care Setting: A Comprehensive Review. *Cureus* 2023; 15(8): e43224.
20. **Jellinge ME, Hansen F, Coia JE, Song Z.** Herpes Simplex Virus Type 1 Pneumonia-A Review. *J Intensive Care Med.* 2021 Dec;36(12):1398-1402.
21. **Abuhasna SD, Shihab ZM, Al Niyadi SM, Tatar HM, Al Jundi AH, Atwa KH.** Neonatal herpes simplex fulminant hepatitis successfully treated with acyclovir. *Journal of clinical neonatology* 2012; 1(2): 87-90.
22. **Basinger JM, Fiester SE, Fulcher JW.** Mortality from neonatal herpes simplex viremia causing severe hepatitis. *Forensic Sci Med Pathol.* 2019 Dec;15(4):663-666.
23. **Wang P, Xu Y, Liu M, et al.** Risk factors and early markers for echovirus type 11 associated haemorrhage-hepatitis syndrome in neonates, a retrospective cohort study. *Frontiers in pediatrics* 2023; 11: 1063558.
24. **Sanchez LHG, Shiao H, Baker JM, et al.** A Case Series of Children with Acute Hepatitis and Human Adenovirus Infection. *N Engl J Med.* 2022 Jul 13;387(7):620-630.
25. **Bryant PA, Tingay D, Dargaville PA, Starr M, Curtis N.** Neonatal coxsackie B virus infection-a treatable disease? *Eur J Pediatr* 2004; 163(4-5): 223-228.
26. **Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, et al.** 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS* 2017; 28 (14): 1366-1379.
27. **Holub M, Arientová S, Rozsypal, et al.** Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu genitálního herpesu u žen. *Klin mikrobiol inf lek.* 2019, 25 (4): 145-154.