

Encefalitis viral pre-eruptiva por varicela: Reporte de un caso

PRE ERUPTIVE VARICELLA ENCEPHALITIS : A CASE REPORT

YRIS E. FALCÓN NEIRA*, RICARDO JIMENEZ MUÑIZ**

RESUMEN

Las complicaciones neurológicas relacionadas a la varicela usualmente aparecen después del exantema. Las complicaciones neurológicas pre-eruptivas de infecciones primarias por varicela –zoster han sido raramente descritas alrededor de mundo. Se reporta un niño de 4 años que desarrolló Encefalitis nueve días antes de la aparición de lesiones leves vesiculares y sin exposición conocida. La infección primaria por varicela fue confirmada por ELISA IgM. La resonancia magnética mostró trastornos difusos bilaterales y zonas de isquemia con amplias zonas de desmielinización. Las complicaciones neurológicas de la varicela pueden aparecer semanas antes de la aparición del exantema. Los médicos que tratan pacientes con ataxia o encefalitis deben preguntar acerca de la exposición al virus.

Palabras clave: Varicela, encefalitis, niños.

ABSTRACT

Neurological complications varicella -related usually appear after the rash. Pre-eruptive neurological complications of primary varicella zoster virus infections have been rarely described around the world. We report a 4 year-old boy who developed encephalitis 9 days before the onset of a mild vesicular skin rash and without known exposure. Primary varicella zoster virus infection was confirmed by IgM ELISA. Brain magnetic resonance (MR) imaging revealed bilateral diffuse disturbed and ischemic zones with big zones of desmyelination. Neurological complications of varicella may appear up to weeks before the onset of the exanthema. Physicians treating patients with ataxia or encephalitis should inquire about exposure

to varicella zoster virus, and in absence of contact suspect.

Keywords: Varicella, encephalitis, children.

CASO

Paciente varón de 4 años previamente saludable, cuya madre refiere inicio de cuadro cuatro días antes de la hospitalización caracterizado por convulsiones tónico-clónicas generalizadas de más de 1 hora de duración, niega fiebre u otra sintomatología previa. Es llevado a Hospital de su localidad, donde recibe Diazepam, Fenobarbital y Fenitoína, fue sometido a Punción Lumbar, evidenciándose salida de Líquido cefalorraquídeo (LCR) a presión aumentada. A pesar del tratamiento instaurado no control de las convulsiones ni recuperación del estado de conciencia, (Glasgow < 8), por lo que se le coloca tubo de endotraqueal y es derivado a nuestro hospital para apoyo ventilatorio y Status Convulsivo no controlado.

Antecedentes: Producto de parto vaginal eutócico, no asfixia perinatal, desarrollo psicomotor normal hasta antes del episodio. Inmunizaciones: No recibió anti Hib ni vacuna contra varicela. No historia personal o familiar de convulsiones. No epilepsia familiar. No antecedentes de convulsión febril. Familiares niegan eruptivas anteriormente a este episodio y desconocen contacto probable en las últimas 4 semanas.

Examen Físico

FC:120lpm, FR: 24 rpm, PAM: 80 mm Hg , T° 38.7°C. Paciente intubado sin patrón

* Médico Pediatra UCI- Hospital de Emergencias Pediátricas.

** Médico ESSALUD, Huancavelica.

respiratorio propio, palidez de piel y mucosas, no frialdad distal, llenado capilar < de 2 segundos, pulsos periféricos de buena intensidad, no lesiones en piel. Respiratorio: Roncantes difusos en ambos campos pulmonares. Cardiovascular: Ruidos cardíacos rítmicos regulares. Abdomen blando depresible, no visceromegalia, no masas palpables. Neurológico: Pupilas anisocóricas poco reactivas a la luz. PD: 3.5 mm, PI: 4mm, hipertonía de extremidades a predominio hemicuerpo izquierdo, localiza dolor al estímulo, no rigidez de nuca, no apertura ocular, Escala Coma de Glasgow 7.

Evolución: Paciente con asistencia ventilatoria, inicia tratamiento con antibióticos de amplio espectro, sedoanalgesia, fenitoina y manitol endovenosos, por presentar signos de hipertensión endocraneana; persiste febril desde el ingreso. Se inicia apoyo inotrópico; por persistir signos de hipertensión cerebral se usa soluciones hipertónicas; al 4º día de hospitalización reinicia con convulsiones añadiéndose un segundo anticonvulsivante. Al 5º día de hospitalización y noveno de enfermedad aparecen lesiones eritemato papulovesiculares en cuello, tórax y miembro superior derecho que fueron en número de 5 (Figura 1), se inicia aciclovir endovenoso. Al 9º día de hospitalización curva febril en descenso. Al 14º día de hospitalización las lesiones se hallaban en fase costrosa, concomitantemente paciente cursa con disautonomías.



Figura 1. Lesiones vesiculopapulares al 9º día de enfermedad.

Permaneció 27 días en ventilación mecánica. Desarrolló cuadriparesia espástica requiriendo relajantes musculares. Es transferido a los 43 días de hospitalización para continuar manejo en Hospital Nivel IV, con los siguientes diagnósticos: Secuela de Encefalo Mielitis Difusa Aguda por Varicela, cuadriparesia espástica, estridor laríngeo secuelar.

Exámenes Auxiliares

La evolución de los resultados de LCR están en la Tabla 1.

Test de Zank Día de enfermedad 12º negativo.

ELISA IgM para Varicela **positivo**.

TAC cerebral (5º día): hemorragia subaracnoidea, signos de edema cerebral difuso marcado e hipertensión endocraneana (Figura 2).

TAC cerebral (12º día) :Zonas de hipodensidad en zona occipital y en ambos hemisferios que comprometen sustancia blanca compatible con encefalitis (Figura 3).

RMN (29º día): trastornos difusos bilaterales asimétricos en relación con eventos isquémicos crónicos y subagudos ,asi como trastornos desmielinizantes. Zonas de desmielinización difusa , áreas isquemicas en pedunculo cerebral , edema focal (Figura 4).

DISCUSIÓN

La varicela y el herpes zoster son expresiones clínicas de la infección por un mismo herpesvirus, el *virus varicela zoster (VZV)*. La varicela expresa la primo infección. Como todos los herpes virus el VZV, es un virus dermo y neurotrofo, su reservorio son los ganglios sensitivos y puede permanecer en estado latente por tiempo indefinido. En el caso de varicela el período de incubación puede durar dos semanas, tras lo cual se inicia un cuadro febril seguido de aparición de exantemas típicos. El curso suele ser benigno, sin embargo, se pueden presentar manifestaciones graves sistémicas: sobre

Tabla 1. Evolución de los resultados de LCR.

Días de Enfer.	Prot	Glucosa	Leucocitos	Hematíes	GRAM
2	0	90.6	2	0	No Germ.
4	4	58	24	410	No Germ.
9	34	50	18	12	No Germ.
12	81	31	12	52	No Germ.
21	42	36	05	05	No Germ.

infección bacteriana, neumonía, formas hemorrágicas y afectación del sistema nerviosos central (1).

La encefalitis es una infrecuente pero devastadora infección, una gran variedad de patógenos virales han sido mencionados como causantes, entre ellas el Virus Varicela Zoster. El sitio más común extracutáneo de compromiso en niños con varicela es el SNC. Se estima que 0,1 a 0,75% de niños con varicela desarrollaran encefalitis (2), esta compromete directamente el parénquima o secundariamente por un proceso autoinmune post infeccioso. Aproximadamente 1 de 4000 pacientes menores de 15 años desarrollaran ataxia cerebelar aguda, generalmente luego de que las vesículas han formado costra (aproximadamente 21 días después del inicio de la enfermedad). La patogénesis de la encefalitis por varicela incluye vasculopatía de venas de pequeño calibre con isquemia y desmielinización; hemorragia o isquemia de arterias de mediano o gran calibre e inflamación periventricular (2).

Las complicaciones neurológicas del VZV están asociadas con una gran morbi-mortalidad que la de aquellos con varicela aguda. La encefalitis por zoster es más frecuente y más severa en pacientes inmunocomprometidos; generalmente días o meses después de la fase eruptiva, sin embargo puede desarrollarse también en pacientes sin una historia típica de lesiones en piel. Las lesiones neurológicas más comunes asociadas con virus varicela zoster son: ataxia cerebelar; meningoencefalitis y cerebritis son menos comunes y con más severas manifestaciones (3).

Las complicaciones neurológicas relacionadas a la varicela usualmente aparecen luego del exantema. Las complicaciones neurológicas pre eruptivas son extremadamente raras. Wagner et al (1998), reportaron el caso de un paciente de 5 años que desarrolló encefalitis 4 días antes de la aparición de las vesículas. La resonancia magnética nuclear reveló edema inflamatorio en el pedúnculo cerebelar derecho. En este paciente al igual que

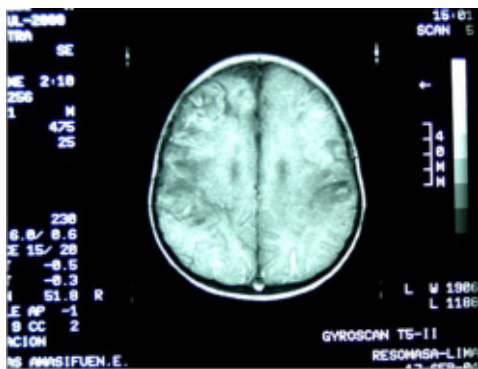


Figura 2. TAC cerebral al 5° día.

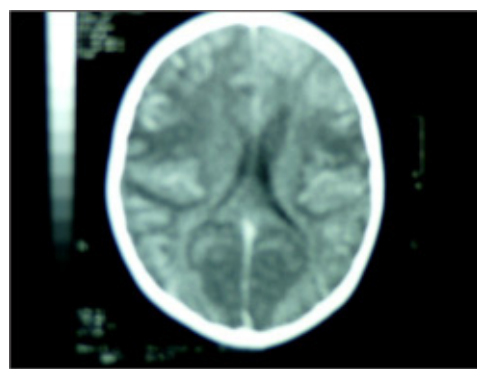


Figura 3. TAC cerebral al 12° día.

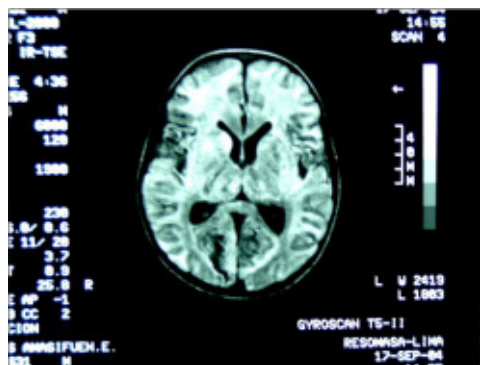


Figura 4. RMN al 29º día.

en nuestro caso las máculas fueron escasas (⁴) al igual que vesículas (⁵).

Las complicaciones neurológicas pre eruptivas fueron reportadas por primera vez en 1873, desde entonces solo 20 casos han sido reportados (⁶), la patogénesis de esta complicación aún no es clara (⁶). Un estudio realizado el 2002 en Finlandia, Koskiniemi M y col. realizaron una búsqueda sistemática de casos, ellos analizaron suero y LCR de 174 pacientes con síntomas agudos del Sistema Nervioso Central en quienes se había demostrado infección por virus varicela zoster, de ellos 22% tuvieron lesiones compatibles con varicela, 34% tuvieron lesiones herpéticas y 44% no tuvieron lesiones cutáneas. Las complicaciones del SNC en pacientes con infección por virus varicela pueden presentarse aún sin exantema; los mecanismos fisiopatológicos aún son desconocidos, por lo que debe sospecharse infección por el virus para iniciar terapia rápidamente.

En niños, una combinación de Reacción en cadena de Polimerasa (PCR) y pruebas de IgM son indicadas para descartar esta sospecha (⁷).

El LCR es frecuentemente anormal mostrando pleocitosis linfocítica y proteínas elevadas, sin embargo, hasta un 50% de pacientes mostrarán pleocitosis leve o pleocitosis polinuclear y proteínas poco elevadas. Puede hallarse también gran número de eritrocitos si ha habido necrosis hemorrágica del parénquima cerebral.

El EEG muestra anomalías difusas y en ocasiones actividad focal no asociada a convulsiones. A menudo se observa en el EEG un patrón periódico de descargas de onda lenta o de espigas.

La PCR puede también detectar el ADN de VVZ. Una PCR negativo no aleja el diagnóstico de encefalitis pero lo hace poco probable. La PCR es una prueba muy sensible, no se afecta con el tratamiento, puede identificar virus en muestras de herpes recurrente de más de 72 horas de evolución y es el método de elección cuando se quiere pesquisar excreción asintomática del virus (como en el momento del parto).

El test de Tzanck consiste en la observación bajo microscopio del raspado de la base de la lesión con una tinción Giemsa, que en el caso de infección por VHS 1, 2 o Varicela Zoster muestra células gigantes multinucleadas con inclusiones intranucleares.

Los cultivos virales del tejido cerebral afectado siguen siendo el método de diagnóstico más confiable; pero rara vez se efectúan, por el riesgo inherente a la biopsia del cerebro. Se refieren sensibilidad y especificidad variables. El virus ha sido cultivado de tejido cerebral y LCR en muchos casos.

La inmunofluorescencia del frotis de la lesión tiene menor sensibilidad que el cultivo, detectando antígenos virales, con la ventaja de la obtención de un resultado en 1 hora aproximadamente.

Las neuroimágenes muestran infartos isquémicos o hemorrágicos de diversos tamaños y signos de desmielinización. La Resonancia Magnética revela cambios típicos que dependen del tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico. Las lesiones iniciales suelen ser asimetrías mínimas de los lóbulos temporales. La evolución de cambios en la RM de un paciente con meningitis herpética suele seguir el siguiente patrón: [A] Primer RM: asimetría mínima de los lóbulos temporales; [B] 7 días después: asimetría de los lóbulos temporales y aumento en la captación de contraste en el lado

derecho; [C] 1 mes después de la primera RM: atrofia del lóbulo temporal derecho.

Varias drogas antivirales son activas contra el virus de la varicela zoster, incluyendo aciclovir, foscarnet valaciclovir y famciclovir, estos dos últimos son de uso aprobado solamente en adultos (5). Estudios clínicos han demostrado que estas drogas pueden ser beneficiosas si se indican dentro de las 24 horas de aparición del exantema, lo que disminuiría los días de erupción; disminución de los días de fiebre y la severidad de los signos y síntomas cutáneos y sistémicos. No han demostrado efectividad en reducir las complicaciones derivadas de la infección (5).

La Academia Americana de Pediatría no recomienda terapia antiviral de rutina para los pacientes infectados con buen estado general.

El aciclovir oral puede ser considerado en pacientes infectados con buen estado general si son adultos, adolescentes o casos secundarios dentro del domicilio, por elevado riesgo de enfermedad severa en estos grupos (5).

La terapia antiviral también debe ser considerada en pacientes con enfermedades pulmonares o cutáneas crónicas, personas con terapia de largo plazo con salicilatos y niños que reciben curso de corticoides inhalados. Se recomienda administración endovenosa si el niño está inmunocomprometido. Los corticoides deben ser suspendidos de ser posible, después de la exposición.

Las drogas antivirales no son recomendadas para profilaxis pos exposición de rutina. El aciclovir endovenoso es el agente de elección para la encefalitis por herpes simple con mejora de la mortalidad y pronóstico a largo plazo. La encefalitis causada por virus varicela-zoster podría ser tratada con aciclovir IV pero estas recomendaciones están basadas en reporte de casos y aún no hay un ensayo clínico que haya comprobado la eficacia de este agente (5). El ganciclovir también ha demostrado eficacia en pacientes con meningoencefalitis por varicela (5).

La Inmunoglobulina contra varicela zoster (VZIG), es un producto derivado sanguíneo que

contiene altos títulos de anticuerpos varicela-zoster. Si se administra dentro de las 96 horas de exposición puede modificar o prevenir complicaciones o muerte especialmente en individuos inmuno comprometidos (8).

La VZIG está indicada para el uso en individuos susceptibles con alto riesgo para complicaciones, que han tenido una exposición significativa con individuos infectados. Es usada para profilaxis postexposición en individuos inmunocomprometidos y recién nacidos de madres con varicela, 5 días antes hasta 48 horas después del parto. Se recomienda también, para prematuros con exposición post nata; la administración de la inmunoglobulina puede prolongar el período de incubación a 28 días o más.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asensi BF, Otero RM, Pérez D. Varicela-Herpes Zoster. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría. <http://www.aeped.es/protocolos/>. Acceso junio de 2005.
2. Gilden D, Kleinnschmidt-De MB, LaGuardia J, Mahalingam R. Neurological Complications of the Reactivation of Varicella -Zoster Virus. *N Engl J Med.* 2000;342:635-43.
3. Caruso J, Tung G, Brown W. Central Nervous System and Renal Vasculitis Associated With Primary Varicella infection in a Child. *Pediatrics.* 2001;107:1-4.
4. Dangond F, Engle E, Yessayan L, Sawyer MH. Pre-eruptive Varicella Cerebellitis Confirmed by PCR. *Peds in Neurolo.* 1993;9:491-3.
5. Cepelowicz J, Tunkel A. Viral Encephalitis. *Curr Treat Options Infec Dis.* 2003;5:11-19.
6. Wagner H, Seidel A, Grande I, Kruse K, Sperner J. Preruptive Varicella Encephalitis: Case Report and Review of the Literature. *Eur J Pediatr.* 1998;157:814-5.
7. Koskiniemi M, Piiparinen H, Rantalaiho T, Eranko P, Farkkila M, Raiha K et al. Acute Central Nervous System Complications in Varicella Zoster Virus Infections. *J Clin Virol.* 2002;25:293-301.
8. American Academy of Pediatrics. Varicella -Zoster Infections. In: Pickering L, ed. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003. p. 672-86.

Correspondencia:

Dra. Yris E. Falcón Neira

Email: yrisfalcon@hotmail.com.