

Seminario: complicaciones neurológicas de la infección por virus de la varicela zoster (VVZ)

Dra. Rosa Flieller
Dra. Graciela Pérez Sartori



Historia Clínica

- SF, 18 años. Proveniente de Montevideo. Estudiante.
- FI: 10/05/2015 .
- MC: alteraciones de la marcha
- EA:

Paciente cursando séptimo día de exantema cutáneo febril con diagnóstico por UEM de varicela, sin tratamiento antiviral. Agrega 48 hs previas al ingreso alteraciones de la estática y la marcha con lateropulsión. Presentando además cefalea holocraneana, pulsátil acompañada de vómitos. En apirexia. Sin tos, expectoración, disnea o dolor tipo puntada.



Historia Clínica: Examen físico

- Paciente vigil. Bien orientada en tiempo y espacio. Apirética (36,6° C)
- P y M: Normocoloreadas. Lesiones maculopapulares en diferentes estadios evolutivos (vesículas, pústulas y costras), de distribución universal a predominio de cara y tronco.
- PP: FR 16 rpm. MAV +/- sin estertores
- CV: RR 80 cpm. RBG, SL. PA: 100/60
- PNM:

Psiquismo descrito. FAI: voz escandida.

PPCC: nistagmo horizontal con mirada a izquierda. Dismetría ocular. SM: no rigidez de nuca. SE: hipotonía de cuatro miembros, fuerzas conservadas, ROT vivos con aumento del área de obtención, cutáneo plantar en flexión.

Coordinación: Dismetría, telebradiquinesia, asinergia de 4 miembros.

Sensibilidad: conservada.

Estática: estasia abasia.

Marcha: imposibilidad de marcha.





Planteos y conducta

- Planteo: Cerebelitis por virus de varicela zoster
- Conducta:
 - ✓ Ingreso a sala de neurología con aislamiento respiratorio y de contacto
 - ✓ Se solicitan exámenes de valoración general, serología para VIH
 - ✓ TC y RNM de cráneo
 - ✓ Punción lumbar con estudio de LCR (citoquímico, bacteriológico, PCR para virus Herpes)
 - ✓ Inicia tratamiento con aciclovir 500 mg iv c/8hs



Parámetros de laboratorio

- GB: 7060/mm³ .Linfocitos: 2130/mm³ . Neutrófilos: 4050/mm³ . PQT: 247000/mm³ . Hb 13,6 g/mL.
- Función renal y funcional y enzimograma hepático normales. Sin disionias.
- VIH: No reactivo
- LCR: líquido claro, cristal de roca. Proteínas: 0,40 g/L, Glucosa: 0,61 g/L. Leucocitos: 140/mm³ Eritrocitos 530/mm³ , 90% crenados. PCR para Herpes virus y VVZ: Negativa. Bacteriológico: sin desarrollo.
- TC y RNM: Normales.



Historia clínica: Evolución

- Día 3: Paciente en apirexia, sin mejoría del cuadro neurológico por lo que se agrega tratamiento con dexametasona iv.
- Día 7: Buena evolución, disminución de la ataxia de tronco.
- Día 10: Se suspende aciclovir y pasa a dexametasona vo con disminución gradual de dosis
- Día 13: Franca mejoría, deambula con discreta inestabilidad en la marcha. Lesiones en piel escasas en etapa de costra con buena evolución. Se otorga alta a domicilio



Virus varicela zoster

VVZ α Herpes virus neurotrópico, agente de:

- Varicela:
 - ✓ Enfermedad exantemática, febril. Con prodromo de 48 hs.
 - ✓ En general benigna y autolimitada en niños sanos (mortalidad 2/100,000) .
 - ✓ Mortalidad aumenta 15 veces en los adultos debido a complicaciones: neumonítis (1/400) y afectación del sistema nervioso.
 - ✓ Lesiones cutáneas características: maculopapulas que se tornan vesiculosas y luego costras, comienzan en tronco y cara dispersándose en forma centrífuga, por lo que en la evolución se encuentran lesiones en todos los estadíos evolutivos.
- Herpes zoster: erupción vesicular con dolor neurítico de distribución dermatomérica debido a reactivación del VVZ latente tras la primoinfección en los ganglios dorsales y craneanos.

Whitley, R. Varicella-Zoster Virus. In GL Mandell et al., eds., Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed., vol. 2. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010: Chap 37.



Complicaciones neurológicas por VVZ

- Producidas por primoinfección o por reactivación
- La afectación del SNC varía según la edad y el estado de inmunidad, herpes zoster puede presentarse como «herpes sin zoster» con ausencia de lesiones en piel. Se pueden presentar como:
 - ✓ cerebelitis,
 - ✓ encefalitis,
 - ✓ meningitis,
 - ✓ parálisis de nervios craneanos (incluso: síndrome de Ramsay Hunt),
 - ✓ mielitis,
 - ✓ vasculopatía encefálica.

Grahn A, Studahl M, Varicella-zoster virus infections of the central nervous system e Prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect* (2015).XX:1-13



Cerebelitis aguda por varicela

- Complicación neurológica más frecuente de la varicela, raramente asociada a zoster
- Se produce en 1 de 4000 niños con varicela. 4-8% (0-19%)
- Media de edad de 3-5,5 años
- Forma fisiopatológica discutida:
 - ¿post infecciosa? ¿inmunomediada? ¿primoinfección?
- Media de tiempo entre la aparición del exantema y elementos cerebelosos :7 días (1-21 días). Existen reportes aislados con elementos cerebelosos previos a las lesiones cutáneas.

Bozzola,E; *et al.* Acute cerebellitis in varicella: a ten year case series and systematic review of the literature. *Italian Journal of Pediatrics.* 2014. 40:57



Cerebelitis aguda por varicela: presentación clínica

- ✓ Ataxia con aumento de la base de sustentación 95,8%
- ✓ Dismetría, temblor y alteraciones del lenguaje
- ✓ Más raros: nistagmus y otros movimientos oculares involuntarios
- ✓ Vómitos y cefalea

Bozzola,E; et al. Acute cerebellitis in varicella: a ten year case series and systematic review of the literature. *Italian Journal of Pediatrics*. 2014. 40:57



Cerebelitis aguda por varicela: diagnóstico

- **Básicamente CLINICO**

- ✓ Ataxia de aparición posterior a exantema típico de varicela no requiere mayores esfuerzos diagnósticos

Bozzola,E; *et al.* Acute cerebellitis in varicella: a ten year case series and systematic review of the literature. *Italian Journal of Pediatrics.* 2014. 40:57



Encefalitis por VVZ

- Encefalitis y meningitis son la forma más frecuente de presentación en adultos
- Generalmente vinculada a reactivación viral.
- VVZ segundo agente viral en frecuencia de encefalitis infecciosa luego de VHS.
- Mortalidad entre 9-20%. Secuelas neurológicas de leves a severas en 15%.
- Presentación clínica: depresión de conciencia, cefalea progresiva, vómitos, alteración de patrones de pensamiento, alteraciones focales, crisis epilépticas, fiebre.

Grahn A, Studahl M, Varicella-zoster virus infections of the central nervous system e Prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect* (2015).XX:1-13



Meningitis por VVZ

- VVZ es reportado como el segundo agente en frecuencia de meningitis viral luego del enterovirus.
- 4,4-11% de los pacientes con sospecha de meningitis viral se ha obtenido ADN de VVZ por PCR.
- Los pacientes suelen ser más jóvenes que los que presentan encefalitis.
- En adultos se asocia a herpes zoster, en niños puede ser por primoinfección o reactivación de virus salvaje o vacunal.
- En general de curso benigno, con pocas y leves secuelas neurológicas en adultos y sin secuelas en niños.

Grahn A, Studahl M, Varicella-zoster virus infections of the central nervous system e Prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect* (2015).XX:1-13



Afectación de nervios craneanos

- Pueden afectarse la mayoría de los pares craneanos
- Trigémino es el nervio más frecuentemente afectado, la sintomatología depende de la rama involucrada.
- El compromiso del nervio ocular puede tener complicaciones severas como necrosis retiniana.
- El síndrome de Ramsay Hunt se caracteriza por parálisis facial periférica con exantema ótico . Pudiendo comprometerse el nervio vestibulococlear (vértigo, hipo o acusia, tinitus y nistagmus). El riesgo de parálisis facial permanente depende del grado de parálisis y del tiempo de instauración del tratamiento (<math>< 72\text{Hs}</math>)

Grahn A, Studahl M, Varicella-zoster virus infections of the central nervous system e Prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect* (2015).XX:1-13



Vasculopatía por VVZ

- Se produce tanto en la primoinfección como en la reactivación
- En niños es la primera causa de ACV isquémico, aunque extremadamente infrecuente: 1/150.000 niños con varicela
- Prevalencia en la reactivación no se conoce exactamente, se plantea que el riesgo es de 1,3 al año de haber presentado la enfermedad aguda y de 4,3 en zoster oftálmico comparado con controles
- La afectación puede ser de una o varias arterias, grandes o pequeñas.
- Vasculopatía unifocal: afectación de la cerebral media (hemiplejía contralateral), cerebral anterior, carótidas internas y externas
- Vasculopatía multifocal: asociada a pequeños vasos (AIT, encefalitis) se produce tanto en inmunocompetentes como inmunocomprometidos.

Gilden, D., *et al.* Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol.* 2009 ; 8: 731 -750.

Grahn A, Studahl M, Varicella-zoster virus infections of the central nervous system e Prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect* (2015).XX:1-13



Mielitis por VVZ

- Manifestación poco común de la infección aguda o reactivación y puede presentarse días o semanas luego de la erupción.
- Se presenta como paresia de miembros, afectación vesical, incontinencia esfinteriana y déficit sensitivo.
- Más frecuente y con peor pronóstico en inmunodeprimidos

Grahn A, Studahl M, Varicella-zoster virus infections of the central nervous system e Prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect* (2015).XX:1-13



Miscelaneas

- Síndrome de Reye
- Síndrome de Guillain-Barré y otras polineuropatías

Grahn A, Studahl M, Varicella-zoster virus infections of the central nervous system e Prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect* (2015).XX:1-13



Herramientas diagnósticas

- Son fundamentales en pacientes con síntomas neurológicos inexplicables, donde VVZ es un diagnóstico diferencial ya que las reactivaciones pueden producirse en ausencia de lesiones cutáneas

Grahn A, Studahl M, Varicella-zoster virus infections of the central nervous system e Prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect* (2015).XX:1-13



Estudio del LCR

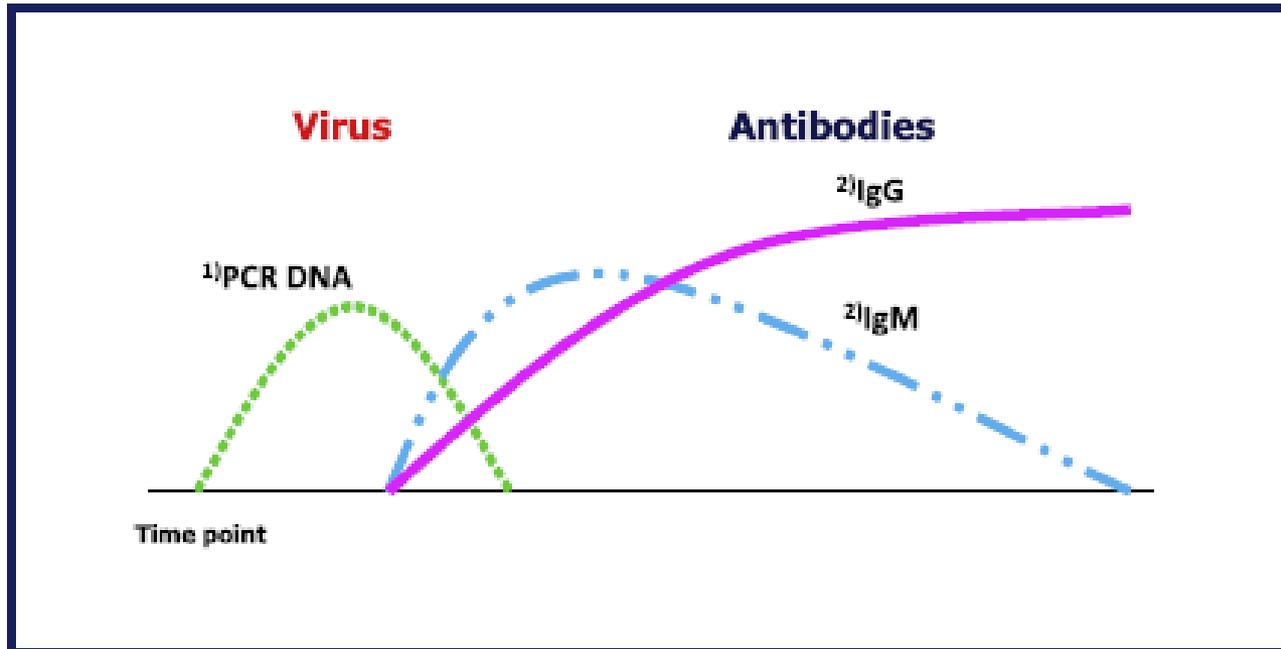
- Citolquímico:
 - ✓ Pleocitosis mononuclear (ausente en las vasculopatías), en general menor en niños
 - ✓ Elevada relación Alb LCR/Alb plasmática por daño de la BHE (vasculopatía, encefalitis, mielitis y parálisis de PPC)

El hallazgo de pleocitosis o de alteración de la BHE no determinan complicación neurológica ya que son hallazgos frecuentes en herpes zoster no complicados

- Microbiológico: PCR cuantitativa la carga viral en líquido podría relacionarse con la severidad de las complicaciones neurológicas. Método útil en la monitorización del tratamiento
- Determinación de producción intratecal de anticuerpos específicos con Reibergrama

Grahn A, Studahl M, Varicella-zoster virus infections of the central nervous system e Prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect* (2015).XX:1-13





¹⁾ PCR might become negative one to three weeks after onset of disease

²⁾ Serological analyses of intrathecal antibody production are used when PCR is negative

PCR DNA: polymerase chain reaction deoxyribonucleic acid; IgG: Immunoglobulin G; IgM: immunoglobulin M

Grahn A, Studahl M, Varicella-zoster virus infections of the central nervous system e Prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect* (2015).XX:1-13

Estudios imagenológicos

- En general no se presentan alteraciones imagenológicas en las infecciones del SNC por VVZ
- La RNM tiene mayor sensibilidad para revelar anormalidades
- Los cambios patológicos pueden ser de la corteza o profundos, de la sustancia blanca o gris así como de la unión de ambas.
- Las lesiones más frecuentes son isquémicas
- Zoster oftálmico: lesiones pontinas
- Síndrome de Ramsay Hunt: alteraciones del 7º y 8º pares.
- En RNM con contraste puede observarse realce en T2 por lesión de la BHE.
- En las vasculopatías, especialmente en la de pequeños vasos, la angiotomografía y la angioresonancia tienen menor sensibilidad que la angiografía convencional,.

Grahn A, Studahl M, Varicella-zoster virus infections of the central nervous system e Prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect* (2015).XX:1-13



Tratamiento de complicaciones neurológicas por VVZ

- Faltan estudios randomizados sobre tratamiento
- En el herpes zoster el uso temprano de aciclovir reduce la duración y severidad de los síntomas
- Aciclovir iv 10-15 mg/Kg c/8hs es el fármaco de elección para infecciones del SNC severas por VVZ como encefalitis, mielitis, infarto y cerebelitis
- El rol del uso de corticoides en el tratamiento de las infecciones del SNC por VVZ no ha sido sistemáticamente investigado: podría considerarse en las parálisis de nervios craneanos y vasculitis.

Nagel, M., Gilden, D. Varicella Zoster Complications. *Curr Treat Options Neurol.* 2013; 15: 439–453.

Grahn A, Studahl M, Varicella-zoster virus infections of the central nervous system e Prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect* (2015).XX:1-13



Afectación del SNC por virus vacunal

- La tasa de efectos adversos graves por cepa vacunal es muy baja, reportándose 2,6/100000 dosis en EEUU en un período de 10 años.
- Se han reportados pocos casos de meningitis asociada al virus Oka (vacunal) en zoster.
- La cepa vacunal tendría menos virulencia que la salvaje en cuanto a capacidad de reactivación.

Grahn A, Studahl M, Varicella-zoster virus infections of the central nervous system e Prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect* (2015).XX:1-13



En suma

- Hemos visto una paciente con varicela complicada con cerebelitis, lo cual es raro dada edad de la paciente ya que la ataxia cerebelosa es una complicación más frecuente en niños.
- Frente a un paciente con sospecha de infección del SNC por VVZ, (encefalitis, vasculopatía) contamos con estudios orientadores como la imagenología y el estudio citoquímico del LCR así como con exámenes específicos que permitan detectar ADN viral o formación intratecal de Ig específicas
- Aciclovir iv es la droga de elección para las complicaciones neurológicas por VVZ, mientras que la utilización de corticoides aún no ha sido sistemáticamente estudiada.

