

Varicela complicada en un paciente inmunocompetente. Reporte de un caso

Complicated Varicella affecting an immunocompetent patient. Report of a case

ALEJANDRO DÍAZ DÍAZ¹, CATALINA HINCAPIÉ OCAMPO¹, MARTA LUCIA BOTERO ARANGO², JOSÉ ALBERTO BETANCUR VERGARA³
Forma de citar: Díaz A, Hincapié C, Botero ML, Betancur JA. Varicela complicada en un paciente inmunocompetente.
Reporte de un caso. Rev CES Med 2008; 22(1): 107-113

RESUMEN ■

La varicela es una enfermedad infecciosa que ocurre principalmente en los niños y la gran mayoría de los casos tiene una presentación benigna, autolimitada y es suficiente con un tratamiento sintomático. En pacientes inmunocompetentes generalmente no hay complicaciones, y si aparecen son de severidad leve, por ejemplo sobreinfecciones cutáneas, otitis, hepatitis subclínicas y ocasionalmente ataxia cerebelosa. Por el contrario en pacientes inmunocomprometidos, el grado de severidad de la enfermedad es mayor, con una duración más prolongada, lesiones cutáneas extensas y profundas y pueden presentarse complicaciones letales como la Neumonía por Varicela, la falla hepática fulminante, las infecciones sistémicas y los trastornos de la coagulación.

Se presenta el caso no fatal de un paciente masculino de 10 años sin historia ni paraclínicos sugestivos de inmunocompromiso, que desarrolla varicela con extenso compromiso cutáneo, que por signos y síntomas sugestivos de falla hepática, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y Coagulopatía, requirió hospitalización prolongada, con lenta recuperación y posterior desarrollo de cerebelitis y que después de realizarse estudios extensos no logro demostrarse inmunodeficiencia de base que explicara la severidad de la enfermedad.

¹ Residente de Pediatría Universidad CES. E-mail: alejodiaz81@hotmail.com

² Pediatra

³ Pediatra

Recibido: 26 septiembre / 2007. Revisado: 11 diciembre / 2007. Aceptado: 15 marzo / 2008

PALABRAS CLAVE

Varicela

Inmunocompetencia

Complicaciones

Falla hepática

Encefalitis

SUMMARY

Chickenpox is an infectious disease that occurs mainly in children. In the vast majority of cases it has a benign and self limited course and with a symptomatic management is enough. In immunocompetent host there usually aren't complications and if appear, they are generally mild, like cutaneous infections, otitis, subclinical hepatitis and cerebellar ataxia. In immunocompromised host instead, the severity of the disease is higher, with a more prolonged course, bigger and deeper lesions, and even lethal complications like fulminant liver failure, pneumonia, systemic infections and coagulopathy.

A non fatal case is presented, about a male, 10 years old patient without a suggestive history of immunological incompetence that developed chickenpox with extended and profound cutaneous involvement, that because of signs and symptoms suggestive of liver dysfunction, systemic inflammatory response syndrome and coagulopathy, he required a prolonged hospitalization with slow recovery and posterior development of cerebellitis and after several studies we failed to demonstrate an immunodeficiency that explained the severity of the disease.

KEY WORDS

Chickenpox

Varicella Zoster Virus

Immunocompetence

Complications

Liver failure

Encephalitis

REPORTE DE CASO

Paciente de 10 años, masculino, residente en área urbana, no escolarizado.

Comienza con cuadro insidioso consistente en aparición de lesiones generalizadas en forma de pápulas, vesículas - pústulas y costras asociado a fiebre subjetiva. Consulta a centro médico donde diagnostican Varicela. Se prescribe manejo con Aciclovir y acetaminofen y es dado de alta. A los 2 días empeora el cuadro, con aumento significativo de la fiebre, además comienza a presentar prurito. Consulta nuevamente, se adiciona antihistamínico al manejo ambulatorio. 5 días más tarde el paciente inicia con hematemesis y melenas, además no presenta mejoría del cuadro previo, por lo cual consulta a institución de tercer nivel. A la revisión por sistemas no se reportó alteración en el estado de conciencia, no se informa sobre consumo de sustancias nocivas, tampoco se mencionaron otros síntomas.

ANTECEDENTES: A los 3 años requirió Derivación ventrículo peritoneal. No pudo determinarse la causa. Epiléptico desde entonces, en tratamiento con ácido valproico 40mg/kg/día, carbamacepina 10 mg/kg/día, administrados de forma inconstante. No antecedente de varicela, sin mención de otras patologías, alergias ni hospitalizaciones previas. Contaba con la vacunación suministrada por el Plan ampliado de inmunizaciones al día. No había sido vacunado contra Varicela. Sin historia familiar relevante.

Al ingreso, se evaluó a un paciente de 43 kilos, somnoliento, con presión arterial de 80/60 mmHg, frecuencia cardiaca de 150 latidos/minuto, frecuencia respiratoria de 40 respiraciones/minuto, temperatura de 39°C, Glasgow 14/15.

Francamente icterico. Presentaba estigmas de sangrado por encías y venopunciones previas. El hígado se encontraba aumentado de tamaño, 5 cm. bajo el reborde costal derecho, en extremidades con edema hasta el tercio medio de las piernas, llenado capilar lento. La piel se encontraba fría, además se evidenciaban múltiples lesiones de gran tamaño y confluentes, en forma de ampollas, costras y pústulas, con compromiso de mucosa oral y nasal. A nivel neurológico no presentaba déficit en pares craneanos, los reflejos musculotendinosos estaban exaltados con clonus agotable, no babinsky, con fuerza muscular conservada, sin déficit sensitivo. Asterixis positivo, no se evaluó marcha.

El paciente ingresa con exámenes de laboratorio realizados en otra institución el día anterior a su ingreso y que mostraban: Hemoglobina de 8.2gr/dl (Valor normal 12 – 16gr/dl), leucocitos de 25300/mm³ (Valor normal 4500 – 10500), con 67 % de neutrófilos, 3 % de bandas, proteína C reactiva de 13 mg/dl (Valor normal menor de 1), plaquetas de 46000 (Valor normal 150000 – 400000), con granulaciones tóxicas, Ionograma con potasio de 2.7meq/l (Valor normal 3,5 – 5), función renal normal. En el perfil hepático, tenia AST – ALT normales, fosfatasa alcalina de 130 U/L (Valor normal 40 – 117), bilirrubina total de 11.2mg/dl (Valor normal 0,1 – 1), directa de 9.3mg/dl (Valor normal 0 – 0,4), proteínas totales de 4.3, albúmina de 1.4 mg/dl (Valor normal 3,5 – 5). En el panel para coagulación, presentaba Fibrinógeno de 160 mg/dl (Valor normal 200 - 400), tiempo de protrombina prolongado con un INR de 3.9 (Valor normal menor de 1,5) y tiempo parcial de tromboplastina de 118 seg. (Normal de 32.5 seg.), prueba de TZANK negativa.

Con los hallazgos descritos se realizaron las siguientes impresiones diagnósticas: Varicela severa, Insuficiencia hepática, Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, Coagulopatía de consumo, Epilepsia de base. El paciente ingresa a Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico. Se

inicia manejo antibiótico empírico con Cefotaxima, Oxacilina y Metronidazol. Se suspende la vía oral y se ordena programa de líquidos de mantenimiento. Se transfunde con glóbulos rojos, plasma fresco y plaquetas, además se inicia Omeprazol IV, vitamina K por 3 días, Lactulosa cada 6 horas, reposición de albúmina y reposición venosa de potasio. No se ordenan anticonvulsivantes crónicos, se inicia Clonazepam por sonda nasogástrica además de las medidas de soporte. Se complementaron estudios de laboratorio con niveles de amonio sérico normales, Gama Glutamil Transpeptidasa 184 u/l (Valor Normal 8 – 38). Las pruebas para Hepatitis, VIH y los hemocultivos fueron negativos. La infección por virus de la Varicela se confirmó por IgM específica positiva de 13.53 mg/dl (Valor normal menor de 1.1), La IgG específica fue negativa. Los niveles de Complemento C3 y C4 fueron normales.

Progresivamente empieza a verse mejoría en la ictericia, hepatomegalia y en los edemas, también en el estado de conciencia. Las bilirrubinas comenzaron a descender y las series sanguíneas mejoraron con las transfusiones. Al cuarto día de hospitalización fue trasladado a cuidados especiales. Se evidencia la presencia de temblor en extremidades, discinecia, dismetría y marcha atáxica. Fue valorado por neurología quien consideró la posibilidad de Cerebelitis asociada.

Se solicitó resonancia magnética cerebral simple la cual mostró cambios involutivos, malacia quística frontal derecha con gliosis circundante, calcificación nodular folicular superior derecha y disminución del volumen ventricular supratentorial, sin hallazgos a nivel de cerebelo.

Al sexto día, clínicamente estaba sin encefalopatía, sin sangrado, con mejoría de reactantes de fase aguda y con ictericia leve, las plaquetas ya se encontraban en el rango normal y el perfil hepático mostraba Fosfatasa Alcalina y Gama Glutamil Transpeptidasa aun elevadas. Fue transferido a sala general. Por la severidad del

cuadro, se pensó en la posibilidad de inmunodeficiencia primaria de base, sin embargo se descartó con Electroforesis de Proteínas normal con fracción Gamma de 22.8 % (Valor normal 22 %), subpoblación de linfocitos CD3 1914 células (Valor normal 959 – 2577), CD4 498 células (272 – 932), relación CD4/CD8 2.74 (Valor normal 0.9 – 4.5), niveles de IgA, IgM e IgE dentro del rango normal. El paciente estuvo 14 días hospitalizado. Egresó sin ictericia, sin signos de insuficiencia hepática, con perfil hepático mostrando aun una fosfatasa alcalina de 330 u/l y GGT de 265 u/l, ambas elevadas, las lesiones restantes en piel, ya en fase costrosa, pero con gran compromiso cicatrizal por la extensión y profundidad de las lesiones y a nivel neurológico con estado de conciencia normal, ataxia y temblor distal mínimos, sin déficit motor ni sensitivo. Egresó de la institución con diagnósticos definitivos: Varicela severa, insuficiencia hepática en resolución, cerebelitis secundaria.

DISCUSIÓN

La infección por el virus de la varicela es una enfermedad que ataca predominantemente a los niños. El 95 % de los casos se presenta en menores de 20 años (1). Se caracteriza por la presencia de síntomas prodrómicos seguidos de un rash característico pruriginoso que pasa por los estadios de pápula, vesícula, pústula y costra al mismo tiempo y en la misma localización anatómica, pueden aparecer en piel y mucosas y su duración es en promedio de una a dos semanas después del inicio de los síntomas hasta que la última lesión es costrosa, momento en el que la persona deja de ser contagiosa (2).

Dentro de su patogénesis, el virus permanece de forma latente en células ganglionares dorsales, esperando a reactivarse ante cualquier estrés o depresión del sistema inmune, viajando por vías sensitivas hacia la piel y manifestándose clínicamente en lo que se conoce como Herpes

Zoster (3). Los síntomas generalmente son benignos y autolimitados sobre todo en personas inmunocompetentes, quienes pueden presentar complicaciones leves de forma ocasional, destacando la otitis, la hepatitis subclínica, la ataxia cerebelosa y la sobreinfección bacteriana cutánea (1,4,5). Sin embargo en pacientes inmunosuprimidos (por ejemplo en terapia esteroidea crónica, trasplantados de órgano sólido o medula ósea, deficiencia o alteración de la inmunidad especialmente la celular) (6) y en adultos mayores, la presentación puede ser mucho más agresiva, con gran afectación cutánea y con la aparición de complicaciones generalmente serias, entre ellas la Neumonía, el compromiso de sistema nervioso central, la hepatitis y falla hepática fulminante, la infección bacteriana sistémica, la coagulopatía, incluso hasta la muerte (1-5).

En un estudio de vigilancia realizado en Alemania en pacientes inmunocompetentes, se encontró una incidencia de 8,5/100000 casos para el desarrollo de complicaciones serias, entre estas, las neurológicas eran las más frecuentes con un 61 % de frecuencia, seguidas de las infecciones bacterianas en un 38 % y las hematológicas en un 5 % (1).

El tratamiento es fundamentalmente sintomático, con antipiréticos como el acetaminofén y en algunas ocasiones con soluciones tópicas refrescantes y antipruriginosas. La administración de antibióticos sólo está indicada cuando se sospecha una sobre infección bacteriana cutánea o sistémica (2). La administración de antivirales como el Aciclovir (7,8), sólo está indicada en pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad severa, y ante la presencia de complicaciones relacionadas con el virus como la neumonía y la encefalitis. No está indicada la administración oral ni parenteral de Aciclovir en pacientes inmunocompetentes y con varicela no complicada pues no ofrece ningún beneficio adicional y debe iniciarse tempranamente dentro de la evolución de la enfermedad (9).

El caso reportado es atípico, el de un paciente sin ninguna evidencia de inmunocompromiso que desarrolla una varicela complicada con lesiones extensas y profundas en piel, con compromiso hepático y de sistema nervioso central. No es común esta forma de presentación en pacientes inmunocompetentes como ya se había mencionado. De hecho, son escasos los reportes de casos en la literatura que hablan de compromiso multisistémico en este tipo de pacientes (10). Existen reportes aislados de pacientes con falla hepática fulminante (6,11,12), encefalitis por varicela (13), purpura fulminans (14), incluso casos con disfunción multiorgánica y muerte (15), pero en su mayoría asociados a una inmunodeficiencia de base o a un estado de inmunosupresión como la infección por VIH, y reportados principalmente en adultos (16-23).

Los pacientes inmunocompetentes pueden presentar una elevación transitoria de las enzimas hepáticas sin ningún otro tipo de compromiso (1). Nuestro paciente sin embargo, no presenta una marcada elevación de las transaminasas, característica de laboratorio que esta descrita dentro del cuadro de hepatitis fulminante por varicela (24). Sin embargo las bilirrubinas estaban elevadas de forma importante, había prolongación de los tiempos de coagulación y el paciente presentaba síntomas sugestivos de compromiso hepático, los cuales mejoraron con el tratamiento. Desafortunadamente en nuestro paciente no se realizó biopsia, la cual hubiera confirmado definitivamente el diagnóstico.

Aunque la mortalidad para pacientes que hacen compromiso hepático fulminante es bastante alta, y en ellos el tratamiento y la supervivencia dependen de medidas extremas como el trasplante hepático, los pacientes que no se manifiestan de forma completa como el nuestro, tienen inicialmente una evolución tórpida, pero al cabo de la segunda semana empieza a notarse la mejoría clínica y paraclínica hasta llegar a la recuperación completa.

La literatura habla también del empleo de Aciclovir en estos pacientes con buenos resulta-

dos y mejor evolución clínica, siempre y cuando se inicie de forma temprana (1-3,20). Nuestro paciente recibió aciclovir oral al inicio de la enfermedad pero en dosis inadecuadas y por pocos días, una vez iniciado el cuadro sistémico no se continuó con el tratamiento, por lo cual no fue posible determinar si en este caso el manejo con aciclovir hubiera tenido algún tipo de repercusión positiva en la evolución. En cuanto al compromiso neurológico, la ataxia cerebelosa es la forma más común de afectación del sistema nervioso central en la infección por varicela, incluso en pacientes inmunocompetentes con una incidencia de 1/4000 casos (1,25).

El paciente descrito presenta inicialmente síntomas relacionados con encefalopatía hepática, pero posteriormente desarrollo un cuadro característico que persistió hasta el momento del alta. La encefalopatía por varicela es extremadamente rara en pacientes inmunocompetentes y requiere de la presencia de alteraciones a nivel cognitivo, convulsiones, ataxia y signos focales que aparezcan durante el rash (26).

Finalmente debe mencionarse que la hepatotoxicidad por medicamentos antiepilépticos está claramente establecida (27,28,29). En el caso presentado, es posible que el hecho de estar consumiendo estos medicamentos de forma crónica hubiera predisuesto al paciente a desarrollar el compromiso hepático, sin embargo la relación de causalidad es difícil de establecer. Además porque según la información suministrada, el paciente recibía esta medicación de forma inconstante pero a dosis en rango terapéutico.

En conclusión, la varicela no es siempre una enfermedad benigna y puede presentar complicaciones graves que ponen en peligro la vida del paciente. Un niño previamente sano e inmunocompetente puede desarrollar una varicela severa y fatal a pesar del tratamiento específico con aciclovir. Esta es una enfermedad que puede prevenirse fácilmente mediante la administración de la vacuna que hay disponible

(30). En la actualidad se recomienda la administración universal de la vacuna de la varicela en algunos países desarrollados como Estados Unidos, Japón, Suecia y Alemania (31). En otros países como el nuestro, su uso está aún restringido a pacientes inmunodeprimidos o simplemente no está en el plan de vacunación. Algunos autores piensan que las recomendaciones para la vacunación universal son una idea errónea. Pero debe tenerse en cuenta que el objetivo ideal de la medicina no es el tratamiento de la enfermedad, sino su prevención. Debe también recordarse que la administración de una vacuna representa la medida más eficaz y de menor costo beneficio para prevenir los procesos infecciosos. Por estos motivos se considera que debería ser recomendada la vacunación generalizada de la población infantil con la vacuna de la varicela (32).

REFERENCIAS

1. Ziebold C, Lang R, Kries R, Weigl J, Schmitt HJ. Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany. A 1-year survey. *Pediatrics*. 2001; 108 (5): 79.
2. Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet*. 2006; 368: 1365-1376.
3. English R. Varicella. *Peds in Rev*. 2003; 24 (11): 372 –379.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Evaluation of Varicella Reporting to the National Notifiable Disease Surveillance System - United States, 1972–1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48:55–58.
5. Preblud SR. Varicella: complications and costs. *Pediatrics*. 1986;78: 728–735.
6. Pishvaian A, Bahrain M, Lewis JH, Lewis D. Fatal Varicella Zoster Hepatitis presenting with severe abdominal pain: A case report and review of the literature. *Dig Dis Sci*. 2006; 51 (7); 1221 –1225.
7. Shepp DH, Dandliker PS, Meyers JD. Treatment of varicella-zoster virus infection in severely immunocompromised patients. A randomized comparison of acyclovir and vidarabine. *N Engl J Med*. 1986; 314: 208–212.
8. Enright AM, Prober C. Antiviral therapy in children with varicella zoster virus and herpes simplex virus infections. *Herpes*. 2003; 10: 32–37.
9. Harris D, Redhead J. Should acyclovir be prescribed for immunocompetent children presenting with chickenpox? *Arch Dis Child*. 2005; 90(6): 648-650.
10. Gnann JW. Varicella zoster virus: atypical presentations and unusual complications. *J Infect Dis*. 2002;/186(Suppl.1):/S91-8.
11. Anderson DR, Schwartz J, Hunter NJ, Cottrill C, Bisaccia E, Klainer AS. Varicella hepatitis: a fatal case in a previously healthy, immunocompetent adult. *Arch Intern Med*. 1994; 154: 2101-2106.
12. Tojimbara T, So SK, Cox KL, Berquist WE, Egawa H, Garcia-Kennedy R, Esquivel CO. Fulminant hepatic failure following varicella zoster infection in a child. A case report of successful treatment with liver transplantation and perioperative acyclovir. *Transplantation*. 1995; 60: 1052-1053.
13. Häusler M, Schaade L, Kemény S, Schweizer K, Schoenmackers C, Ramaekers VT. Encephalitis related to primary varicella-zoster virus infection in immunocompetent children. *J. Neurol. Sci*. 2002; 195: 111–116.
14. Kalyoncu M, Odemis E, Aynaci M, Karacal U, Okten A. An Unusual Varicella Zoster Infection Complicated by Purpura Fulminans and Multiorgan Failure in a Healthy Infant. *Scand J Infect Dis*. 2000; 35.

15. Diaz F, Muñoz M, Nieto I, Soult JA, Lopez JD. Varicela letal en un niño Inmunocompetente. *An Esp Pediatr.* 2001; 55: 483-484.
16. Sherman RA, Silva J Jr, Gandour-Edwards R. Fatal varicella in an adult: case report and review of the gastrointestinal complications of chick-cella-zoster immunoglobulins (VZIG) may modify the natural enpox. *Rev Infect Dis.* 1991;13:424-427.
17. Soriano V, Bru F, Gonzalez-Lahoz J. Fatal varicella hepatitis in a patient with AIDS [letter]. *J Infect.* 1992;25:107.
18. Morishita K, Kodo H, Asano S, Fuji H, Miwa S. Fulminant varicella hepatitis following bone marrow transplantation [letter]. *JAMA.* 1985; 253: 511.
19. Patti ME, Selvaggi KJ, Kroboth FJ. Varicella hepatitis in the immunocompromised adult: a case report and review of the literature. *Am J Med.* 1990; 88: 77-80.
20. Lantner R, Rockoff JB, DeMasi J, Boran-Ragotzy R, Middleton E Jr. Fatal varicella in a corticosteroid-dependent asthmatic receiving troleandomycin. *Allergy Proc.* 1990; 11: 83-87.
21. Rogers SY, Irving W, Harris A, Russell NH. Visceral varicella zoster infection after bone marrow transplantation without skin involvement and the use of PCR for diagnosis. *Bone Marrow Transplant.* 1995; 15: 805-807.
22. Ross JS, Fanning WL, Beautyman W, Craighead JE. Fatal massive hepatic necrosis from varicella-zoster hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 1980; 74: 423-427.
23. Lee S, Ito N, Inagaki T, Okajima T, Muramatsu A, Ito Y, Dojo M, Et al. Fulminant varicella infection complicated with acute respiratory distress syndrome, and disseminated intravascular coagulation in an immunocompetent young adult. *Intern Med.* 2004; 43(12): 1205-1209.
24. Dits H, Frans E, Wilmer A., Van Ranst M, Fevery J, Bobbaers H. Varicella-Zoster Virus Infection Associated with Acute Liver Failure. *Clin Infect Dis.* 1998; 27:209-210.
25. Hausler M, Schaade L, Kemeny S, Schweizer K. Encephalitis related to primary varicella-zoster virus infection in immunocompetent children. *J Neurol Sci.* 2002; 195: 111 -116.
26. Carreño A, Lopez J, Verdú A, Rianza M, Garcia E. Varicella encephalopathy in immunocompetent children. *J Paediatr Child Health.* 2007; 43: 193-195.
27. Björnsson E. Hepatotoxicity associated with antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand.* 2008; 12.
28. Koenig SA, Et al. Valproic Acid-induced Hepatopathy: Nine New Fatalities in Germany from 1994 to 2003. *Epilepsia.* 2007; 47(12): 2027.
29. Cotarlu D, Zaldman JL. Vaiproic Acid and the Liver. *Clin Chem.* 1988; 34 (5): 890-897.
30. Spingarn RW, Benjamin JA. Universal vaccination against varicella. *N Engl J Med.* 1998; 338: 683.
31. Committee of Infectious Diseases of the American Academics of Pediatrics. Recommendations for the use of live attenuated varicella vaccine. *Pediatrics.* 1995; 95: 791-796.
32. Prevention of varicella. Recommendations of the Advisory Committee On Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 1996; 45: RR11: 1-36.