

Vasculitis necrotizante hemorrágica asociada a infección por virus varicela zoster: Reporte de caso y revisión de la literatura

Cortés-Medina Julio César,* Guerrero-Rascón Carlos Alberto,** Martínez-Madrigal Fernando***

*Departamento de Enseñanza Clínica e Investigación. ISSSTE. Hospital General Vasco de Quiroga. Morelia, Michoacán, México.

Departamento de Neurocirugía. ISSSTE, Hospital General Vasco de Quiroga, Morelia, Michoacán, México. *Departamento de Patología. Hospital General Regional No. 1. Morelia, Michoacán, México.

Revista Mexicana de Neurociencia

Noviembre-Diciembre, 2011; 12(6): 373-377

INTRODUCCIÓN

El virus varicela zoster (VVZ) es un alfa-herpesvirus, el cual causa varicela y herpes zoster (HZ). La varicela es resultado de la infección primaria por VVZ. Comúnmente se presenta en la edad pediátrica asociada a fiebre y lesiones vesiculares pruriginosas. El herpes zoster, cuya tasa de ocurrencia es de tres a cinco casos por 1,000 personas al año, representa una reactivación espontánea de la infección por VVZ, el cual permanece latente en las neuronas de los ganglios sensitivos, posterior a una infección prima-

ria por VVZ.¹ Sin embargo, algunos estudios indican que el DNA viral se encuentra presente en células neuronales, mientras otros demuestran el VVZ en células satélite adyacentes a las neuronas ganglionares durante la latencia.² El HZ se caracteriza por una disfunción neuroquímica central o periférica responsable del dolor radicular, seguido de erupción cutánea vesicular. El VVZ infecta una amplia variedad de tipos celulares en el sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP), lo que justifica múltiples entidades clínicas asociadas con el mismo. Aunque se encuentra establecida la relación entre

RESUMEN

Introducción: La vasculitis necrotizante del sistema nervioso central secundaria a infección por el virus varicela zoster (VVZ) constituye una rara entidad, resultado de la invasión directa de los vasos sanguíneos. El objetivo es dar a conocer el caso clínico de una hemorragia parenquimatosa como resultado de una vasculitis cerebral por herpes zoster. **Caso clínico:** Un hombre de 19 años de edad con antecedente de infección primaria por VVZ unos días antes de su ingreso, se presenta con cefalea súbita de severa intensidad, hemiparesia izquierda, escala de coma de Glasgow de 9 puntos, anisocoría a expensas de pupila derecha, secundarios a hemorragia parenquimatosa. El diagnóstico histopatológico fue compatible con vasculitis necrotizante de origen viral. **Conclusiones:** La vasculitis cerebral constituye una causa rara de hemorragia intracraneana que debe ser de sospecha en un paciente con historia de infección reciente por VVZ. Los estudios de resonancia magnética y angiografía convencional son elementos útiles en el diagnóstico; sin embargo, son pobres indicadores de la presencia de vasculitis. Por lo tanto, el diagnóstico no depende de un solo método, sino de la correlación clínica, imagenológica e histopatológica.

Palabras clave: Hemorragia cerebral, herpes-zoster, sistema nervioso central, vasculitis.

Hemorrhagic necrotizing vasculitis associated with varicella-zoster virus infection: A case report and literature review

ABSTRACT

Introduction: Necrotizing vasculitis of the central nervous system due to varicella zoster virus (VZV) infection implicates an infrequent entity due to direct invasion of the blood vessels. The objective is to present the clinical case of a parenchymal hemorrhage associated with herpes zoster cerebral vasculitis. **Case report:** A 19-year-old man with history of recent VZV infection presents with severe headache, left hemiparesis, a Glasgow coma scale of 9 points, right anisocoria secondary to parenchymal hemorrhage. The histopathological diagnosis was compatible with viral necrotizing vasculitis. **Conclusions:** Cerebral vasculitis is a rare cause of intracranial hemorrhage that should be suspected in a patient with history of recent VZV infection. Magnetic resonance imaging and conventional angiography studies are useful elements in the diagnosis; however, they are poor indicators of the presence of vasculitis. Thus, the diagnosis does not rely on a single method, but on the clinical, imagenological and histopathological correlation.

Key words: Central nervous system, cerebral hemorrhage, herpes-zoster, vasculitis.

angeítis e infarto cerebral postvaricela, la presentación de vasculitis por herpes con hemorragia intracebral (HIC) no está descrita completamente en la literatura.³ Esto justifica la realización de una revisión bibliográfica sobre vasculopatía cerebral asociada a HIC por reactivación de VVZ a propósito de un caso clínico de los autores.

REPORTE DE CASO

Hombre de 19 años de edad que ingresó en noviembre de 2010 al Hospital General Vasco de Quiroga de Morelia, Michoacán, destacando entre sus antecedentes en las últimas semanas infección primaria por VVZ con lesiones vesiculares en regiones cervico-craneal y torácico con distribución dermatómica a nivel T5 y T10, que ingresó por un cuadro de cefalea aguda generalizada de inicio súbito, de severa intensidad, sin factores desencadenantes, acompañada de hemiparesia izquierda cuantificada en 2/5 de acuerdo con la escala de Daniels. Miembros torácico y pélvico derecho con fuerza muscular 4/5. Al examen neurológico se objetivó estado de conciencia con Glasgow de 9 puntos (apertura ocular: 2 puntos, reacción verbal: 3 puntos, respuesta motora: 4 puntos), anisocoria a expensas de midriasis derecha. A la exploración general con TA: 130/70 mmHg, FC: 65 lpm, FR: 16x', temperatura: 36 °C, con múltiples erupciones cutáneas vesiculares en la división oftálmica derecha del nervio trigémino, dermatomas cervicales C2, C3, paladar blando y farínge. Por lo anterior y ante la sospecha de síndrome cráneo hipertensivo se solicitó tomografía axial computada (TAC) de cráneo simple, que mostró una imagen hiperdensa en lóbulos parietal y temporal derechos con halo hipodenso, colapso del sistema ventricular supratentorial ipsilateral y desplazamiento de la línea media (*Figura 1*). La resonancia magnética (RM) de encéfalo en secuencias ponderadas en T1, T2 y FLAIR, mostró datos compatibles con hemorragia parenquimatosa, edema cerebral y necrosis subcortical de predominio en lóbulos parietotemporales derechos (*Figura 2*). La analítica sanguínea mostró hemoglobina de 13.1 g/dL, hematocrito 38.8%, plaquetas 349 mil/mm³, leucocitos 14.5 mil/mm³ (linfocitos 12.2%, monocitos 11.1%), glucosa 124 mg/dL, creatinina 2.4 mg/dL, urea 81.3 mg/dL, nitrógeno ureico en sangre de 38 mg/dL, sodio 150 mEq/l, potasio 6.4 mEq/l, actividad de aspartato-aminotransferasa (AST) 57 UI/l, alanino-aminotransferasa (ALT) 59 UI/l y fosfatasa alcalina 43UI/l. La detección cualitativa de Anti-VIH 1 y 2 en suero con resultado negativo. Determinación negativa de anticuerpos antihepatitis A, B y C.

Se efectuó tratamiento a base de aciclovir VO 800 mg, 5 veces/día durante diez días y vancomicina 2 g/día c/6 h, además de dexametasona, dopamina, difenilhidantoína, omeprazol y magnesio. Con posible daño prerrenal y toxicidad farmacológica; sin embargo, con evolución satisfactoria. El paciente fue sometido a craniectomía descompresiva temporal derecha. En las siguientes ocho semanas el paciente presentó franca mejoría, con funciones mentales superiores sin alteraciones, nervios craneales sin evidencia de lesión, fuerza muscular 4/5 en miembros torácicos y miembros pélvicos y sistema sensitivo sin datos patológicos. El resultado histopatológico reportó signos de isquemia aguda neuronal asociada con intensa hemorragia reciente y vasculitis necrotizante de vasos de pequeño calibre, consistentes con vasculitis viral. Los vasos sanguíneos mostraron una pared delgada, algunos de ellos con necrosis fibrinoide focal e infiltrado por neutrófilos y macrófagos (*Figura 3*).

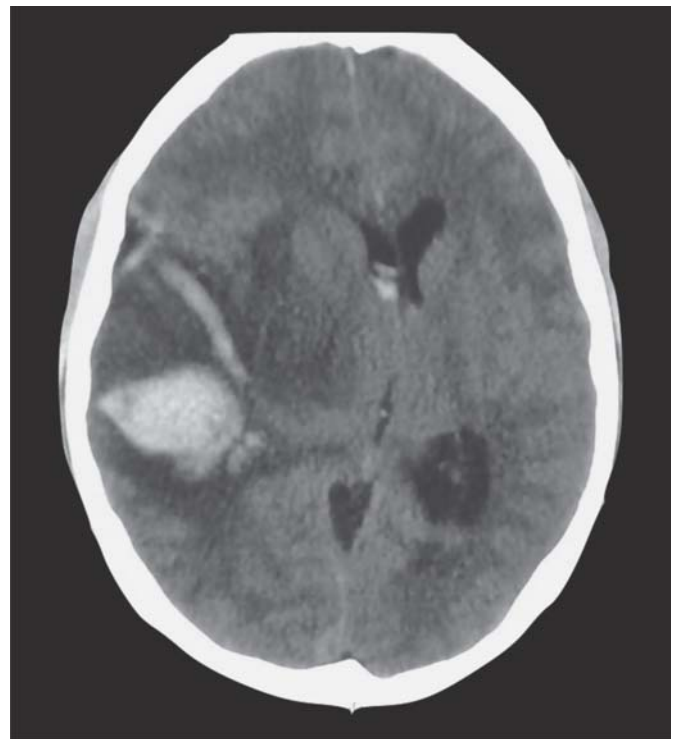


Figura 1. Tomografía axial computada de cráneo simple que muestra zona hiperdensa en lóbulos parietal y temporal derechos con halo hipodenso, colapso del sistema ventricular supratentorial ipsilateral y desplazamiento de la línea media.

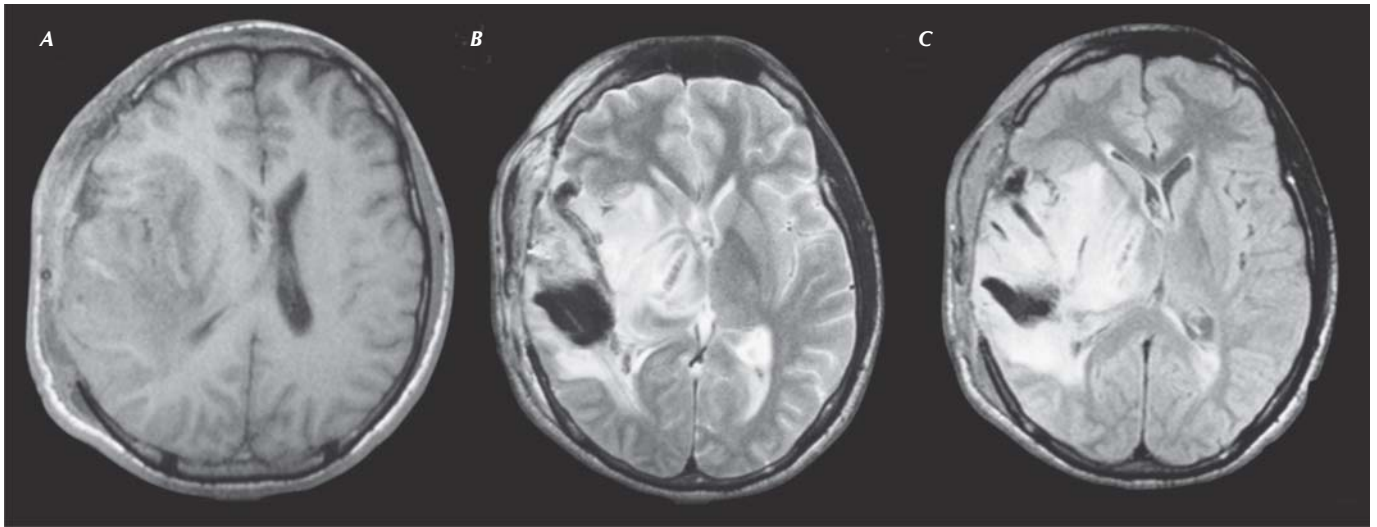


Figura 2. Resonancia magnética de encéfalo que muestra hemorragia parenquimatosa, necrosis y edema cerebral subcortical, de predominio en lóbulos parietotemporales derechos. **A.** Corte axial, secuencia ponderada en T1. **B.** Corte axial, secuencia ponderada en T2. **C.** Corte axial, secuencia FLAIR.

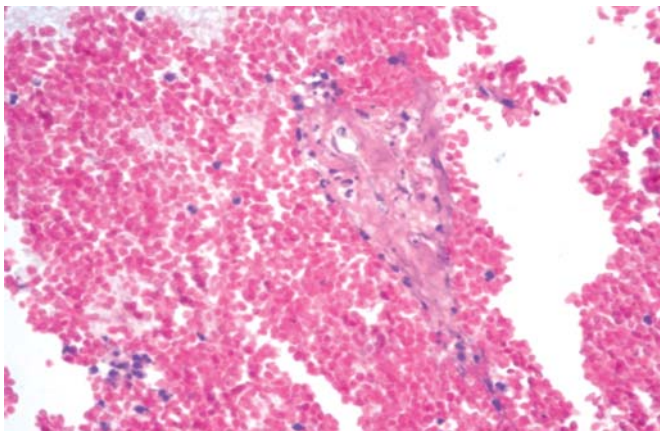


Figura 3. Fotomicrografía de tejido cerebral que muestra vasculitis necrosante de vasos de pequeño calibre (hematoxilina y eosina, 40x).

DISCUSIÓN

El VVZ causa una enfermedad exantemática febril aguda, llegando a permanecer latente en las neuronas de los ganglios espinales y craneales del SNP en la mayoría de los individuos afectados.^{4,5} Las vasculitis del SNC pueden ser idiopáticas o estar asociadas a un proceso sistémico tales como enfermedad del tejido conectivo ó infección. Esta distinción cobra importancia en la evaluación inicial de estos enfermos debido al distinto enfoque terapéutico que esto implica.⁶

El hecho de que exista extensión directa del virus a las arterias intracraneales en las que las lesiones de los dermatomas de la varicela son máximas sugiere que la diseminación del mismo puede producirse por dos vías: a través de la división oftálmica del nervio trigémino causando una angeítis de la arteria carótida interna con células multinucleadas y por propagación hematógica vía sistema nervioso simpático.⁷⁻¹⁰ En nuestro paciente, el rash y la hemorragia no ocurrieron simultáneamente, por lo que sugiere un patrón de diseminación trigeminovascular; sin embargo, la vasculitis por VVZ sin evidencia alguna de rash por varicela ha sido también descrita, aunque es poco común.¹¹ La enfermedad neurológica se desarrolla semanas o meses después del zóster, atribuyendo el perfil temporal a un proceso arteriosclerótico de fondo sin sospechar infección viral de las arterias cerebrales. Las características de la vasculitis por VVZ son similares a la fase proliferativa de un proceso aterosclerótico (un trastorno inflamatorio crónico); sin embargo, no hay estudios que indiquen una relación causal entre VVZ y aterosclerosis.¹²

Los síndromes herpéticos craneales se encuentran representados por el herpes oftálmico y el herpes del ganglio geniculado (Ramsay Hunt). El herpes oftálmico constituye 10-15% de todos los casos de infección por VVZ, el dolor y la erupción se producen en la primera división del nervio trigémino y los cambios patológicos se centran en el ganglio de Gasser.¹³ En pacientes inmunocompetentes existe disemina-

ción a vasos de gran calibre, mientras que en individuos inmunocomprometidos a vasos de pequeño calibre, teniendo a su vez relación con la leucoencefalopatía multifocal progresiva, así como con endoencefalitis.^{14,15}

La mayor parte de la literatura respecto a la vasculopatía por VVZ corresponde a reportes de casos. La revisión actual más grande (2008) sobre 30 casos verificados con bases virológicas determinó la frecuencia de rash, pleocitosis en LCR, anormalidades imagenológicas, tomográficas y por RM, alteraciones angiográficas y el valor de la detección del DNA del VVZ en LCR para confirmar el diagnóstico, además del tiempo de rash y la aparición de síntomas neurológicos, la frecuencia de implicación de arterias de pequeño y gran calibre y la estrategia terapéutica a seguir, por lo que es recomendable la correlación de los distintos elementos diagnósticos para la búsqueda intencionada de enfermedad vascular cerebral en este tipo de pacientes.¹⁶

Las complicaciones del SNC por VVZ incluyen encefalitis, meningitis aséptica, mielitis, ataxia cerebelosa aguda, síndrome de Reye, síndrome de Ramsay Hunt y vasculitis, esta última produciendo áreas de isquemia, infarto y hemorragia. Estas complicaciones están dadas debido a la afección de vasos de pequeño y gran calibre.^{17,18}

En el presente caso existió un intervalo de cinco días entre el rash por varicela y la hemorragia intracraneal, cuyos hallazgos clínicos, imagenológicos e histopatológicos evidencian un proceso agudo. Así, el patrón histopatológico que orienta o tipifica el tipo de lesión vasculítica es la necrosis fibrinoide, la cual se encuentra relacionada a vasculitis aguda.¹⁹ A su vez, es importante hacer mención de la angitis granulomatosa del SNC, poco frecuente, que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre del cerebro, médula espinal y meninges, y que no está asociada a ninguna enfermedad neurológica ni sistémica.^{20,21} Nuestro paciente no es inmunocomprometido; sin embargo, presenta vasculopatía de vasos de pequeño calibre, en vez de lo esperado. La necrosis fibrinoide de vasos de gran calibre ha sido asociada a hemorragia intracraneal en vasculitis por abuso de metanfetaminas.²²

La literatura establece dos mecanismos principales de hemorragia intracraneal relacionada a infección o inflamación, el primero es por rotura aneurismática y el segundo debido a trombosis venosa cerebral.²³ En la mayoría de los casos el DNA del VVZ en LCR es negativo. En el presente estudio no se reporta, ya que la punción lumbar se encontraba rela-

tivamente contraindicada por presencia de rash en el sitio de punción, además del síndrome de cráneo hipertensivo. Con base en los estudios de laboratorio y al tratamiento farmacológico empleado, se establece posible daño prerrenal y toxicidad farmacológica; no obstante, con evolución satisfactoria.

La RM constituye un método diagnóstico útil en la localización de lesiones isquémicas asociadas con vasculitis cerebral. Sin embargo, también son pobres indicadores de presencia o ausencia de vasculitis. La angiografía convencional no siempre correlaciona con la actividad de la enfermedad, presentando poca sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de vasculitis cerebral.^{24,25} El estudio histopatológico puede demostrar el virus en la pared del vaso sanguíneo.

CONCLUSIONES

El presente caso ilustra una vasculitis necrotizante y hemorragia intracraneal donde la infección por VVZ debe ser considerada como posible factor etiológico. El diagnóstico no depende de un método por sí solo, sino de la correlación clínica, imagenológica e histopatológica.

REFERENCIAS

1. Arvin AM. Varicella-zoster virus. In: Fields B. (ed.). *Virology*, 3rd. Ed. New York: Raven Press; 1995, p. 2547-86.
2. Croen KD, Ostrove JM, Dragovic LJ, Straus SE. Patterns of gene expression and sites of latency in human nerve ganglia are different for varicella-zoster and herpes simplex viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 9773-7.
3. Giller RH, Winistorfer S, Grose C. Cellular and humoral immunity to varicella zoster virus glycoproteins in immune and susceptible human subjects. *J Infect Dis* 1989; 160: 919-28.
4. Kleinschmidt-DeMasters BK, Amlie-Lefond C, Gilden DH. The patterns of varicella zoster virus encephalitis. *Hum Pathol* 1996; 27: 927-38.
5. Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, Wellish M, Hedley-Whyte ET, Rentier B, Mahalingam R. Varicella zoster virus, a cause of waxing and waning vasculitis: the New England Journal of Medicine case 5-1995 revisited. *Neurology* 1996; 47: 1441-6.
6. Woolfenden AR, Tong DC, Marks MP, Ali AO, Albers GW. Angiographically defined primary angitis of CNS. Is it really benign? *Neurology* 1998; 51: 183-8.
7. Melanson M, Chalk C, Georgevich L. Varicella-zoster virus DNA in CSF and arteries in delayed contralateral hemiplegia: evidence for viral invasion of cerebral arteries. *Neurology* 1996; 47: 569-70.
8. Reshef E, Greenberg SB, Jankovic J. Herpes zoster ophthalmicus followed by contralateral hemiparesis: report of two cases and review of literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 122-7.
9. Amlie-LeFond C, Kleinschmidt-DeMasters BK, Mahalingam R, Davis LE, Gilden DH. The vasculopathy of varicella-zoster virus encephalitis. *Ann Neurol* 1995; 37: 784-90.
10. Linnemann CC Jr, Alvira MM. Pathogenesis of varicella-zoster angitis in the CNS. *Arch Neurol* 1980; 37: 239-40.
11. Reyes MG, Fresco R, Chokroverty S, Salud EQ. Viruslike particles in granulomatous angitis of the central nervous system. *Neurology* 1976; 26: 797-9.

12. Sotrel A. Varicella Zoster Virus and CNS Vasculitis. *Neurology* 1998; 51: 324-5.
13. Gildea DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurologic complications of varicella zoster virus reactivation. *N Engl J Med* 2000; 342: 635-46.
14. Morgello S, Block GA, Price RW. Varicella-zoster virus leukoencephalitis and cerebral vasculopathy. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 173-7.
15. Dueland AN, Devlin M, Martin JR. Fatal varicella-zoster virus meningoradiculitis without skin involvement. *Ann Neurol* 1991; 29: 569-72.
16. Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, Wellish MC, Forghani B, Schiller A, et al. The Varicella zoster virus vasculopathies Clinical, CSF, imaging, and virologic features. *Neurology* 2008; 70: 853-60.
17. Hayman M, Hendson G, Poskitt KJ, Connolly MB. Postvaricella angiopathy: report of a case with pathologic correlation. *Pediatr Neurol* 2001; 24: 387-9.
18. Kleinschmidt-DeMasters BK, Gildea DH. Varicella-zoster virus infections of the nervous system: clinical and pathologic correlates. *Arch Pathol Lab Med*. 2001; 125: 770-80.
19. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *Q. J Med* 1994; 87: 671-8.
20. Yoong MF, Blumberg PC, North JB. Primary (granulomatous) angitis of the central nervous system with multiple aneurysms of spinal arteries. *J Neurosurg* 1993; 79: 603-7.
21. De Reuck J, Crevits L, Sieben G. Granulomatous angitis of the nervous system: a clinicopathological study of one case. *J Neurol* 1982; 277: 49-53.
22. Shibata S, Mori K, Sekine I, Suyama H. [An autopsy case of subarachnoid and intracerebral hemorrhage and necrotizing angitis associated with methamphetamine abuse]. *No To Shinkei* 1988; 40: 1089-94.
23. Takeoka M, Takahashi T. Infectious and inflammatory disorders of the circulatory system and stroke in childhood. *Curr Opin Neurol*. 2002; 15: 159-64.
24. Greenan TJ, Grossman RI, Goldberg HI. Cerebral vasculitis: MR imaging and angiographic correlation. *Radiology* 1992; 182: 65-72.
25. Duna GF, Calabrese LH. Limitations of invasive modalities in the diagnosis of primary angitis of the central nervous system. *J Rheumatol* 1995; 22: 662-67.



Correspondencia: Dr. Julio César Cortés Medina.
 Depto. de Enseñanza Clínica e Investigación. ISSSTE. Hospital
 General Vasco de Quiroga, Trabajadores de Agricultura S/N,
 Morelia, Michoacán, México. C.P. 58120. Tel.: 01(443) 312-1142,
 Fax: 3-12-11-16
 Correo electrónico: cortes.med@hotmail.com

*Artículo recibido: Agosto 1, 2011.
 Artículo aceptado: Noviembre 4, 2011.*