

Varicela visceral en paciente pediátrico, reporte de un caso clínico

Visceral varicella in pediatric patients, clinical case report

Margarita María Suárez¹, Isabel Cristina Maya¹, Marcela María Betancourt¹, David Andrés Espinal²

Resumen

Se presenta el caso de un paciente pediátrico de 10 años, inmunosuprimido con corticosteroides y metotrexato por enfermedad reumatológica de base, que presentó varicela visceral con manifestaciones atípicas tales como compromiso pulmonar, hepático y alteraciones hematológicas. Inicialmente, no tuvo manifestaciones cutáneas, las cuales desarrolló a los ocho días de evolución, por lo cual requirió apoyo en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y manejo multidisciplinario. La varicela es una enfermedad exantemática frecuente, considerada benigna con presentación leve y de resolución espontánea, en pacientes sin compromiso inmunitario. Por el contrario, la infección por este virus en pacientes inmunosuprimidos es una entidad que amenaza potencialmente la vida, principalmente cuando se presenta con compromiso visceral. Se debe considerar la posibilidad de infección por el virus varicela zóster en pacientes con disfunción hepática inexplicable asociada a dolor abdominal o lumbar, bajo condiciones de inmunosupresión, aun en ausencia de exposición viral o compromiso en piel; tanto la complicación hepática como la de los otros sistemas se han relacionado con alta morbimortalidad. Un alto índice de sospecha de varicela grave en el paciente inmunosuprimido, es importante para el diagnóstico y manejo oportuno.

Palabras clave: inmunosuprimido, pediatría, varicela visceral.

Abstract

We report the case of a 10 years old pediatric patient immunosuppressed with steroids and methotrexate for rheumatological disease who presents atypical varicella with visceral involvement such as lung, liver and blood disorders, without skin manifestations initially which development to the 8-day, requiring support in pediatric intensive care unit and multidisciplinary management. Chickenpox is a common rash illness, considered benign with a mild and limited in immunocompetent patients. By contrast, infection with this virus in immunosuppressed patients is an entity that potentially life threatening, especially when presented with visceral involvement. Infection with varicella-zoster virus should be considered in patients with unexplained liver dysfunction associated with abdominal or back pain under conditions of immunosuppression, even in the absence of viral exposure or skin compromise. The hepatic involvement as both of the other systems has been associated with high morbidity and mortality. A high index of suspicion of severe varicella in immunosuppressed patients is important for diagnosis and timely management.

Keywords: immunocompromised; pediatrics; visceral varicella.

Introducción

La varicela es una enfermedad exantemática frecuente de la infancia, causada por el virus varicela zóster^(1,2), cuya evolución es benigna y de resolución espontánea en la mayoría de los pacientes^(1,3). Sin embargo, puede tener una presentación "atípica", principalmente en pacientes con inmunosupresión primaria o secundaria a enfermedad de base o a medicación; en estos pacientes puede manifestarse en forma progresiva, grave y asociada a alta morbimortalidad.

En el presente artículo se describe la evolución clínica de un paciente inmunosuprimido que

presentó varicela visceral y se hace una revisión de la literatura científica sobre esta enfermedad, ya que por su baja prevalencia requiere un alto índice de sospecha de complicaciones y un oportuno manejo de sus manifestaciones para disminuir la morbimortalidad asociada.

Caso clínico

Se trata de un paciente de 10 años de edad, con antecedentes de nefropatía membranoproliferativa y enfermedad de Still grave, diagnosticada cinco años antes. Se encontraba en tratamiento ambulatorio con: prednisolona (1,5 mg/kg al día), metotrexato, cloroquina, calcio más vitamini-

1 Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia
2 Departamento de Pediatría, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

Recibido: 12/10/2011; Aceptado: 08/02/2012
Correspondencia: Autor responsable de correspondencia:
Margarita Suárez, Calle 78B N° 69 -240, Medellín, Colombia
Teléfono: (313) 613 8823 dirección electrónica: margaralema@hotmail.com

na D1, ácido fólico y omeprazol. Tenía completo el plan ampliado de inmunización para su edad, sin haber recibir la vacuna contra la varicela.

Refería ocho días de evolución de dolor en la región lumbar y contacto reciente con un hermano que había presentado varicela, por lo cual había consultado dos días antes a otra institución donde le administraron tratamiento sintomático y le dieron de alta. Sin embargo, consultó a nuestra institución por la progresión del dolor lumbar, refiriendo, además, fiebre, odinofagia, malestar general, disuria, tenesmo vesical y aparición de dos lesiones microvesiculares en el dorso de la mano derecha, desde el día anterior.

En el examen físico se identificaron escasas lesiones vesiculares en la mano, sin ningún otro hallazgo patológico.

Se solicitan exámenes de laboratorio (tabla 1) y, por ser paciente de alto riesgo de complicaciones secundarias a inmunosupresión farmacológica de base asociada a contacto epidemiológico, se hospitalizó y se inició inmunoglobulina hiperinmune anti-varicela-zóster, aciclovir intravenoso y analgesia.

A las 48 horas del ingreso hospitalario, presentó síndrome de dificultad respiratoria progresivo y aumento de la necesidad de oxígeno, asociado a pico febril, hemoptisis, hematemesis, hematococia, hipertensión y edemas.

En la radiografía de tórax se encontró infiltrado intersticial difuso sin consolidación y una silueta cardiopulmonar normal (figura 1A).

En los exámenes de laboratorio se encontró elevación importante de las enzimas hepáticas, con prolongación de los tiempos de coagulación, lo que sugería disfunción hepática (tabla 1). Además, se reportó: test de Tzank, positivo; serología negativa para hepatitis virales; IgM e IgG negativas para citomegalovirus y virus de Epstein-Barr; dislipidemia mixta, e inmunoglobulinas A, E y M normales, con inmunoglobulina G en un rango inferior pero sin agammaglobulinemia, por lo que no se ordenó gammaglobulina G humana específica.

Se suspendieron los medicamentos hepatotóxicos (metrotexato), y se inició apoyo con transfusiones, antihipertensivos y antibióticos de amplio espectro (vancomicina-meropenem).

El paciente presentó deterioro progresivo del estado general, por lo que fue trasladado a la unidad de cuidados intensivos pediátricos, con diagnóstico de varicela grave con compromiso multiorgánico (pulmonar, hepático, renal, gastrointestinal y coagulación intravascular diseminada).

El Grupo de Hepatología Pediátrica decidió dar inicio al tratamiento de la falla hepática con N-acetil cisteína, ácido ursodesoxicólico, vitamina



Figura 1: A) Rayos x AP de tórax: infiltrados intersticiales difusos de predominio parahiliar, silueta cardiopulmonar normal, sin consolidaciones, ni signos de derrame pleural B) RX portátil semisentado con infiltrados retinonodulares en los cuatro cuadrantes, evidencia de opacidad de base derecha y elevación diafragmática C) RX portátil: con progresión del compromiso reticulonodular bilateral y componente atelectásico de predominio izquierdo. TOT y CVC subclavio derecho en adecuada posición

Varicela visceral en paciente pediátrico, reporte de un caso clínico

Tabla 1. Exámenes de laboratorio clínico

Variable	Valores de referencia	Día 0	Día 2	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4
Hemoglobina	11,8 -14,6 g/dl	13,2	15,3	5,8	9,9	10	9,7
Hematocrito	35-47 %	41	47	17	30	28	29
Leucocitos	4.500-13.500x10 ³ /mm ³	27.800	64.400	3.200	4.900	8.900	10.200
Neutrófilos	1.800-8.000x10 ³ /mm ³	25.298	46.368	2.685	2.954	4.842	7.242
Linfocitos	1.500-6.500x10 ³ /mm ³	2.307	7.728	480	1.455	3.248	2.284
Plaquetas	150.000-450.000x10 ³ /mm ³	306.000	148.000	12.000	13.000	53.000	236.000
PCR	<1 mg/dl	3,79	6,6	5,92	4,61	4,6	4,5
Sedimentación	0-15 mm/hora	94	50	-	22	20	-
TP	9,6-12,3 s		24,9	12,8	10,8	-	-
INR	0,9-1,2 U		2,3	1,19	1	-	-
TPT	23,9-33 s		55,2	38,7	27,5	-	-
Fibringeno	200-400 mg/dl		118	295	-	-	-
AST	15-55 U/L		2.614	701	63	47	25
ALT	5-45 U/L		941	394	60	38	25
GGT	5-32 U/L		231	149	203	153	101
Amonio	15-45 µg/dl		122	71	50	-	-
Creatinina	0,3-0,7 mg/dl		0,8	0,5	0,4	0,4	0,5
BUN	7-16,8 mg/dl		2,1	15	18	13	-
Ferritina	7-140 ng/ml		>2.000	-	18.973	-	13.514

PCR: proteína C reactiva. TP: tiempo de protombina. INR: índice internacional normalizado. TPT: tiempo parcial de tromboplastina. AST: aspartato aminotransferasa. ALT: alanina aminotransferasa. GGT: gamma glutamil transpeptidasa BUN: nitrógeno ureico en sangre.

K, transfusiones, y lactulosa por estar el amonio en el rango superior.

A la semana del ingreso hospitalario, mientras se encontraba en la unidad de cuidados intensivos pediátricos, se sospechó síndrome hemofagocítico dados los niveles elevados de ferritina, LDH y triglicéridos, y en el hemograma que evidenció pancitopenia. Se practicó una biopsia por aspiración de médula ósea, la cual reportó franca disminución global de células. Se descartó un síndrome hemofagocítico y se inició tratamiento con esteroides a dosis de estrés, ácido tranexámico y filgrastim.

Presentó un estado crítico, fiebre, coagulación intravascular diseminada con rectorragias abun-

dantes, hematuria y sangrado por el sitio de inserción del catéter venoso central, asociada a anemia grave secundaria. Requirió líquidos intravenosos, soporte inotrópico y transfusiones de glóbulos rojos, plasma y crioprecipitados. Presentó un episodio de desaturación por lo cual requirió ventilación con presión positiva y aumento de FIO₂. En la radiografía de tórax de control se encontraron infiltrados alveolares en los cuatro cuadrantes con opacidad y elevación diafragmática en la base derecha (figura 1B). Con la ecografía torácica se descartó derrame pleural y se inició tratamiento respiratorio dirigido por sospecha de atelectasia.

Por las manifestaciones clínicas de inminente falla respiratoria asociada a neumonía de rápi-

da progresión demostrada por imágenes (figura 1C), fue intubado y recibió asistencia respiratoria mecánica. Presentó anisocoria, por lo cual se ordenó examen neurológico de imaginología, en el que se descartó sangrado del sistema nervioso central. La grave coagulación intravascular diseminada persistió a pesar de recibir hemoderivados y antifibrinolíticos, y se agregó factor VII recombinante para controlar la hemorragia.

A los 13 días de hospitalización, se observó mejoría de las pruebas de función hepática, la coagulación, el fibrinógeno y la ferritina, con persistencia de la anemia y la trombocitopenia (plaquetas de $13.000/\text{mm}^3$). Cesó el sangrado activo y hubo mejoría de los infiltrados pulmonares en la radiografía. Persistieron los picos febriles, por lo que se inició fluconazol (suspendido al descartar sobreinfección por hongos) y se aumentó la dosis de prednisolona por actividad de la enfermedad de base manifestada por la erupción cutánea con fenómeno de Koebner.

A pesar de estas medidas, el paciente presentó deterioro clínico con reactivación del sangrado en los sitios de venopunción; además, falló la retirada del tubo de tórax por persistencia de la hipoxemia resistente al tratamiento y el síndrome de dificultad respiratoria aguda; la tensión arterial sistémica mostró cifras por encima de percentil 99, por lo cual requirió nitroprusiato de sodio intravenoso y, posteriormente, minoxidil, clonidina, enalapril, nifedipina y metoprolol.

Posteriormente, se pudieron disminuir los parámetros de asistencia respiratoria y siete días la retirada del tubo de tórax fue exitosa. Se controló la coagulopatía y cesó el sangrado activo. En una nueva biopsia de médula ósea se encontró disminución subcortical de células, con un total de 30 % e integridad de las tres líneas celulares; los cultivos de médula ósea fueron negativos.

Permaneció bajo vigilancia clínica en una sala de hospitalización. Hubo resolución de la falla or-

gánica múltiple, control de la presión arterial y adecuada tolerancia a la disminución de la FIO_2 . Permaneció afebril y sin manifestaciones clínicas de actividad de su enfermedad de base. Se normalizó el número de plaquetas y se lograron valores seguros de hemoglobina, sin aumento de los reactantes de fase aguda. Toleró la vía entérica y la medicación oral con antihipertensivos, esteroides y metrotexato. Se decidió el manejo ambulatorio con seguimiento estricto del equipo multidisciplinario; sin embargo, el paciente se perdió del seguimiento institucional.

Discusión

La varicela es una enfermedad exantemática frecuente, propia de la infancia, muy contagiosa por vía respiratoria y por contacto directo. Es causada por la primoinfección del virus de la varicela zóster ^(1,2) y, tradicionalmente, se considera benigna, con presentación clínica leve y resolución espontánea, en pacientes sin compromiso inmunológico ⁽³⁾. Por el contrario, en pacientes inmunosuprimidos es una entidad que amenaza potencialmente la vida, principalmente cuando se presenta con compromiso visceral, ya que se asocia con una gran morbimortalidad, especialmente en pacientes que reciben tratamiento con esteroides ^(4,5). En estos casos se presenta 32 % de riesgo de diseminación visceral (neumonía, encefalitis y hepatitis) y 7 % de muertes, y la neumonía es la causa más frecuente de complicaciones y de muerte ^(1,4).

Se ha observado que la mayoría de los pacientes inmunosuprimidos muertos por varicela visceral, con falla hepática o sin ella, había recibido esteroides, por lo cual se ha dicho que su uso incrementa el riesgo de varicela grave o fatal. Dowell y Bresee reportaron que en los pacientes que habían desarrollado varicela y estaban en tratamiento con esteroides en el mes anterior, aun a dosis de 2 mg/kg al día o menos, la razón de momios (*odds ratio*) había sido de 420 en comparación con los sujetos control ⁽⁶⁾.

La varicela con diseminación visceral puede comprometer el pulmón, el hígado, el sistema nervioso ⁽¹⁾ o el páncreas, y producir alteraciones hematológicas, como trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada, entre otras ⁽⁷⁾.

La hepatitis por varicela es una complicación poco frecuente, caracterizada por su evolución tórpida y de mal pronóstico, que progresa a falla hepática fulminante, generalmente fatal ⁽⁴⁾. La población con mayor riesgo son los pacientes con inmunosupresión iatrogénica o adquirida, incluida la posterior a trasplantes, con esplenectomía, en tratamiento crónico con esteroides u otro agente inmunosupresor, utilizados en asma o en enfermedades del colágeno ^(1,8).

Aunque la hepatitis leve se presenta en 3 % de los niños sin déficit inmunológico durante la infección primaria por varicela, la falla hepática aguda suele ser una complicación fatal en los pacientes inmunosuprimidos. Además, en la varicela visceral lo usual es que se presenten pocas lesiones cutáneas o ninguna al inicio de las manifestaciones clínicas ^(4,7).

Esta complicación se presenta clínicamente con dolor abdominal agudo y lumbar grave, como fue en el presente caso, asociado a manifestaciones sistémicas por varicela, como fiebre, escalofríos y fatiga ⁽⁸⁾.

Rowland, *et al.*, describieron en 1995, 13 casos de varicela visceral en niños con leucemia linfoblástica aguda. Diez 10 refirieron dolor intenso en el abdomen o en la espalda, como presentación inicial; 9 de ellos presentaron menos de cinco lesiones vesiculares en piel y uno nunca desarrolló exantema ⁽⁹⁾.

En otro estudio en pacientes con trasplante de médula ósea, se encontró un intervalo de seis días entre el inicio del dolor abdominal y el desarrollo del exantema característico de la varicela ⁽¹⁰⁾.

En el cuadro clínico típico de la enfermedad, las lesiones cutáneas preceden los síntomas viscerales. Sin embargo, cuando existe compromiso

inmunológico los síntomas gastrointestinales superiores, como dolor abdominal y lumbar, se presentan antes de las manifestaciones viscerales, especialmente las hepáticas ^(4,8). Las anormalidades de laboratorio clínico, incluyendo la elevación de las enzimas hepáticas, ocasionalmente preceden la erupción cutánea ⁽⁷⁾.

Cuando hay importante sospecha de varicela visceral, se puede comprobar la viremia mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en suero, con la cual se detecta el ADN del virus de la varicela zóster ^(4,11,12). En la biopsia hepática se ha encontrado necrosis hepática en parches con distribución centrolobulillar, así como esteatosis microvesicular y macrovesicular, pero mínima inflamación. También, se encuentra aumento del hierro, con mayor almacenamiento hepatocelular y en las células de Kupffer. Con microscopía electrónica se pueden encontrar partículas intranucleares redondeadas, cuya morfología corresponde a cápsides de virus herpes ⁽¹¹⁾.

La administración de inmunoglobulina para varicela en las primeras 72 horas, evita o modifica el curso de la enfermedad ^(1,4). Se recomienda para todo niño inmunosuprimido que haya estado en contacto con un caso índice de varicela, aunque tenga historia de haber desarrollado la enfermedad previamente. Se ha descrito una efectividad de hasta 84 % con la administración temprana de inmunoglobulina hiperinmune, en la profilaxis para varicela ⁽⁴⁾. Sin embargo, en el caso presentado, esto no se hizo cuando consultó por primera vez, lo cual podría haber influido en el desarrollo de las complicaciones descritas.

Con respecto a la vacuna, en un estudio de 25 pacientes con enfermedad reumatológica juvenil, se encontró que la vacuna para varicela era segura en los que venían recibiendo metotrexato y esteroides; no se observó ningún episodio de varicela ni efecto secundario serio, durante los 32 meses de seguimiento. Sólo se reportó una erupción cutánea similar a la de la varicela en 15 % de los vacunados, en comparación con el 5 % reportado en la literatura científica en los pacientes sanos vacunados, pero ninguno requi-

rió tratamiento con aciclovir. Aunque la tasa de seroconversión fue baja, se ha descrito una seroconversión de 76 % después de una dosis de la vacuna, incluso en pacientes sanos, por lo cual se ha recomendado aplicar dos dosis en todos los niños mayores de un año ⁽¹³⁾.

Sobre el tratamiento, en algunos reportes de caso se informa sobre dosis diarias de aciclovir de 1.500 mg/m² por vía intravenosa divididos en tres dosis ^(4,13), idealmente, administrados en las primeras 24 horas de la erupción para disminuir la gravedad de los síntomas ^(1,7,12); incluso, se administró concomitantemente con gammaglobulina intravenosa a dosis diarias de 400 mg/kg, durante cinco días, en un paciente con varicela visceral e inmunosuprimido debido a leucemia linfoblástica aguda ⁽¹²⁾.

Esto se basa en la teoría de que la gammaglobulina intravenosa puede proveer anticuerpos para neutralizar una varicela invasiva; aumenta la proliferación de células asesinas naturales, lo cual se cree que desempeña un rol importante en la erradicación del virus, especialmente en pacientes inmunocomprometidos; y, finalmente, produce sinergia sobre los efectos antivirales del aciclovir ⁽¹²⁾.

En pacientes inmunosuprimidos, la varicela visceral tiene una alta tasa de mortalidad (21 a 55 %), por lo cual se requiere de un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno. Incluso, se ha reportado que estos pacientes mueren entre 1 y 5 días después de la admisión hospitalaria ⁽⁷⁾, mientras que, cuando no hay compromiso inmunitario, hay 170 hospitalizaciones y 2 muertes por cada 100.000 casos de varicela ⁽¹⁾.

Por lo tanto, ante la sospecha de varicela visceral en pacientes inmunocomprometidos, se recomienda iniciar en forma temprana el tratamiento con aciclovir e inmunoglobulina, especialmente, cuando se han excluido otras causas de dolor abdominal y en la región dorsolumbar; estos síntomas se asocian con hepatitis inexplicable, aun en niños con historia previa de varicela o que no refieren un contacto positivo para esta enfermedad ^(4,7).

Conclusión

A pesar de que la varicela suele ser benigna y de resolución espontánea, se debe tener precaución para su abordaje en casos de riesgo, debido a las manifestaciones inespecíficas, incluso cuando inicialmente están ausentes las lesiones en piel. Ante la sospecha de varicela o contacto de varicela en un paciente de riesgo, se debe iniciar tratamiento con la vacunación o la inmunoglobulina para varicela. Se requiere tener un alto índice de sospecha clínica en busca de afectación sistémica en la varicela, por su importante morbimortalidad, para brindar un tratamiento temprano e integral. Este comprende el uso de aciclovir intravenoso y gammaglobulina G humana, además del tratamiento específico de las complicaciones. Es indispensable un manejo interdisciplinario en un centro de alto nivel de complejidad.

Referencias

- Pickering LK. Infecciones virus varicela-zóster. En: *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th edition. Elk Grove Village: IL: American Academy of Pediatrics; 2003. p. 693-707.
- Hervás D, Henales V, Yeste S, Figuerola J, Hervás J. How frequent is varicella-associated pneumonia in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30:435-7.
- Pérez D, Pardo R, Prieto S, Ortea C. Hospitalizaciones por varicela en niños. *Bol Pediatr*. 2001;41:175-81.
- Mantadakis E, Anagnostatou N, Danilatou V, Markaki EA, Spanaki AM, Briassoulis G, et al. Fulminant hepatitis due to varicella zoster virus in a girl with acute lymphoblastic leukemia in remission: Report of a case and review. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27:551-3.
- Hill G, Chauvenet AR, Lovato J, McLean TW. Recent steroid therapy increases severity of varicella infections in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatrics*. 2005;116:e525-9.
- Dowell SF, Bresee JS. Severe varicella associated with steroid use. *Pediatrics*. 1993;92:223-8.
- Matsuzaki A, Suminoe A, Koga Y, Kusuhara K, Hara T, Ogata R, et al. Fatal visceral varicella-zoster virus infection without skin involvement in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008;25:237-42.
- Pishvaian AC, Bahrain M, Lewis JH. Fatal varicella-zoster hepatitis presenting with severe abdominal pain: A case report and review of the literature. *Dig Dis Sci*. 2006;51:1221-5.
- Rowland P, Wald ER, Mirro JR Jr, Yunis E, Albo VC, Wollman MR, et al. Progressive varicella presenting with pain and minimal skin involvement in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1995;13:1697-703.
- David DS, Tegtmeyer BR, O'Donnell MR, Paz IB, McCarty TM. Visceral varicella-zoster after bone marrow transplantation: Report of a case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:810-3.
- Grant RM, Weitzman SS, Sherman CG, Sirkin WL, Petric M, Tellier R. Fulminant disseminated varicella zoster virus infection without skin involvement. *J Clin Virol*. 2002;24:7-12.
- Lu YC, Fan HC, Wang CC, Cheng SN. Concomitant use of acyclovir and intravenous immunoglobulin rescues an immunocompromised child with disseminated varicella caused multiple organ failure. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33:e350-1.
- Pileggi GS, de Souza CB, Ferriani VP. Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:1034-9.