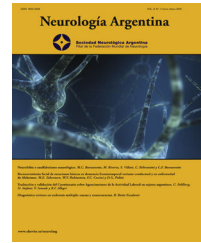




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Casuística

Accidente cerebrovascular isquémico de tronco encefálico secundario a virus varicela zóster



Lucas Alessandro*, Federico Carpani, Francisco Varela, Martín Nogues y Angel Cammarota

Servicio de Neurología, Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea, FLENI, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de noviembre de 2015

Aceptado el 10 de febrero de 2016

On-line el 31 de marzo de 2016

Palabras clave:

Accidente cerebrovascular

Vasculitis

Virus varicela zóster

R E S U M E N

Introducción: El virus varicela zóster (VVZ) es responsable de una gran variedad de cuadros neurológicos entre los cuales se encuentra la vasculitis del sistema nervioso central.

Caso clínico: Varón de 53 años, con antecedentes de cáncer de cavum bajo tratamiento quimioterápico, consultó por vértigo, disartria y disfagia de 48 h de evolución. La resonancia magnética de cerebro reveló lesión isquémica bulboprotuberancial izquierda; las características del líquido cefalorraquídeo (LCR) fueron normales, resultando la reacción en cadena de la polimerasa positiva para VVZ. Inició aciclovir y metilprednisona, respondiendo favorablemente.

Conclusión: Los pacientes inmunocomprometidos son propensos a presentar accidentes cerebrovasculares (ACV) atípicos. La vasculitis es una posible causa de ACV en esta población, a pesar de presentar un LCR no inflamatorio.

© 2016 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Brainstem ischemic stroke secondary to varicella-zoster virus-associated angiitis

A B S T R A C T

Introduction: The varicella zoster virus (VZV) is responsible for numerous central nervous system disorders, including secondary angiitis.

Case description: 53 year-old male patient with history of nasopharynx cancer that underwent chemotherapy, and presented with sudden onset vertigo, dysarthria and dysphagia of 48 hours of evolution. The brain magnetic resonance imaging showed ischemic infarction at the left pontomedullary junction. VZV polymerase chain reaction was positive in cerebrospinal fluid. Intravenous acyclovir and methyl prednisolone steroids were started, showing a marked clinical improvement.

Keywords:

Stroke

Angiitis

Varicella zoster virus

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: lalessandro@fleni.org.ar, lucas.alessandro.1987@gmail.com (L. Alessandro).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2016.02.005>

1853-0028/© 2016 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusion: Immunocompromised patients are prone to atypical causes of stroke. VZV angiitis is a possible cause of acute ischemic stroke in this population, even with non-inflammatory cerebrospinal fluid.

© 2016 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El virus varicela zóster (VVZ) es un virus de ADN miembro de la familia Herpetoviridae, que presenta gran neurotropismo, provocando una extensa variedad de síndromes neurológicos, entre ellos encefalitis, mielitis, cerebelitis, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré, Ramsay-Hunt y vasculitis del sistema nervioso central (SNC)¹⁻³. Desde que se introdujo la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) como método diagnóstico para la detección de ADN del virus en líquido cefalorraquídeo (LCR), las posibilidades para diagnosticar VVZ han mejorado dramáticamente, siendo actualmente uno de los virus que con mayor frecuencia afecta al SNC^{1,4-7}.

El objetivo de este reporte es aumentar la sospecha diagnóstica sobre la vasculitis del SNC secundaria a VVZ, incorporando a la misma como diagnóstico diferencial de accidente cerebro-vascular (ACV), particularmente en huéspedes inmunocomprometidos, ya que el abordaje diagnóstico y el tratamiento son diametralmente distintos de otras causas de ACV.

Caso clínico

Varón de 53 años de edad, con antecedentes de hipertensión, apneas de sueño y cáncer de cavum diagnosticado previamente, hace 2 años, por el que recibió tratamiento quirúrgico,

radioterápico y quimioterápico (cisplatino), libre de enfermedad desde hace 6 meses; consultó por vértigo, disartria y disfagia de instalación subaguda (48 h), asociado a astenia generalizada. En el examen físico de ingreso se constató nistagmo horizontal con cambio de fase, paresia braquio-crural derecha e hipoestesia braquio-crural derecha, evolucionando con compromiso deglutorio y respiratorio severo, con requerimientos de monitorización en terapia intensiva. Se realizó resonancia magnética (RM) de cerebro y columna cervical, en la cual se observó una imagen restrictiva en difusión a nivel del bulbo raquídeo y unión bulbo-protuberancial predominantemente central, con ligera lateralización hacia la izquierda (fig. 1), visualizándose hiperintensa en FLAIR y T2 (fig. 2). Las secuencias angiográficas no mostraron alteraciones. Dados la presentación subaguda y el antecedente de inmunocompromiso, se decidió realizar punción lumbar, que reveló un LCR no inflamatorio: presión de apertura 18 cmH₂O, leucorraquia 0/mm³, glucorraquia 73 mg/dl (glucemia 111 mg/dl), proteinorraquia 36 mg/dl y ácido láctico 2 mmol/l. A pesar del físico-químico normal, para descartar vasculitis parainfecciosa, se solicitaron PCR para virus del herpes simple 1-2, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, Mycoplasma y VVZ, siendo positiva para este último. El citológico en LCR resultó negativo.

Se interpretó al cuadro como vasculitis del SNC secundaria a VVZ. Se realizó tratamiento con aciclovir por vía intravenosa 30 mg/kg/día durante 14 días, combinado con

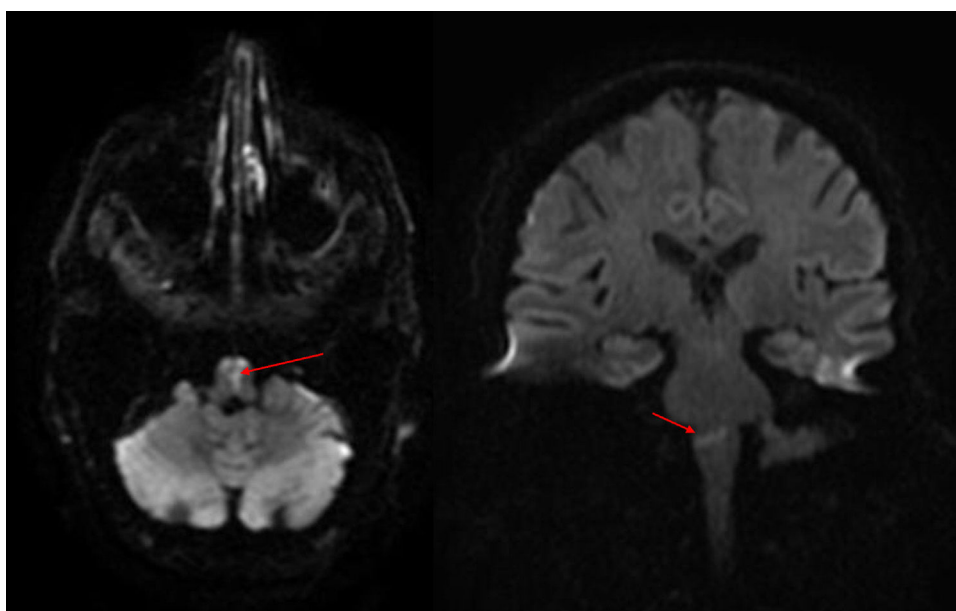


Figura 1 – RM de cerebro (A, DWI axial y B, DWI coronal): imagen restrictiva en difusión a nivel del bulbo raquídeo y unión bulbo-protuberancial predominantemente central con ligera lateralización hacia la izquierda.

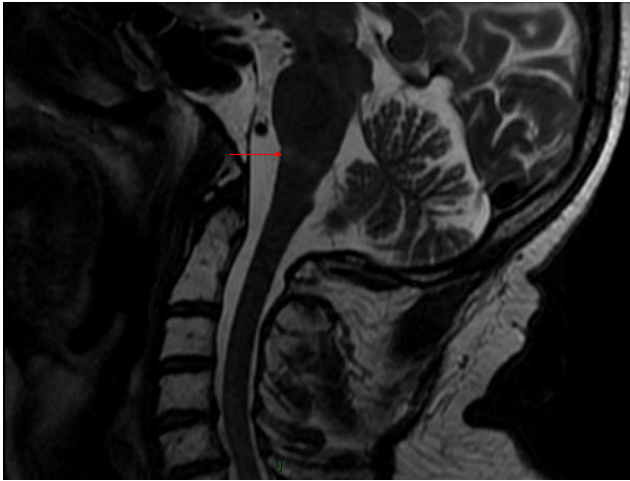


Figura 2 – RM columna cervical (T2): imagen hipertensa en T2 que abarca el eje anteroposterior de la unión bulbo-protuberancial.

metilprednisona 1 mg/kg por vía oral, respondiendo favorablemente luego de 19 días de internación, con resolución total de cuadro vertiginoso, tolerancia de alimentación semisólida y líquida por vía oral, ausencia total de compromiso respiratorio y mejoría parcial del déficit motor-sensitivo braquio-crurol derecho.

Comentarios

Las manifestaciones neurológicas presentadas por el VVZ aumentan su prevalencia con la edad, siendo 8 a 10 veces más frecuente en mayores de 60 años⁸. Además, la incidencia se incrementa enormemente en pacientes inmunocomprometidos, en particular trasplantados de médula ósea e infectados por virus de la inmunodeficiencia adquirida⁹. Sin embargo, la vasculitis del SNC puede afectar tanto a pacientes inmunocompetentes como inmunocomprometidos, describiéndose 2 entidades clínico-patológicas sobre la base del tamaño de los vasos sanguíneos afectados: arteritis granulomatosa de grandes vasos unifocal y vasculopatía multifocal de pequeño vaso¹⁰.

La arteritis granulomatosa de grandes vasos unifocal generalmente se observa en pacientes inmunocompetentes de edad avanzada¹¹. Los infartos cerebrales se desarrollan de forma ipsilateral al territorio trigeminal afectado, pudiendo aparecer desde semanas o meses luego de la lesión cutánea, con una mortalidad de hasta el 25%¹². Por otro lado, la vasculopatía multifocal de pequeños vasos ocurre usualmente en inmunocomprometidos, típicamente sin ninguna manifestación en piel. Se presenta como múltiples déficits neurológicos, asociados a fiebre, cefalea y crisis epilépticas^{13,14}.

Si bien la pleocitosis en el LCR es una característica típica de la infección por VVZ; los pacientes únicamente con vasculopatía pueden presentar recuentos de células normales¹⁵. La hiperproteinorraquia también puede observarse en las infecciones por VVZ, principalmente en las vasculopatías¹⁶. Empero, los pacientes inmunocomprometidos con este tipo

de vasculitis pueden tener valores ligeramente aumentados o incluso normales³.

Ante la sospecha de vasculopatía, tanto la angiografía computarizada de vasos intracraneales, la angio-RM como la angiografía digital son métodos que pueden utilizarse para la visualización de los vasos afectados. Aun así, hallazgos negativos en dichos estudios no excluyen el diagnóstico, ya que la afectación vascular en vasos pequeños podría estar por debajo de los límites de resolución angiográficos¹⁷.

El diagnóstico virológico se realiza mediante PCR en el LCR, con una sensibilidad del 80-95% y una especificidad del 95% en inmunocomprometidos¹⁸. El rendimiento de dicha determinación es mayor durante la etapa aguda de la enfermedad, disminuyendo gradualmente, pudiendo ser negativa luego de 1-3 semanas de iniciada la clínica^{15,19}. Los análisis serológicos de anticuerpos intratecales se utilizan predominantemente cuando la PCR es negativa, siendo fundamentalmente útil en aquellos pacientes donde la sospecha clínica ocurre de forma tardía (pasada 3 semanas, momento en el cual el rendimiento de la PCR disminuye), hecho que ocurre con relativa frecuencia en los pacientes con vasculopatías por VVZ, que pasan extensos períodos subdiagnosticados^{19,20}.

Aunque ningún ensayo clínico ha establecido la eficacia de la terapia antiviral, sobre la base de los reportes y series de casos, el aciclovir es utilizado como fármaco de elección^{18,21}. Tampoco existen investigaciones sistemáticas que comprueben el papel de los corticoides en las infecciones del SNC por VVZ, pero podría considerarse en pacientes con vasculitis^{16,18}.

Como conclusión, ante un evento isquémico subagudo en pacientes inmunocomprometidos, se debe tener presente la posibilidad de una vasculitis por VVZ, a pesar de presentar un LCR no inflamatorio y no demostrarse mediante neuroimágenes compromiso vascular evidente.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Persson A, Bergstrom T, Lindh M, Namvar L, Studahl M. Varicella-zoster virus CNS disease: viral load, clinical manifestations and sequels. *J Clin Virol.* 2009;46:249-53.

2. De Broucker T, Mailles A, Chabrier S, Morand P, Stahl JP, Steering Committee and Investigators Group. Acute varicella zoster encephalitis without evidence of primary vasculopathy in a case-series of 20 patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:808-19.
3. Steiner I, Kennedy PE, Pachner AR. The neurotropic herpes viruses: Herpes simplex and varicella-zoster. *Lancet Neurol.* 2007;6:1015-28.
4. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al., Group UKHPAAoES. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: A multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:835-44.
5. Mailles A, de Broucker T, Costanzo P, Martinez-Almoyna L, Vaillant V, Stahl JP, et al. Long-term outcome of patients presenting with acute infectious encephalitis of various causes in France. *Clin Infect Dis.* 2012;54:1455-64.
6. Casas I, Pozo F, Trallero G, Echevarria JM, Tenorio A. Viral diagnosis of neurological infection by RT multiplex PCR: A search for entero- and herpesviruses in a prospective study. *J Med Virol.* 1999;57:145-51.
7. Studahl M, Hagberg L, Rekabdar E, Bergstrom T. Herpesvirus DNA detection in cerebral spinal fluid: differences in clinical presentation between alpha-, beta-, and gammaherpesviruses. *Scand J Infect Dis.* 2000;32:237-48.
8. Harnisch JP. Zoster in the elderly: Clinical, immunologic and therapeutic considerations. *J Am Geriatr Soc.* 1984;32:789-93.
9. Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med.* 2000;342:635-45.
10. Kleinschmidt-DeMasters BK, Amlie-Lefond C, Gilden DH. The patterns of varicella zoster virus encephalitis. *Hum Pathol.* 1996;27:927-38.
11. Nau R, Lantsch M, Stiefel M, Polak T, Reiber H. Varicella zoster virus-associated focal vasculitis without herpes zoster: Recovery after treatment with acyclovir. *Neurology.* 1998;51:914-5.
12. Hilt DC, Buchholz D, Krumholz A, Weiss H, Wolinsky JS. Herpes zoster ophthalmicus and delayed contralateral hemiparesis caused by cerebral angiitis: Diagnosis and management approaches. *Ann Neurol.* 1983;14:543-53.
13. 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.
14. Morgello S, Block GA, Price RW, Petito CK. Varicella-zoster virus leukoencephalitis and cerebral vasculopathy. *Arch Pathol Lab Med.* 1988;112:173-7.
15. 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.
16. Gilden D, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus vasculopathies: Diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol.* 2009;8:731-40.
17. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, Christianson TJ, Huston J 3rd, Meschia JF, et al. Angiography-negative primary central nervous system vasculitis: A syndrome involving small cerebral vessels. *Medicine (Baltimore).* 2008;87:264-71.
18. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al. The management of encephalitis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases.* 2008;47:303-27.
19. Gregoire SM, van Pesch V, Goffette S, Peeters A, Sindic CJ. Polymerase chain reaction analysis and oligoclonal antibody in the cerebrospinal fluid from 34 patients with Varicella zoster virus infection of the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2006;77:938-42.
20. 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.
21. Gilden D. Varicella zoster virus and central nervous system syndromes. *Herpes.* 2004;11 Suppl 2:89A-94A.