

Vasculitis por varicela-zoster y hemorragia intracraneana espontánea

Julio César Cortés-Medina¹, Carlos Alberto Guerrero-Rascón², Fernando Martínez-Madrigal³

RESUMEN

La presentación de vasculitis necrotizante del sistema nervioso central secundaria a infección viral por varicela Zoster constituye una rara pero conocida entidad, resultado de la invasión directa de los vasos sanguíneos. *Objetivo:* dar a conocer el caso clínico de una hemorragia parenquimatosa como resultado de una vasculitis cerebral por varicela zoster. *Caso clínico:* paciente masculino de 19 años de edad con antecedente de infección primaria por virus varicela zoster, a su ingreso con cefalea súbita de severa intensidad, hemiparesia izquierda, glasgow de 9 puntos, anisocoria a expensas de pupila derecha secundarios a hemorragia parenquimatosa y diagnóstico histopatológico de vasculitis necrotizante por varicela zoster. *Conclusiones:* la vasculopatía cerebral como complicación de Zoster cráneo-cervical explica la diversidad de desórdenes clínicos asociados con el virus. La vasculitis cerebral constituye una causa rara de hemorragia intracraneana que debe ser sospecha en un paciente con historia de infección reciente por virus varicela Zoster. Los estudios de resonancia magnética y angiografía convencional son elementos útiles en el diagnóstico; sin embargo, son pobres indicadores de la presencia o ausencia de vasculitis, por lo que el diagnóstico no depende de un método por sí sólo, sino de la correlación clínica, imagenológica e histopatológica.

Palabras clave: vasculitis, varicella-zoster, sistema nervioso central, hemorragia cerebral.

Vasculitis por varicela-zoster y hemorragia intracraneana espontánea

ABSTRACT

Necrotizing vasculitis presentation of central nervous system due to varicella Zoster viral infection implicates a scarced but known entity, resulting of direct invation of blood vessels. *Objective:* is to present the clinical case of a parenchymatous haemorrhage as a result of varicella Zoster cerebral vasculitis. *Case report:* we describe the case of 19 years old male with history of varicela Zoster primary infection. At admission with severe headache, left hemiparesis, Glasgow 9 points, right anisocoria secondary to parenchymatous haemorrhage and histopatologic diagnosis of varicella Zoster necrotizing vasculitis. *Conclusions:* cerebral vasculopathy as a complication of Zoster Cervico-craneal explains the diversity of clinical disorders associated with the virus. Cerebral vasculitis is a rare cause of intracranial hemorrhage that must be suspected in a patient with history of recent varicella zoster infection. Resonance magnetic Imaging and conventional angiography studies are useful elements in the diagnosis, however are poor indicators of the presence or absence of vasculitis. Thus, the diagnosis not rely on a single method, this is possible with clinical, imagenologic and histopatologic correlation.

Key words: vasculitis, varicella- zoster, central nervous system, cerebral hemorrhage.

El virus varicela zoster (VZV) es un alfa-herpesvirus, el cual causa varicela y herpes zoster (HZ). La varicela es resultado de la infección primaria por VZV comúnmente se presenta en la edad pediátrica asociada a

fiebre y lesiones vesiculares pruriginosas. La infección vírica por 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 virus varicela zoster, el cual

permanece latente en las neuronas de los ganglios sensitivos posterior a una infección primaria por varicela¹. Sin embargo, algunos estudios indican que el DNA viral se encuentra presente en células neuronales mientras otros demuestran el VZV en células satélite adyacente a las neuronas ganglionares durante la latencia². El HZ se caracteriza por una disfunción neuroquímica central o periférica responsable del dolor radicular seguido de erupción cutánea vesicular. El VZV infecta una amplia variedad de tipos celulares en el sistema nervioso central (SNC) y sistema nervioso periférico, justificando múltiples entidades clínicas asociadas con el mismo. Aunque se encuentra establecida la relación entre angéitís e infarto cerebral postvaricela, la presentación de vasculitis por varicela Zoster con hemorragia parenquimatosa no está descrita con claridad en la literatura, lo cual documenta en bases clínicas, fisiopatológicas e histopatológicas la realización de una revisión bibliográfica de vasculopatía cerebral por reactivación de VZV y considerarlo como factor condicionante de hemorragia intracraneana³.

Reporte de caso

Paciente masculino de 19 años de edad que ingresa en noviembre del 2010 al Hospital General Vasco de Quiroga de Morelia, Michoacán destacando en tres sus antecedentes en las últimas semanas infección primaria por virus varicela Zoster con lesiones vesiculares en regiones cervico-craneal y torácico con distribución dermatómica a nivel T5 y T10, que ingresa por un cuadro de cefalea aguda generalizada de inicio súbito, de severa intensidad, sin factores desencadenantes, acompañada de hemiparesia izquierda cuantificada en 2/5 acorde a escala de Daniels. Miembros torácico y pélvico derecho con fuerza muscular de 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 pupila derecha. A la exploración general con TA: 130/70 mmHg, FC:65 lpm, FR:16x', temp: 36°C, con múltiples erupciones cutáneas vesiculares en la división oftálmica derecha del nervio trigémino, dermatomas cervicales C2, C3, paladar blando y faringe. Por lo anterior, ante la sospecha de síndrome craneo hipertensivo se solicita: el estudio de tomografía axial computada (TAC) de cráneo fase simple 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 1).

La resonancia magnética (RM) de encéfalo en secuencias ponderadas en T1, T2 y FLAIR, evidencia hemorragia parenquimatosa y edema cerebral subcortical de predominio en lóbulos parieto-temporales derechos (figura 2).

La analítica sanguínea compuesta por una biometría

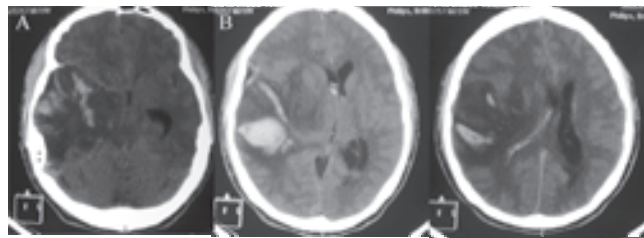


Figura 1. A-C. Tomografía axial computada (TAC) de cráneo fase simple muestra zona hiperdensa en lóbulos parietal y temporal derechos con halo hipodenso, colapso del sistema ventricular supratentorial ipsilateral y desplazamiento de la línea media.

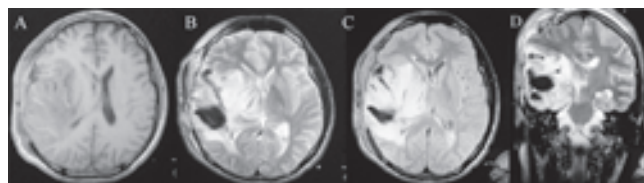


Figura 2. A-D. Resonancia magnética (RM) de encéfalo. **A.** Corte axial secuencia ponderada en T1. **B.** Corte Axial Secuencia ponderada en T2. **C.** Corte axial secuencia FLAIR. **D.** Corte Coronal Secuencia ponderada en T2. Hemorragia parenquimatosa y edema cerebral subcortical de predominio en lóbulos parietotemporales derechos.

hemática mostró: hemoglobina de 13.1g/dl, hematocrito 38.8%, plaquetas 349 mil, leucocitos 14.5 mil, linfocitos 12.2%, monocitos 11.1%. La química sanguínea con glucosa 124 mg/dl, creatinina de 2.4mg/dl, urea 81.3mg/dl, nitrógeno uréico en sangre de 38 mg/dl. Electrolitos séricos con sodio de 150 mEq/l, potasio 6.4mEq/l. Pruebas de función hepática con aspartatoaminotransferasa (AST) 57 UI/l, alaninaaminotransferasa (ALT) 59 UI/l, fosfatasa alcalina 43UI/l.

La detección cualitativa de anti-VIH en suero 1 y 2 negativo. Determinación de anticuerpos antihepatitis A, B, C negativo. Anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) negativo. Anticuerpos antinucleares negativo. Anticuepos IgG antivirales varicela Zoster en suero positivo (tabla 1).

Se efectuó tratamiento a base de aciclovir VO 800 mg, 5 veces/día durante 10 días, vancomicina 2g/día c/6 horas, 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

¹Departamento de Enseñanza Clínica e Investigación,

²Departamento de Neurocirugía. ISSSTE Hospital General Vasco de Quiroga. Morelia, Michoacán. México. ³Departamento de Patología. Hospital General Regional No.1 Morelia Michoacán. Correspondencia: Julio César Cortés-Medina. Calle. Trabajadores de Agricultura Sin Número. (Km 3, Carretera Salamanca). Col. Foviste Morelos 58120. E-mail: cortes.med@hotmail.com

con franca mejoría, funciones mentales superiores sin alteraciones, pares craneales sin evidencia de lesión, Fuerza muscular cuantificada en 4/5 escala de Daniels en miembros torácicos y miembros pélvicos, sistema sensitivo sin datos patológicos.

Tabla 1. Estudios de laboratorio.

Leucocitos	14.5X10 ⁹ /L
Proteína C reactiva (PCR)	3.1 mg/dL
Creatinina	2.4 mg/dL
Urea	81.3 mg/dL
BUN	38 mg/dL
Anticuerpos IgG anti virus varicela Zoster en Suero	Positivo
Anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA)	Negativo
Anticuerpos antinucleares (ANA)	Negativo
Anticuerpos anti VIH tipo 1 y 2	Negativo
Anticuerpos antihepatitis C	Negativo

El resultado histopatológico reporta: Signos de isquemia aguda intensa neuronal asociada con intensa hemorragia reciente y vasculitis necrotizante de vasos de pequeño calibre, consistentes con vasculitis por varicela Zoster. Los vasos sanguíneos muestran pared delgada, algunos de ellos presentan necrosis fibrinoide focal e infiltrado por neutrófilos y macrófagos (figura 3).

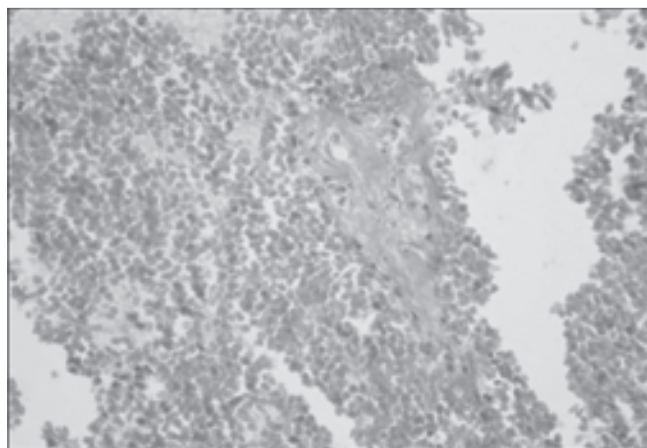


Figura 3. Fotomicrografía imagen histológica que muestra vasculitis necrosante de vasos de pequeño calibre.

DISCUSIÓN

El virus de la varicela Zoster causa una enfermedad

exantemática febril aguda, llegando a permanecer latente en las neuronas de los ganglios espinales y craneales del sistema nervioso periférico en la mayoría de los individuos afectados^{4,5}. Las vasculitis del sistema nervioso central pueden ser idiopáticas o estar asociadas a un proceso sistémico tales como enfermedad de tejido conectivo o infección. Esta distinción cobra importancia en la valoración inicial de estos enfermos debido al distinto enfoque terapéutico que esto implica⁶.

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 angiitis de la arteria carótida interna con células multinucleadas. Otro mecanismo es por propagación hematogénica vía sistema nervioso simpático⁷⁻¹⁰. El paciente en el presente caso el *rash* y hemorragia no ocurrieron simultáneamente, por lo que sugiere un patrón de diseminación trigeminovascular. Sin embargo, la vasculitis por herpes sin evidencia alguna de *rash* ha sido también descrita aunque es poco común¹¹. La enfermedad neurológica se desarrolla semanas o meses después del Zoster atribuyendo el perfil temporal a un proceso arteriosclerótico de fondo sin sospechar infección viral de las arterias cerebrales. Las características de vasculitis por VZV son similares a la fase proliferativa de un proceso aterosclerótico; sin embargo, no hay estudios que indiquen una relación causal entre VZV y aterosclerosis¹².

Los síndromes herpéticos craneales se encuentran representados por el herpes oftálmico del ganglio geniculado (Ramsay Hunt). El herpes oftálmico constituye del 10 al 15% de todos los casos de Zoster, el dolor y la erupción se producen en la primera división del nervio trigémino y los cambios patológicos se centran en el ganglio de Gasser¹³. En pacientes inmunocompetentes existe diseminación a vasos de gran calibre, mientras que individuos inmunocomprometidos comprometen a vasos de pequeño calibre teniendo a su vez relación con la leucoencefalopatía multifocal progresiva, así como con ependimitis^{14,15}.

La mayoría de la literatura con respecto a vasculopatía por VZV han sido reportes de casos individuales. La revisión actual más grande en 2008 de 30 casos verificados en bases virológicas determinó frecuencia de *rash*, anomalías imagenológicas, tomográficas y por resonancia magnética, alteraciones angiográficas y el de la valor detección VZV DNA en CFS 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 estrategia terapéutica a seguir¹⁶, por lo cual es recomendable la correlación de los distintos elementos diagnósticos para la búsqueda intensificada de enfermedad vascular cerebral en este tipo de pacientes.

Las complicaciones del SNC por VZV 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 mismo estudio existió un intervalo de 5 días entre el *rash* por varicela y hemorragia intracraneal cuyos hallazgos clínicos, imagenológicos e histopatológicos evidencian un proceso agudo. Así, el patrón histopatológico que tipifica el tipo de lesión vasculítica es la necrosis fibrinoide la cual se encuentra relacionada a vasculitis aguda¹⁹. A su vez, es importante hacer mención de la angitis granulomatosa del sistema nervioso central poco frecuente que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre del cerebro, médula espinal y meninges, que no está asociada a ninguna enfermedad neurológica ni sistémica^{20,21}.

En este estudio el paciente no es inmunocomprometido; sin embargo, presenta vasculopatía de vasos de pequeño calibre, en vez de lo comúnmente observado, vasos de gran calibre en individuos inmunocompetentes. El virus en este paciente parece tener una amplia capacidad de penetración tisular causando vasculitis necrotizante y hemorragia intracraneana a pesar de cualquier otro factor de riesgo para sangrar. La necrosis fibrinoide de vasos de gran calibre ha sido asociada a hemorragia intracraneal en vasculitis por abuso de metanfetaminas²².

La literatura establece dos mecanismos principales de hemorragia intracraneal relacionada a infección o inflamación; el primero es por ruptura aneurismática y el segundo debido a trombosis venosa central²³.

En la mayoría de los casos VZV DNA en CFS es negativo. En el presente estudio no se reporta ya que la punción lumbar se encontraba relativamente contraindicada por presencia de *rash* en el sitio de punción.

En base a los estudios de laboratorio y al tratamiento farmacológico empleado, se establece posible daño prerrenal y toxicidad farmacológica; sin embargo, con evolución satisfactoria.

La resonancia magnética constituye un método diagnóstico útil en la localización de lesiones isquémicas asociadas con vasculitis cerebral; sin embargo, las imágenes por RM son pobres indicadores de presencia o ausencia de vasculitis. La angiografía convencional no siempre se correlaciona con la actividad de la enfermedad, presentando una pobre sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de vasculitis cerebral^{24,25}. El estudio histopatológico demuestra el virus en la pared del vaso sanguíneo.

CONCLUSIONES

La vasculopatía cerebral por virus varicela Zoster está caracterizada por síntomas y signos neurológicos, anor-

malidades imagenológicas que indican isquemia, infarto o hemorragia, involucrando una o más arterias cerebrales. El presente caso ilustra una hemorragia intracraneana espontánea como manifestación inicial de vasculitis necrotizante por herpes Zoster, donde la infección por VZV debe ser considerada como posible factor de riesgo potencial de hemorragia intracraneal en un paciente con antecedente de infección reciente por varicela Zoster. El diagnóstico no depende de un método por sí sólo, sino de la correlación clínica, imagenológica e histopatológica.

REFERENCIAS

1. Arvin AM. Varicella-zoster virus In: B. Fields. Virology, 3a. Edición. New York. Raven Press 1995;2547-86.
2. Croen K.D, Ostrove, L. J, Dragovic, Straus S. E. 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. Gilden 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, Henderson G, Poskitt KJ, Connolly MB. Postvaricella angiopathy: report of a case with pathologic correlation. *Pediatr Neurol* 2001;24:387-9.

18. Kleinschmidt-Demasters BK, Gilden 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. Jour Med* 1994;87:671-8.
20. Yoong MF, Blumbergs PC, North JB. Primary (granulomatous) angiitis 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 angiitis 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 angiitis of the central nervous system. *J Rheumatol* 1995;22:662-7.