

Dilatación esofágica como principal manifestación neurológica de la embriopatía por varicela congénita: a propósito de un caso

S. Aparici Gonzalo¹, A. Sanchis Calvo¹, A. Pineda Caplliure¹, G. Abeledo Mezquita², L. Juan García¹
¹Hospital Universitario «Dr. Peset». ²Hospital Universitario «La Fe». Valencia

Resumen

El virus de la varicela se caracteriza por su neurotropismo y su capacidad de reinfección. La prevalencia en las mujeres embarazadas es de alrededor de 0,7/1.000, pero el riesgo de embriopatía es del 2%. Los efectos en el feto son mortales en las primeras 20 semanas de gestación. Presentamos el caso de un neonato con hipotonía, dificultad respiratoria y lesiones cicatriciales metaméricas. La sospecha de infección materna en la semana 15 se confirmó con la realización de una serología en la madre y el neonato. La reacción en cadena de la polimerasa para la varicela fue positiva en el líquido cefalorraquídeo del paciente. Destacaba una mala tolerancia oral y la presencia de neumonías por aspiración. La tomografía computarizada mostró una dilatación esofágica. La manometría puso de manifiesto un hipoperistaltismo esofágico, y la biopsia, signos de inflamación en los plexos mientéricos. Se constataron calcificaciones hepáticas, cerebrales y coriorretinitis.

La hipomotilidad esofágica secundaria a la extensa viremia es la principal manifestación neurológica en este caso, y condiciona el pronóstico.

Palabras clave

Embriopatía, varicela, congénita, esofágica

Introducción

El virus de la varicela pertenece a la familia de los herpesvirus. Está formado por dos cadenas de ADN que codifican genes responsables de su capacidad de latencia (genes *IE4*) y de su poder antigénico (glucoproteínas de la cápside). Sus características son el neurotropismo y la capacidad de reinfección en forma de zóster, en función de la respuesta inmunitaria. Se transmite sobre todo por vía aérea, y se trata de un virus altamente contagioso. Su distribución es mundial, aunque es menor en los países tropicales, de forma que el 90% de los adultos están inmunizados. La afectación en las gestantes implica un alto riesgo para el recién nacido, sobre todo en el primer trimestre. La prevalencia de la varicela en las mujeres embarazadas es de alrededor de 0,7/1.000, y el riesgo de embriopatía es del 2%. Aunque su

Abstract

Title: Esophageal dilation as principal of neurological manifestation of congenital chickenpox embryopathy: about a case

The chickenpox virus is known for its neurotropism and its ability to reinfection. Prevalence in the pregnant woman is of 0.7 per 1,000 but the risk of embryopathy is of 2%. The effects on the fetus can be lethal during the first 20 weeks of pregnancy. We present a newborn baby with hypotonia, difficulty breathing, and skin scarring with metameric distribution. Suspicion of maternal infection at the 15th week of pregnancy is verified with positive serology in mother and newborn baby. The polymerase chain reaction for chickenpox is positive in the cerebrospinal fluid of the patient. A poor oral tolerance and aspiration pneumonia stand out. The CT shows an esophageal dilatation. The objective manometry shows hypoperistaltic esophagus and the biopsy shows signs of myenteric plexus inflammation. Chorioretinitis, liver and brain calcifications were also evident.

Esophageal hypomotility secondary to an extensive viremia is the main neurological manifestation in our case and determines the prognosis.

Keywords

Embriopathy, chickenpox, congenital, esophageal

frecuencia es baja, las consecuencias sobre el feto son importantes (incrementa el riesgo de malformaciones mayores sobre la línea basal en un 0,5-1,5%)¹ y potencialmente mortales. Los defectos en el neonato son producto de la afectación ectodérmica. Presentamos el caso de un recién nacido con varicela congénita con afectación cutánea y neurológica.

Caso clínico

Recién nacido a término, pequeño para la edad gestacional, con dificultad respiratoria precoz, disfonía y abundantes secreciones de las vías altas, lesiones cutáneas de aspecto cicatricial y distribución metamérica en la zona dorsal derecha (D10-D11), que descienden al abdomen, y en la cara anterior de la



Figura 1. Lesiones cicatriciales, atróficas, de distribución metamérica

tibia derecha y el dorso de la mano derecha (figura 1). La radiología demuestra imágenes compatibles con neumonitis en las primeras 48 horas de vida. Como antecedente destaca la aparición de varicela en la madre en la semana 15 de gestación, sin haber recibido tratamiento específico ni gammaglobulina. La serología materna en el embarazo fue negativa (no se realizó un cribado de la varicela), con serología positiva para la varicela tras el parto (IgG e IgM). A las 24 horas de vida, la serología del recién nacido fue positiva para el virus de la varicela zóster (VVZ) (IgG). En ese momento, la IgG total era de 942 mg/dL, la IgM de 5 mg/dL y la IgA, indetectable. En el frotis de las lesiones y el suero se obtuvieron resultados negativos para el virus, pero la reacción en cadena de la polimerasa para el VVZ fue positiva en el líquido cefalorraquídeo, por lo que se inició tratamiento con aciclovir durante 21 días.

A los 2 meses de vida el paciente presentó una reactivación varicelosa, con lesiones cutáneas vesiculosas metaméricas y una respuesta serológica compatible (positivización e incremento progresivo de las IgM a partir de las 2 semanas, así como detección del VVZ en el aspirado traqueal con títulos crecientes). El paciente presentaba varias neumonías por aspiración e intolerancia a la alimentación oral. Las pruebas de imagen pusieron de manifiesto una gran dilatación esofágica en el tercio inferior, con buen paso de contraste al estómago, como consecuencia de la hipomotilidad por la denervación del plexo mientérico esofágico (figura 2). La manometría esofágica reveló la ausencia de ondas peristálticas. La biopsia mostraba un infiltrado inflamatorio en la mucosa del esófago.

La investigación sistemática de la afectación multiorgánica por la varicela revela calcificaciones hepáticas y cerebrales, así como defectos oculares con coriorretinitis cicatricial en el ojo izquierdo, sin afectación macular.



Figura 2. Radiografía simple: dilatación esofágica más evidente en tercio distal

Discusión

Respecto a la varicela congénita, la primera cuestión que cabe plantearse es la prevención:

- ¿Es necesario implantar el cribado serológico en el primer trimestre del embarazo?
- En caso de exposición materna, ¿está indicada la inmunización pasiva?
- En caso de infección materna, ¿es beneficioso el tratamiento con aciclovir en la madre?

La investigación prenatal ante la sospecha mediante pruebas de imagen (ecografía o resonancia magnética), así como las técnicas biomoleculares para la investigación de anticuerpos IgM o de ADN del VVZ en el cordón umbilical o líquido amniótico, son de gran utilidad para el diagnóstico²⁻⁴. Algunas investigaciones recientes han señalado la utilidad de otros marcadores bioquímicos para el diagnóstico prenatal de afectación cutánea y nerviosa en la varicela congénita, frente a las limitaciones propias de la ecografía, como son la elevación de la alfafetoproteína en sangre materna y el líquido amniótico, junto con la presencia de acetilcolinesterasa en el líquido amniótico^{1,3}. El cribado serológico sistemático en el primer trimestre de gestación sería de gran utilidad para comprobar la susceptibilidad materna al virus en caso de exposición, para abordarla correctamente si se produjera^{5,6}. El periodo de incubación de la varicela es de 13-17 días. La respuesta inmunitaria que provoca depende de mecanismos celulares y humorales. La producción de anticuerpos IgM tiene su pico máximo entre las 4 y las 8 semanas tras el contagio, permanece estable unos 6 meses y desciende posteriormente (hasta 6 semanas después). Las IgG siguen siendo detectables incluso décadas después de producirse la infección. La producción de anticuerpos en el feto

no empieza hasta después del nacimiento, por lo que la protección intraútero es materna. Sin embargo, existe una cierta capacidad productora de IgM en el feto². La determinación de títulos elevados de forma inespecífica en el neonato, o contra alguna infección específica, es un signo diagnóstico de contagio intraútero, aunque el 50% de los neonatos con sospecha de infección congénita tienen valores de IgM normales³. En este caso la serología al nacimiento fue negativa para IgM. Este fenómeno podría tener varias explicaciones:

- Nos encontramos ante una infección antigua (las lesiones oculares y digestivas sugieren lesiones anteriores), por lo que estaríamos en una fase de descenso de IgM, indetectable al nacimiento. Pero esta afirmación resulta contradictoria, ya que la neumonitis es indicativa de una reactivación viral, que se continuaría con la correspondiente respuesta inmunitaria, como ocurre más tarde. Por tanto, una elevación de la IgM más próxima al parto sería probablemente detectable al nacimiento.
- Falso negativo. La escasa capacidad inmunitaria del feto sumada a la anergia que el propio virus produce sugiere que los falsos negativos sean la explicación más probable. En estudios prospectivos tan sólo se observa una positividad de las IgM en el 25% de los casos⁷.

En el caso expuesto, la gestante no recibe tratamiento con aciclovir. Aunque el fármaco no elimina la posibilidad de embriopatía, sí disminuye el riesgo de afectación, sobre todo si se administra en las primeras 24 horas tras el exantema. Se puede administrar una pauta oral a una gestante expuesta, serológicamente negativa, que no ha recibido la profilaxis pasiva con gammaglobulina, pero su uso es contradictorio tanto en la madre como en el feto^{1,8}. La indicación de gammaglobulina es clara en las madres expuestas no protegidas, y se recomienda su uso en las primeras 96 horas tras la exposición^{1,5}. En el recién nacido, la gammaglobulina está indicada en caso de varicela materna perinatal⁵. El aciclovir intravenoso en el neonato está indicado para acortar la duración y las consecuencias de la enfermedad⁹. En definitiva, se requieren más estudios controlados para determinar la utilidad tanto de la alternativa farmacológica como de la vacuna en la prevención de la varicela congénita^{1,9,10}.

La clínica del paciente pone de manifiesto la multiorganidad de la afectación congénita, con defectos propios de la actividad inflamatoria cercana al parto (neumonitis) y lesiones antiguas (coriorretinitis, atrofia cutánea, calcificaciones intracraneales). La hipomotilidad esofágica representa la principal manifestación de la afectación nerviosa en este caso. En la bibliografía se han documentado casos de afectación neurológica en el recién nacido, sobre todo del sistema nervioso central^{9,11,12}, pero existen pocas publicaciones de afectación esofágica como manifestación de una lesión periférica⁴. Ussery et al. publicaron un caso de metaplasia esofágica en un neonato afectado de varicela congénita¹³. La mayoría de las publicaciones se refieren a adultos inmunodeprimidos sometidos a trasplantes de médula ósea¹⁴⁻¹⁶.

La lesión en el esófago es signo, por un lado, de la extensa viremia (primoinfección intraútero), así como del neurotropismo del virus, en este caso en los metámeros responsables de la inervación

esofágica (IX y X pares craneales), y la infiltración con denervación de los plexos mientéricos, donde puede permanecer acantonado.

El zóster intraútero es muy poco frecuente, y el mecanismo patogénico para la transición de la forma activa a la pasiva es desconocido (probablemente secundario a la propia afectación inmunitaria fetal). Requiere primariamente una invasión del sistema nervioso central. El esófago representa, pues, otra localización para la reactivación de la enfermedad varicelosa latente. ■

Bibliografía

1. Tan MP, Koren G. Chickenpox in pregnancy: revisited. *Reprod Toxicol.* 2006; 21(4): 410-420 [Epub 2005 Jun 23].
2. Kent A, Paes B. Congenital varicella syndrome: a rare case of central nervous system involvement without dermatological features. *Am J Perinatol.* 2000; 17(5): 253-256.
3. Overall James C Jr. Viral infections of the fetus and neonate. En: Remington JS, Klein C, Jerome O, eds. *Infections of the fetus and the newborn*, 6.^a ed. Filadelfia: Saunders, 2005; 856-865.
4. Hartung J, Enders G, Chaoui R, Arents A, Tennstedt C, Bollmann R. Prenatal diagnosis of congenital varicella syndrome and detection of varicella-zoster virus in the fetus: a case report. *Prenat Diagn.* 1999; 19(2): 163-166.
5. McCarter-Spaulding DE. Varicella infection in pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2001; 30(6): 667-673.
6. Chapman SJ. Varicella in pregnancy. *Semin Perinatol.* 1998; 22(4): 339-346.
7. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1,739 cases. *Lancet.* 1994; 334(8.927): 950-951.
8. Heuchan AM, Isaacs D. The management of varicella-zoster virus exposure and infection in pregnancy and the newborn period. *Australasian Subgroup in Paediatric Infectious Diseases of the Australasian Society for Infectious Diseases.* *Med J Aust.* 2001; 174(6): 288-292.
9. Sauerbrei A, Wutzler P. The congenital varicella syndrome. *J Perinatol.* 2000; 20(8 Pt 1): 548-554.
10. Shields KE, Galil K, Seward J, Sharrar RG, Cordero JF, Slater E. Varicella vaccine exposure during pregnancy: data from the first 5 years of the pregnancy registry. *Obstet Gynecol.* 2001; 98(1): 14-19.
11. Sauerbrei A, Pawlak J, Luger C, Wutzler P. Intracerebral varicella-zoster virus reactivation in congenital varicella syndrome. *Eur J Pediatr.* 2003; 45(12): 837-840.
12. Al-Katawee YA, Al-Hasoun YA, Taha MN, Al-Moslem K. Congenital varicella-zoster virus infection. A rare case of severe brain and ocular malformations without limb or cutaneous involvement in a newborn after maternal subclinical infection. *Saudi Med J.* 2005; 26(5): 869-871.
13. Ussery XT, Annunziato P, Gershon AA, Reid BS, Lungu O, Langston C, et al. Congenital varicella-zoster virus infection and Barrett's esophagus. *J Infect Dis.* 1998; 178(2): 539-543.
14. Takatoku M, Muroi K, Kawano-Yamamoto C, Nagai T, Komatsu N, Ozawa K. Involvement of the esophagus and stomach as a first manifestation of varicella zoster virus infection after allogeneic bone marrow transplantation. *Intern Med.* 2004; 43(9): 861-864.
15. Niwamoto H, Okamoto E, Fujimoto J, Takeuchi M, Furuyama J, Yamamoto Y. Are human herpes viruses or measles virus associated with esophageal achalasia? *Dig Dis Sci.* 1995; 40(4): 859-864.
16. Yamazaki E, Kamijoh A, Taguchi J, Hyoh R, Motomura S, Kodama F, et al. Fatal acute visceral disseminated varicella-zoster virus infection in a patient with chronic graft-versus-host disease. *Rinsho Ketsueki.* 2004; 45(9): 1.053-1.057.