

SSA

UNAM

11212

11 2er

AP

3930 DE
BIBLIOTECA
ESTO DEBE
SER
AL
DE
ALAZ

CENTRO DERMATOLOGICO "DR LADISLAW DE LA PASCUA"

HERPES ZOSTER :

CORRELACION CLINICO-SEROLOGICA

TESIS DE POSTGRADO EN

DERMATOLOGIA, LEPROLOGIA Y MICOLOGIA

DRA. CELIA MOLINA GRAJALES

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1986-1989

DR. JOSÉ A. LUVAÑÓN PEÑAÑÓN MTZ.
JEFE DE ENSEÑANZA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	Página
1.- Introducción	1
2.- Definición	3
3.- Aspectos históricos	4
4.- Etiología	8
5.- Epidemiología	17
6.- Patogénesis	22
7.- Latencia y reactivación del Virus Varicela Zoster	26
8.- Cuadro clínico	29
9.- Herpes Zoster en inmunosuprimidos	37
10.- Infección por el Virus Varicela Zoster durante la gestación	42
11.- Herpes Zoster en la infancia	46
12.- Complicaciones	48
13.- Anatomía patológica	59
14.- Inmunología	65
15.- Diagnóstico	68
16.- Diagnóstico diferencial	77
17.- Tratamiento	79
18.- Curso y pronóstico	96
19.- Profilaxis	97
20.- Objetivos	99
21.- Material métodos	100
22.- Resultados	106
23.- Conclusiones	112
24.- Bibliografía	116

INTRODUCCION

Desde que Von Bokay reporta una asociación entre Varicela y Herpes Zoster, hasta la fecha, estudios epidemiológicos, inmunológicos y biológicos elaborados por Brunell han establecido una relación entre ambas infecciones, las cuales son causadas por el mismo virus. El Virus Varicela Zoster se propaga en diversas líneas celulares y puede ser aislado a partir de líquido vesicular, sangre, tejido pulmonar y líquido cefalorraquídeo.

A pesar de que el Virus Varicela Zoster produce efecto citopático en cultivos celulares, no es posible contar con este método como el idóneo para el diagnóstico de este virus, el diagnóstico laboratorial de esta infección es limitado, debido a la carencia de procedimientos específicos, económicos y rápidos; no obstante, el diagnóstico serológico puede complementarse con el uso de pruebas de Inmunofluorescencia Indirecta a partir de sueros de pacientes con Herpes Zoster, o bien mediante pruebas de Fijación de Complemento.

Algunos estudios han revelado que la respuesta de anticuerpos circulantes contra el Virus Varicela Zoster es mayor si las lesiones cutáneas son mas severas, proponiendo al titulo de Anticuerpos Fijadores de Complemento como un indicador de la severidad de Varicela Zoster. No obstante otros autores obtienen resultados diferentes, concluyendo que no hay una relación entre los niveles de anticuerpos, presencia del virus y severidad del cuadro clínico.

En este estudio se trató de correlacionar la severidad del cuadro clínico con el título de anticuerpos circulantes y la presencia o no de antígeno viral.

DEFINICION

El Herpes Zoster es una enfermedad localizada o generalmente diseminada, con tendencia a la generalización en pacientes inmunocomprometidos, clínicamente esta caracterizada por dolor radicular unilateral y una erupción vesicular limitada a la dermatoma correspondiente al ganglio sensitivo raquídeo o craneano, usualmente resolutive a la segunda o tercera semana. Al igual que la Varicela el Herpes Zoster es causado por un único miembro de la familia Herpesvirus, el virus varicela zoster (VVZ). (1-6).

A diferencia de la Varicela que es consecutiva a una infección por el VVZ exógena, el Herpes Zoster parece representar una reactivación de una infección endógena que ha persistido en forma latente después de un ataque previo de Varicela. (1,3,4,6-9).

ASPECTOS HISTORICOS

El Herpes Zoster, aunque a veces confundido con Herpes simple y otras erupciones cutáneas, ha sido reconocido como entidad clínica definida desde la antigüedad. La Varicela en cambio, siguió siendo confundida con la Viruela hasta bien entrado el siglo pasado. Heberden en 1767 es supuestamente el primero que diferenció entre Varicela y Viruela, pero más de un siglo después autoridades como Osler en 1892 creyeron necesario destacar que las dos enfermedades eran etiológicamente diferentes. (1).

La naturaleza infecciosa de la Varicela fue demostrada por Steiner en 1875, quien transmitió la enfermedad a voluntarios por inoculación de líquido vesicular de pacientes con Varicela. Tysser describió la histopatología de las lesiones cutáneas de Varicela en 1906 y llamo la atención acerca de las características células gigantes multinucleadas y cuerpos de inclusión intranucleares. (1,11).

La relación entre Herpes Zoster y Varicela fue observada primeramente por von Bokay en 1888, quien comprobó que los niños susceptibles contraían Varicela después de tener contacto con individuos afectados de Herpes Zoster. (1,4). Esto fue confirmado por Lipschutz en 1921, quien observó que las lesiones del Herpes Zoster eran histológicamente idénticas a las de la Varicela previamente descritas por Tizzer, llamándolas "corpúsculos zosterianos" a las granulaciones acidófilas que se veían a menudo en el interior de los núcleos. (1,11).

Los excelentes estudios de transmisión de Kundratitz en 1922 y Bruusgaard en 1932, que inocularon a niños con líquido vesicular de pacientes con Herpes Zoster, demostraron que el mismo agente era responsable de ambas enfermedades. Algunos receptores tuvieron lesiones tipo Varicela en el sitio de la inoculación; otros tuvieron además un exantema generalizado semejante en todo a la Varicela. Los niños en contacto con receptores afectados tuvieron Varicela típica después de un período de incubación normal y luego transmitieron la enfermedad a otros contactos. Los niños que ya habían tenido Varicela no la repitieron cuando fueron inoculados con líquido vesicular de pacientes con Herpes Zoster, ni cuando fueron expuestos a niños que habían tenido un exantema tipo Varicela después de dicha inoculación. Ambos investigadores demostraron que las vesículas del sitio de la inoculación y el exantema generalizado eran histológicamente iguales a las de la Varicela y Herpes Zoster comunes. (1,11).

La implicación neurológica de la distribución segmentaria de las lesiones de Herpes Zoster fue reconocida ya en 1831 por Richard Bright, y los cambios inflamatorios del correspondiente ganglio sensitivo y nervio raquídeo fueron descritos primeramente por von Barendsprung en 1862. (12,13).

El trabajo decisivo es el de Head y Campbell en 1900, quienes publicaron detallados exámenes postmortem de 21 pacientes con Herpes Zoster, junto con observaciones clínicas sobre 450 individuos con la enfermedad. Toda la patología macro y microscópica allí descrita e ilustrada incluyendo inflamación

linfocítica aguda, hemorragia focal y destrucción neuronal en ganglios sensitivos, degeneración de fibras nerviosas sensitivas que unen periféricamente las neuronas afectadas a la piel enferma y centralmente a la médula espinal y el encéfalo, así como la fibrosis posterior de ganglios y nervios gravemente afectados. Detalladas observaciones clínicas permitieron a Head y Campbell trazar un mapa del área de piel (dermatoma) inervada por cada uno de los ganglios sensitivos; en conjunto todas estas observaciones indicaron que en el Herpes Zoster la infección activa de las neuronas sensitivas precede al compromiso cutáneo. (1,4,5,8,12-14) En 1933 Bran, Netter y Urbain efectúan las primeras pruebas de fijación de complemento, usando costras o fluido vesicular como antígeno de varicela y haciéndolos reaccionar con suero de pacientes convalcientes, de cualquiera de las dos enfermedades (Varicela o Herpes Zoster), observándose que reaccionaban muy bien; además, por medio de la prueba de fijación de complemento demuestran que existe una relación antigénica entre Varicela y Herpes Zoster. (11,15).

En 1943 Ruska es el primero en realizar estudios en el microscopio electrónico con fluido vesicular de Herpes Zoster, y es hasta 1949 en que Evans y Melnick proponen cierta morfología del virus, según observaciones en dicho microscopio. (11,15).

En 1944 Goodpasture y Anderson efectúan experimentos para propagar el virus en tejidos de pollo pero fracasan, como segundo experimento llevan a cabo la inoculación de fluido vesicular de Zoster en la membrana corioalantoidea de huevos embrionados,

obteniendose mejores resultados; y solo hasta 1952 Weller y Stoddard logran cultivar y propagar el virus de un cultivo celular suspendido procedente del fluido vesicular de Varicela o Zoster. (11,15).

Weller y Cooms en 1954 aplican la técnica de Inmunofluorescencia Indirecta para detectar el virus en cultivos celulares infectados. Así mismo Weller en 1958, demuestra que el desarrollo del proceso patógeno se produce por contigüidad de unas células a otras, y que a los 3 o 5 días de la inoculación se observan pequeños focos de necrosis que se extienden de un modo progresivo y excéntrico. Al año siguiente Weller junto con Witton efectuaron innumerables pruebas de fijación de complemento y de difusión en gel con el objeto de conocer la composición antigénica del virus. En 1962 Almeida, Howatson y Williams establecen la verdadera morfología del Virus Varicela Zoster, empleando el microscopio electrónico y tiñendo el fluido vesicular con una tinción negativa con ácido fosfotúngstico, con el objeto de detallar su morfología. (11,15).

ETIOLOGIA

Morfología:

El Virus Varicela Zoster (VVZ) es miembro de la familia Herpesvirus. Otros miembros patogénicos del humano incluyen al Herpes simple tipo I y II, Citomegalovirus, y Epstein Barr. Todos estos herpesvirus son morfológicamente idénticos e indistinguibles; dentro de sus propiedades está la de permanecer latentes en forma persistente en la vida del huésped, pudiendo reactivarse posteriormente. (1,4-B).

El VVZ consiste en una cápside icosaédrica de 100 nm de diámetro, que incluye el genoma viral, una molécula de DNA lineal de doble cadena con un peso molecular de 76×10 daltons. La cápside esta compuesta de 162 unidades proteicas llamadas capsómeros, el cual semeja prismas hexagonales o pentagonales con un agujero axial. El genoma y la cápside (nucleocápside) esta rodeada por una o dos capas adicionales de proteínas y finalmente por una capa de lipoproteínas derivada de la membrana nuclear de la célula huésped, y conteniendo glicoproteínas orientadas en forma radial sobre su superficie. El virión completo es una partícula esférica con un diámetro de 150 a 200 nm. (1,4,5,7). Solo los viriones encapsulados son infecciosos, esta infectividad es rápidamente destruida por diversos agentes.

Resistencia a los agentes físicos y químicos:

-Efecto del pH.- El virus es muy poco estable a la temperatura ambiente y a un pH inferior de 6.2 o superior a 7.8. Dentro de estos límites de pH su estabilidad es precaria, por lo que debe recurrirse a temperaturas de congelación y medios o soluciones adecuadas.

-Sensibilidad hacia los solventes orgánicos.- La infectividad del VVZ es rápidamente destruida por el eter, pero no es afectada por la acetona y el éter de petróleo. El metanol y etanol absolutos alteran rápidamente la estructura de los capsómeros; se ha observado que el etanol al 96% presenta menos efecto destructivo.

-Efecto de la temperatura.- La capacidad que presenta el virus para infectar a la célula huésped se pierde después de haber sido calentado el material viral a 60 C durante 60 minutos.

-Efecto de la vibración ultrasónica.- El virus VZ puede ser liberado de algunos cultivos celulares infectados (suspensión de células tiroideas humanas y de tejidos de fibroblastos humanos también) así como de fluido vesicular por medio de vibración ultrasónica; el tiempo óptimo para obtener una mayor liberación de células viables es de 15 a 30 segundos.

-Efectos de la tripsina.- Se ha observado que el título de infectividad del VVZ replicado en fibroblastos de pulmón embrionario humano, se reduce después de ser tratado durante 30 minutos a 25 C con 0.02 mg/ml de tripsina. (15).

Crecimiento in vitro e in vivo:

El VVZ crece en diversas líneas celulares humanas y pobremente en células no humanas, puede ser rápidamente aislado de la monocapa de cultivos de células humanas inoculados con el fluido que se encuentra en las vesículas recientes o bien de tejidos infectados obtenidos por autopsias. Las lesiones focales son células hinchadas, refractiles, desarrolladas a los 3 o 4 días, cuando son teñidas estas células se observan en su interior inclusiones intranucleares pareciendo células gigantes multinucleadas. (5,8). Las lesiones incrementan lentamente de tamaño, infectando las células contiguas. Pocas células libres de virus aparecen en la fase flúida del cultivo; la natural asociación del virus varicela zoster a las células propagadas in vitro, en contraste al comportamiento de los herpesvirus y al de los citomegalovirus ha sido el principal impedimento para el estudio de este agente. (4,5,8). Sin embargo en 1963 Caunt demostró que cantidades limitadas de células libres de virus se pueden obtener por sonicación de las células infectadas, otras técnicas se han desarrollado para tratar de obtener este tipo de células con escasos resultados. (8).

El VVZ puede crecer en cultivos celulares provenientes de cerdos de guinea por inoculación de fluido vesicular humano; recientemente se ha reportado que cerdos de guinea recién nacidos pueden ser infectados con el VVZ y ser capaces de inducir anticuerpos, sin embargo las lesiones cutáneas no aparecen

difiriendo el proceso patogénico que se presenta en el humano. (8).

La nucleocápside viral adquiere una o mas envolturas por su paso por la superficie de las células. (5).

Durante la replicación del VVZ y su unión a otras células, se producen muchas partículas inmaduras. estas partículas no son viables, pero presumiblemente pueden contribuir al proceso patológico mediante la formación de complejos inmunes. (1,8).

El virus es citocida, con un efecto directo sobre membranas citoplasmáticas lo que permite su fusión a células adyacentes. (5).

Genoma viral:

El genoma del virus varicela zoster tiene un tamaño de 70×10^6 a 80×10^6 daltons calculado por migraciones electroforéticas, estos datos son comparables a los de microscopía electrónica en donde el genoma ha demostrado medir cerca de 76×10^6 daltons. Por microscopía electrónica se ha revelado que algunas de las moléculas de DNA obtenidas de la nucleocápside o directamente de fluido vesicular son círculos superhelicoidales. (7).

La organización del genoma viral comparte un número de caracteres con las otras virosis herpéticas. El VVZ posee una doble cadena lineal de DNA con aprox 125,000 bases pareadas, de cerca de 80 megadaltones, esta doble hélice ha sido secuenciada por completo

y codifica por lo menos 75 proteínas. (2,4).

El genoma esta organizado en 2 porciones: un segmento largo único (Us) de aproximadamente 105 kilobases (Kb) y un segmento corto único (Us) de 5.2 kb. Durante la replicación del DNA, la región Us y sus invertidas repeticiones producen 2 formas isoméricas del DNA del VVZ. Entonces, cerca de la mitad de las moléculas contienen Us en una orientación y la mitad en otra. Esta disposición esta en contraste con el virus del Herpes simple en el cual ambos segmentos invertidos y en igual frecuencia dan por resultado 4 formas isoméricas. Cada forma isomérica del DNA esta empacado dentro de viriones individuales y son infecciosos. El mecanismo de replicación del DNA del virus varicela zoster es hasta el momento desconocido, pero se ha mapeado la replicación para el segmento corto. (4).

La semejanza secuencial de los genes de VVZ con los del virus del Herpes simple han permitido la predicción de las funciones de los productos génicos. En términos generales, la replicación del VVZ es muy parecida a la virus del Herpes simple (VHS), existiendo diferencias mínimas (4).

El análisis de las endonucleasas de restricción del DNA ha sido utilizado para el estudio epidemiológico. Demostrando que el virus latente de varicela causa el Herpes zoster al reactivarse. Diferentes virus aislados demuestran pequeñas variaciones en la movilidad de ciertos fragmentos del DNA. Aislamientos de un mismo brote (como contactos caseros o escolares) no demuestran diferencias en la movilidad, lo que quiere decir que las personas

infectadas adquieren el mismo virus y que la estructura del genoma es relativamente estable. La variabilidad que existe entre aislamientos no relacionados epidemiológicamente surge casi siempre de ganancias o pérdidas en el número de pequeños elementos repetidos en el DNA. Por ej: en el fragmento Eco RI-P, la base pareada 42 ocurre 7 veces en un aislamiento clínico y solo 4 veces en la vacuna OKa. (4).

Por lo que se refiere a la afinidad del DNA viral a algunos colorantes, la tinción con Hematoxilina-eosina o la de Giemsa ponen de manifiesto las células gigantes multinucleadas, con cuerpos de inclusión acidófilos intranucleares, ocasionalmente pueden verse basófilos. Otra prueba específica para detectar DNA viral en los cuerpos de inclusión es la reacción de Feulgen, en la cual el DNA toma un color magenta. (15),

Inducción enzimática relacionada con la síntesis de DNA:

A pesar de que la enzimología de otras virosis herpéticas han sido investigadas en detalle, solo recientemente se han comparado las del virus varicela zoster. La estructura del virión contiene varias enzimas esenciales para la replicación viral incluyendo la DNA polimerasa virus específica y una timidin kinasa virus específica, sintetizadas en células infectadas; estas enzimas son diferentes de las que existen en las células no infectadas, siendo estos los puntos importantes para la quimioterapia

antiviral específica. (1,8).

Antígenos del Virus Varicela Zoster:

Se han identificado 14 antígenos del VVZ los cuales inducen anticuerpos durante infecciones primarias y recurrentes; mediante análisis de radioinmunoprecipitación, usando extractos celulares infectados con el VVZ marcados con metionina S 32 y suero de pacientes con infecciones primarias o recurrentes, se ha observado que no existen diferencias significativas entre sueros convalecientes de casos de varicela natural y sueros de casos de herpes zoster, así como de su capacidad para reaccionar con los antígenos virales. Los sueros que fueron tomados muchos años después del episodio de varicela continúan con su capacidad para reaccionar con el antígeno viral. (16).

Se ha demostrado mediante pruebas de fijación de complemento, de neutralización y de inmunofluorescencia que el VVZ y el virus del herpes simple (VHS), contiene ciertos antígenos comunes. En personas previamente expuestas al VVZ quienes posteriormente padecen una infección por VHS, presentan un incremento en el título de anticuerpos para el VVZ; este incremento está presente en algunas pero no en todas las personas, y es mayor si la infección fue reciente. Por lo contrario, los títulos de anticuerpos para el VHS aumentan también con infecciones por VVZ pero en menor proporción, y solo son demostrados por medio de fijación de complemento y no con pruebas más específicas como es la de neutralización. (5).

Ya que el VVZ y el VHS pueden compartir algunos antígenos comunes, esto debe ser considerado en la interpretación de las pruebas serológicas para el diagnóstico correcto. Las infecciones por VHS pueden mejorar la inmunidad para el VVZ. (1,5).

Naturaleza y síntesis de proteínas y polipéptidos específicos por el VVZ:

Los Herpesvirus inducen proteínas específicas y glicoproteínas y su identificación tiene importancia práctica, el reconocimiento de subunidades con reactividad inmunogénica permiten la identificación de respuestas inmunes humorales y celulares. Estudios con viriones purificados o extractos de células infectadas han identificado 33 polipéptidos y 13 glicoproteínas específicas para el VVZ. Anticuerpos monoclonales con actividad neutralizante para el virus se han preparado con glicoproteínas específicas, este es el primer paso en la identificación de subunidades inmunogénicas. (1,8).

Potencial oncogénico del VVZ:

2 reportes sugieren que al igual que otros agentes del grupo Herpes, el VVZ tiene un potencial oncogénico, estudios realizados en hamsters, demostraron el desarrollo de fibrosarcomas después

de ser inoculados con antígeno viral demostrado por inmunofluorescencia. Sin embargo ninguna asociación clínica entre el virus y el cáncer humano se ha confirmado. (8).

EPIDEMIOLOGIA

El Herpes Zoster se produce esporádicamente durante todo el año, sin prevalencia estacional y afecta a ambos sexos y todas las razas por igual, aunque algunos mencionan que hay mayor incidencia en la raza blanca. Como es de esperar en una enfermedad que refleja la reactivación de una infección endógena latente, la aparición del Herpes Zoster es independiente de la prevalencia de varicela. Mas bien la incidencia del Herpes Zoster esta determinada por factores que influyen en la relación huésped parásito, uno de ellos es la edad. (1,5,22).

A pesar de que todas las edades pueden ser afectadas hay una correlación directa entre el incremento de la edad y la incidencia del Herpes Zoster, mas de las dos terceras partes de casos se dan en individuos mayores de 50 años y menos del 10 % en menores de 20 años. La razón para esta relación riesgo edad parece reflejar la gradual declinación de la respuesta inmune a la infección viral. (4). Estudios iniciales sugirieron una gradual disminución con la edad, de la respuesta inmune humoral para el virus varicela zoster (VVZ). (5). Sin embargo otros estudios han demostrado que el Herpes Zoster puede ocurrir a pesar de haber títulos de anticuerpos elevados, y que no es mas prevalente y/o mas severo en pacientes agammaglobulinémicos.

Estas observaciones indican que la inmunidad humoral no es el mayor determinante del riesgo de la reactivación del VVZ. (4,10). En contraste los mecanismos inmunes mediados por células juegan

un papel importante en el control de estos virus. Mediciones in vitro de la respuesta linfocitaria al antígeno viral del VVZ, demuestra una significativa disminución con las edades avanzadas, así mismo con la presentación de enfermedades malignas linfoproliferativas, principalmente enfermedad de Hodgkin, linfomas con o sin tratamiento, leucemias linfocíticas crónicas y tratamientos inmunosupresores. La inmunidad celular defectuosa significa el mayor riesgo para la reactivación Herpes Zoster en receptores de médula ósea quienes típicamente desarrollan la infección entre el segundo y sexto mes después del trasplante. Pacientes con una supresión inmune menos profunda o mas prolongada son proporcionalmente de menor riesgo para la reactivación del VVZ. (4,17,18,19).

El incremento en la incidencia de Herpes Zoster en pacientes inmunocomprometidos con cancer ha permitido a muchos médicos suponer que la presencia de Herpes Zoster en un individuo normal puede ser indicativo de malignidad. Por consiguiente muchos pacientes aparentemente normales con Herpes Zoster son sometidos a estudios agresivos y costosos para tratar de descubrir un cáncer oculto. Un estudio efectuado recientemente en 590 pacientes con esta infección viral indica que tales estudios son innecesarios porque la incidencia de cáncer durante el primer y los cinco años después del diagnóstico de Herpes Zoster es semejante a la incidencia del cancer en la población general. (1,20).

Por otro lado el incremento en el riesgo de Herpes Zoster entre

personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia adquirida, ahora justifica la determinación de los anticuerpos anti VIH. (20,21).

El índice de la frecuencia es variable en los diferentes estudios realizados, para algunos es de 1.3 y para otros de 3 a 5 por cada 1000 personas por año. (1,19). Hay quienes mencionan que el Herpes Zoster se presenta entre el 10 y el 20 % de todas las personas. (4).

La tabulación de datos de Hope-Simpson de 192 casos producidos durante un periodo de 16 años en una población de 3500 personas, demostró que la incidencia anual por 1000 habitantes sube desde 0.74 en niños menores de 10 años hasta una meseta de aproximadamente 2.5 entre los 20 y 50 años de edad y luego aumenta para llegar a más de 10 en octogenarios. La incidencia de Zoster entre quienes ya han tenido un ataque parece ser por lo menos tan alta como los primeros ataques en individuos en edad comparable, siendo esto más frecuentemente observado en individuos seniles. Los segundos ataques comprenden aproximadamente el 4 % de las series publicadas; y los terceros ataques también han sido observados. Hope-Simpson estimó que si mil personas vivían hasta los 85 años la mitad tendría un ataque y 10 tendrían dos ataques.

La incidencia de Herpes Zoster en pacientes inmunosuprimidos aumenta de 20 a 100 veces y la severidad de la enfermedad también es mayor. (1,8).

El Herpes Zoster es raro durante los primeros años de la vida,

cuando esto ocurre en niños, no hay usualmente historia de varicela posnatal, pero hay casi siempre una historia de varicela materna durante la gestación. Presumiblemente la infección primaria por el VVZ y el establecimiento de la latencia neural ocurrió in utero. (1,22-25).

Los pacientes con Herpes Zoster son infecciosos, el virus puede ser aislado de vesículas en pacientes no complicados hasta 7 días después de la aparición del rash y durante un tiempo mayor en individuos inmunocomprometidos. Sin embargo es menos contagioso que la varicela, el índice de infección en contactos caseros susceptibles parece ser solamente una tercera parte del de la varicela. (1).

Aparte de la edad, de neoplasias malignas y de la terapia con inmunosupresores (quimioterapia y corticoesteroides), otros factores han sido sugeridos como precipitantes del Zoster; entre estos factores están el trauma, terapia con arsénico, sífilis y radioterapia, el efecto del trauma puede ser real pero es difícil de probar como un denominador epidemiológico. (5,26).

El efecto de la radioterapia parece disminuir con el tiempo, la mayoría de los casos de Zoster ocurren dentro de los 24 meses después del tratamiento.

Así mismo la radiación por sí misma, determina el sitio del Zoster subsiguiente. En pacientes que han desarrollado Zoster después de trasplantes renales y que fueron expuestos a radioterapia, las lesiones vesiculosas características de la enfermedad se presentan en las proximidades del área irradiada y

en raros casos en el sitio contralateral. (5,26).

El Zoster dermatómico resulta de una reactivación del virus latente, sin embargo reportes de pequeñas epidemias de Zoster sugieren que este puede ser adquirido exógenamente, no obstante este tipo de transmisión no ha podido ser comprobada por medio de análisis de restricción de DNA. Otros análisis moleculares en pequeños grupos de pacientes con Zoster demuestran que diferentes partículas virales infectaron a cada paciente. (4).

Algunas epidemias de Herpes Zoster en huéspedes inmunocomprometidos han sugerido que reinfecciones con el VVZ pueden ocurrir en estos pacientes dando una diversidad de manifestaciones clínicas, desde Zoster dermatómico, Zoster diseminado o Zoster generalizado atípico. (5).

Reinfecciones silentes o bien clínicamente aparentes con el VVZ han sido ya documentadas, sin embargo cuando ocurren entre pacientes con deterioro de la inmunidad se manifiesta como varicela atípica like, más que como un Zoster dermatómico. (4).

El análisis de las endonucleasas de restricción del DNA ha permitido demostrar que la replicación del virus de la vacuna viva atenuada ocurre tempranamente en los vacunados y que puede diseminarse a contactos susceptibles. Esta técnica ha demostrado que pueden ocurrir verdaderos brotes de varicela en vacunados. El análisis de restricción ha demostrado que la infección latente puede ser establecida con el virus atenuado de la vacuna, siendo la reactivación posterior con la presentación del Herpes Zoster poco frecuente. Por lo tanto este método es capaz de diferenciar

las erupciones vesiculares relacionadas con el virus vacunal de las del tipo salvaje. (27).

PATOGENESIS DEL HERPES ZOSTER

La patogenia del Herpes Zoster no se conoce del todo, pero los datos clínicos, epidemiológicos y patológicos, así como la analogía con reinfecciones del virus del Herpes simple recurrente confirman el modelo siguiente: (1,5,8).

Durante el curso de la varicela, el Virus Varicela Zoster (VVZ) pasa de las lesiones de piel y mucosas a las terminaciones contiguas de nervios sensitivos y es transportado centripetamente por las fibras sensitivas hasta los ganglios sensitivos. En estos últimos una infección crónica o latente se establece en las neuronas sensitivas, en su forma latente el virus persiste silenciosa e inofensivamente dentro de las neuronas, ya no es infeccioso y no se multiplica, pero no ha perdido la capacidad de volver a la plena infectividad. Aunque el VVZ podría también llegar a los ganglios sensitivos por vía sanguínea durante el curso de la viremia primitiva de la varicela, solamente la vía neural puede explicar fácilmente la selección de las neuronas sensitivas y no de las motoras como asiento de la latencia y la coincidencia de la distribución anatómica del Zoster con la distribución del rash de la varicela; el Herpes Zoster se produce con máxima frecuencia en aquellas dermatómeras en el que el rash de la Varicela llega a su mayor densidad, las áreas de piel con

rash más denso durante la Varicela, transmiten mayor cantidad de virus a los correspondientes ganglios sensitivos, estableciendo así una infección latente en mayor número de neuronas sensitivas. Si la reactivación subsiguiente se produce al azar el Zoster será más frecuente en áreas de piel inervadas por ganglios con mayor número de neuronas con infección latente, es decir, las áreas que tuvieron mayor densidad de lesiones de Varicela. (1,5,8).

Aunque el virus latente en los ganglios conserva su potencial de plena infectividad, las reversiones son esporádicas e infrecuentes. Los mecanismos que intervienen en la reactivación del VVZ no están aclarados, pero numerosos estados patológicos se han asociado a la aparición y localización del Herpes Zoster. Los mismos incluyen como ya se dijo anteriormente inmunosupresión en la enfermedad de Hodgkin y otras malignidades, administración de drogas inmunosupresoras, irradiación de la zona paravertebral, compromiso tumoral de la médula ósea, ganglios de las raíces dorsales o estructuras adyacentes, trauma local, manipulación quirúrgica de la columna, envenenamiento o terapia con metales pesados y sinusitis frontal como precipitante de Herpes Zoster. (1,11).

Incluso cuando sí hay reversión del virus latente, en general no sucede nada perceptible, la diminuta dosis de virus infeccioso que se produce es inmediatamente neutralizada por anticuerpos circulantes, o destruidas por inmunorrespuestas celulares antes de poder infectar a otras células y multiplicarse lo bastante para

causar daños apreciables. La pequeña cantidad de antígeno virósico que pasa a la sangre durante estas "reversiones contenidas" estimula las inmunorespuestas del huésped, aumentando el nivel de resistencia del mismo. Un aumento semejante de nivel de resistencia del huésped puede ser consecutivo al contacto con un caso de Varicela; cuando la resistencia del huésped cae por debajo de un nivel, el virus reactivado ya no puede ser contenido y la siguiente reversión "tiene éxito". (1).

El virus se multiplica y propaga dentro de ganglio causando necrosis neural e intensa inflamación, proceso acompañado generalmente de gran neuralgia. El VVZ infeccioso se difunde luego antidrómicamente por el nervio sensitivo provocando intensa neuritis y es liberado alrededor de las terminaciones nerviosas sensitivas de la piel, donde produce el racimo típico de vésiculas del Zoster. La frecuente aparición de neuralgia varios días antes de la iniciación del rash, y la presencia de cambios degenerativos en fibrillas nerviosas cutáneas el primer día de la erupción, son evidencia adicional de que la infección del ganglio sensitivo precede a la participación de la piel. La difusión de la infección ganglionar proximalmente a lo largo de la raíz nerviosa posterior hasta las meninges y la médula espinal provoca leptomeningitis local, pleositosis del líquido cefalorraquídeo y mielitis. La infección de neuronas motoras del asta anterior e inflamación de la raíz nerviosa anterior explican las parálisis locales que acompañan ocasionalmente a la erupción cutánea y la

extensión de la infección dentro del sistema nervioso central explica por lo menos algunos casos de meningoencefalitis publicados en pacientes con Herpes Zoster. (1,5,8).

Durante cada reversión " exitosa " la diseminación hematógica del virus desde el ganglio afectado explica las vesículas aberrantes de muchos episodios de Herpes Zoster sin complicaciones, estimulando una inmunorespuesta anamnésica del huésped que da fin al proceso infeccioso, a veces esta respuesta tiene suficiente magnitud y rapidez para neutralizar el virus llegando a la piel impidiendo así la formación de lesiones cutáneas, el resultado es un episodio de dolor radicular sin erupción (Zoster sin Herpes) y un aumento coincidente de anticuerpos para el VVZ. La aparición de este síndrome está ya bien documentada, igual que los aumentos totalmente asintomáticos de anticuerpos para el VVZ que refleja presumiblemente " reversiones contenidas ". (1,25,29,30). Si la respuesta anamnésica del huésped es demorada o deficiente, como parece serlo en muchos pacientes inmunosuprimidos, la duración y severidad de la infección local aumentan y la diseminación hematógica del virus es más prolongada y extensa. (1,17,21,31).

Hope-Simpson consideraron que el nivel de anticuerpos era el determinante crítico de la capacidad del huésped para contener las reversiones del VVZ. Sin embargo, ahora parece ser que la inmunidad celular es el factor más importante en la resistencia del huésped a estas infecciones recurrentes del VVZ de origen endógeno. (1,4,5,17).

LATENCIA Y REACTIVACION DEL VIRUS VARICELA ZOSTER

A un siglo de que von Bokay reportó por primera vez la asociación entre las infecciones por Varicela y Herpes Zoster, numerosos estudios epidemiológicos, inmunológicos y biológicos han establecido que ambas infecciones son causadas por el mismo virus. (65). El concepto de que las lesiones producidas por Herpes Zoster representan una reactivación de la infección latente de la Varicela fue primero propuesto por Garland en 1943, reafirmado por Hope-Simpson en 1965 y recientemente demostrado por análisis moleculares con sondas de DNA recombinante dirigidas a virus obtenidos de infecciones primarias y en las cepas obtenidas de reactivaciones en el mismo paciente. (66). Desafortunadamente los esfuerzos por caracterizar el virus en su estado latente han sido infructuosos.

Latencia:

De las observaciones de Stern se deduce, que primariamente las lesiones de Varicela aparecen por diseminación contigua, de las células infectadas de piel, al nervio sensorial y continúa con el subsiguiente ascenso al ganglio. (67). Otra explicación es que todos los ganglios son infectados por vía hematogena durante la fase de viremia de la Varicela, consecuentemente la dermatoma en la cual ocurre más frecuente el Zoster, parte del ganglio más

expuesto al estímulo de reactivación. Las infecciones causadas por Herpes Simple, presentan recurrencia ya que se producen focos latentes en ganglios sensoriales, el transporte neural retrogrado del Herpes Virus al ganglio durante infecciones primarias ha sido demostrado, sin embargo la patogénesis del Herpes simple primario y Varicela tienen diferencias:

Hasta ahora no se ha recuperado VVZ de ganglios humanos, no obstante existen dos reportes en los cuales la secuencia de los ácidos nucleicos virales se han detectado en tejidos humanos. Mapeos más finos de los genes permiten aclarar el grado en que los virus VVZ y Herpes simple usan mecanismos similares para establecer y mantener la latencia. (4).

La técnica de hibridización in situ ha sido utilizada para examinar la presencia del VVZ en las terminaciones ganglionares del trigémino, estos ganglios se han obtenido de cadáveres de individuos sin historia previa de interurrencias o infección reciente de Herpes Zoster a su fallecimiento. De las diversas líneas celulares presentes en los ganglios, solo las neuronas muestran positividad para el VVZ, los autores concluyen que este ganglio puede tener un bajo porcentaje de neuronas infectadas con VVZ en ausencia de signos clínicos de infección. (32).

Fenómenos de reactivación han sido observados por investigadores en pacientes inmunocomprometidos con historia previa de Varicela o antecedente de vacunación, creandose confusión si se trata de una reinfección exógena por VVZ o la reactivación de un virus latente endógeno. Algunos estudios han demostrado que en

pacientes previamente vacunados y que presentaron Herpes Zoster, la infección fue causada por virus tipo "nativo" y no por el virus vacunal; por otro lado, la infección ocurrió a pesar de que los pacientes presentaban anticuerpos específicos y una buena respuesta de inmunidad celular en contra del VVZ. Todos los casos clínicamente semejan Varicela pudiendo confundirse con el Herpes Zoster diseminado atípico; por lo tanto no solo la Varicela subclínica (manifestada por el aumento en el título de anticuerpos después de una exposición) sino también reinfecciones clínicas pueden ocurrir con el virus.

Las reinfecciones clínicas probablemente se desarrollan con más frecuencia en huéspedes inmunocomprometidos que en individuos inmunocompetentes y son rara vez vistas. (4,10).

La duración de la fase de latencia está determinada por variables dependientes del huésped, de las observaciones de reactivaciones se enfatiza la importancia de la inmunidad celular y se propone una relación inversa entre la capacidad del huésped para desarrollar una respuesta inmune celular específica y la incidencia del Zoster. (8).

CUADRO CLINICO

Pródromos del Herpes Zoster:

Los primeros síntomas del Herpes Zoster son generalmente dolor y parestesia en el dermatoma afectado. Esto precede habitualmente a la erupción de 1 a 4 días, y el paciente refiere desde prurito superficial, cosquilleo, ardor, hasta dolor intenso y profundo, que puede ser constante o intermitente, se acompaña a menudo de hipersensibilidad e hiperestesia de la piel en el dermatoma involucrado. El dolor preeruptivo del Herpes Zoster puede simular pleuresía, infarto cardíaco, úlcera del duodeno, colecistitis, cólico biliar o renal, apendicitis, prolapso de disco intervertebral o glaucoma precoz, con los consiguientes y serios errores diagnósticos. Los síntomas constitucionales incluyen cefalea, malestar general, fiebre, irritabilidad y aparecen en el 5 % de los pacientes, principalmente en niños. (1,3-6,11).

Algunos pacientes experimentan neuralgia segmentaria aguda sin llegar nunca a la erupción cutánea, síndrome llamado " Zoster sin Herpes ". Un aumento coincidente de anticuerpos de VVZ se ha demostrado en muchos de estos episodios, lo cual es evidencia de que los mismos son en verdad manifestaciones de Herpes Zoster. Sin embargo aunque el " Zoster sin Herpes " puede explicar algunos casos de neuralgia del trigémino y tal vez algún caso ocasional de parálisis facial de Bell, la mayoría de pacientes con estos síndromes no tienen evidencia serológica de Herpes

Zoster. (1,5,33).

Periodo eruptivo:

El rasgo más típico del Herpes Zoster es la localización del rash, casi siempre unilateral, sin cruzar la línea media y generalmente limitada al área de piel inervada por un solo ganglio sensitivo. Los ganglios sensitivos no son atacados al azar, el Herpes Zoster es más frecuente en las áreas donde el rash de la Varicela fue más abundante.

Las lesiones empiezan como máculas-pápulas eritematosas que suelen aparecer primeramente, donde se abren las ramas superficiales del nervio sensitivo afectado. Las vesículas se forman entre las doce y veinticuatro horas y algunas se encuentran agrupadas y sobre una base eritematosa, otras en forma aislada, perladas, brillantes, policíclicas; a los dos días las lesiones se encuentran en diferente estado de evolución, desde vesículas deprimidas, ulceraciones y eritemas, las vesículas se convierten en pústulas por los días tercero a cuarto y por último estas dan lugar a la formación de costras mielicéricas o sanguíneas en siete a diez días con una duración de estas, de hasta dos a tres semanas.

El aspecto clínico de las lesiones cutáneas es variable, lo habitual es que sean eritemato-vesiculososo, pero se llegan a observar placas purpúricas, necróticas y zonas gangrenosas que ocasionan ulceraciones profundas, las que al cicatrizar en forma lenta dejan secuelas mayores. (1,3,6,11,26).

Aunque las lesiones individuales del Herpes Zoster y Varicela son generalmente idénticas, las del Herpes Zoster tienden a evolucionar más lentamente por la mayor afectación dérmica y consisten a menudo en vesículas arracimadas sobre una base eritematosa, en lugar de las vesículas discretas y arbitrariamente distribuidas de la Varicela.

La adenopatía regional es constante, pero puede pasar inadvertida y es imposible diferenciarla de la secundaria a una infección agregada por gérmenes piógenos. La temperatura puede elevarse a 38-39 grados Centígrados. (1,11).

En individuos normales, nuevas lesiones siguen apareciendo durante uno a cuatro días (a veces hasta siete días) y el virus puede recuperarse desde el inicio de las lesiones hasta una semana después de la aparición del rash.

Este último es más severo y más prolongado en individuos mayores de 50 años y en los niños la evolución es rápida y benigna. El dolor segmentario, puede ser la sintomatología inicial, es el acompañante de las lesiones cutaneas casi siempre, se le conoce también como algias zosterianas o neuralgias del zoster. Puede ser intermitente o continuo, se acentúan con el esfuerzo y la fatiga, son sordas, terebrantes, dependiendo esto de la localización de la enfermedad, de la edad del paciente, de la evolución y de las complicaciones mismas del cuadro.

En niños, el dolor casi nunca es un síntoma significativo; por el contrario el dolor es la regla del Herpes Zoster en las personas de mediana edad o de edad avanzada, las algias mas violentas son

las de los ancianos y en particular, rebeldes al tratamiento.
(1,4,11,26).

La topografía habitual es la intercostal afectando principalmente la segunda y tercera ramas dorsales, en ocasiones se prolonga hacia el miembro superior del lado afectado, cara interna del brazo y axilas, la mayoría de los estudios reportan que la región torácica por sí misma acumula las dos terceras partes de los casos publicados, las lesiones son raras por debajo del codo y de las rodillas.

Otras localizaciones como la cervical afecta regiones cervicoccipital, esternocleidomastoidea y supraclavicular, región pectoral, cara externa del brazo. Las localizaciones craneanas son las de mayor importancia y parece ser que ocupan el segundo lugar en frecuencia, después de la localización intercostal. Del 10 al 15 % de los casos publicados de Herpes Zoster afectan la rama oftálmica del trigémino, esta localización es importante por el síndrome Álgico y las secuelas frecuentes que afectan la mitad de la cara. El rash del Zoster Oftálmico puede extenderse desde el nivel del ojo hasta el vértice del cráneo, pero no cruza la línea media de la frente; cuando solo están afectadas las ramas supratrocLEAR y supraorbitaria, el ojo generalmente está respetado; el compromiso de la rama nasociliar como lo prueba un rash herpético en la punta y costado de la nariz, se produce en alrededor de un tercio de los enfermos, y se acompaña generalmente de conjuntivitis, ocasionalmente queratitis,

escleritis, iridociclitis, parálisis del músculo extraocular, ptosis y midriasis, de este modo cuando el Zoster oftálmico involucra el costado de la nariz debe prestarse atención especial a la afección ocular; el VVZ no es sin embargo, tan patógeno para el ojo como el virus del herpes simple.

El Zoster que afecta la segunda y tercera rama del trigémino y otros nervios craneanos es poco común, pero cuando existe puede dar síntomas y lesiones en cavidad oral (velo del paladar, lengua, amígdalas, faringe) y laringe, originando la llamada localización bucofaringea, las vesículas en mucosas tienen la característica de ulcerarse con facilidad.

El Herpes Auricular afecta el ganglio geniculado, en su forma completa integra la triada de Souques o también llamado síndrome de Ramsay-Hunt que consiste en vesiculación del conducto auditivo externo, pabellón auricular y a veces membrana timpánica, cambios cocleo-vestibulares como es hiper o hipoacusia e incluso sordera, mareo, náusea y vómito y por último parálisis de tipo periférico. Las localizaciones de Herpes Zoster por debajo del ombligo son menos frecuente, así, la lumboinguinal que afecta la región del pubis, órganos genitales externos con adenopatía satélite; la localización lumbofemoral afecta la región glútea, la femoral y desciende en forma lineal o en banda hasta el dorso del pie; la sacroizquiática es rara, afecta perine, el margen del ano, los genitales externos, acompañada de disuria, es en esta localización en donde se han descrito formas frustras con algunas vesículas que se pueden confundir con el herpes simple y que se

identifican por lo unilateral del proceso.

Las localizaciones atípicas son excepcionales, como las dobles, simétricas en cabeza, las triples y cuádruples son todavía más raras. (1,3,4,11).

Las localizaciones viscerales son independientes del sexo y edad del paciente. En general se acepta que la diseminación hematógena ocurre entre los días 2 y 11 después de iniciada la lesión cutánea localizada, pero en algunas ocasiones aparecen simultáneamente o las preceden, en especial en los casos de dolor intenso. La infección generalizada puede limitarse a piel o bien afectar hígado, pulmones, sistema nervioso central, tracto gastrointestinal, cardiovascular y urinario, que ceden al curar el Herpes Zoster. (1,11,34).

En aproximadamente el 5% de los pacientes no inmunocomprometidos pueden presentarse lesiones semejantes a las de la Varicela fuera del dermatoma afectado, esta forma de distribución de las lesiones poco frecuente no constituye un Zoster diseminado, ni una Varicela verdadera, ni tiene peor pronóstico. La diseminación refleja una viremia y puede ser definida arbitrariamente como la aparición de más de 20 lesiones fuera del sitio primario y dermatomas adyacentes. (4,34).

La incidencia de Zoster diseminado en personas normales es baja y con diferentes variaciones en las diferentes series estudiadas. de 206 personas con Zoster vistos en una serie, solo el 2 % desarrolló Herpes Zoster diseminado, estas personas eran las de mayor edad y no eran portadores de ninguna enfermedad agregada.

En contraste cuando alguna enfermedad adyacente esta presente, la incidencia de diseminación se incrementa marcadamente. En la enfermedad de Hodgkin la diseminación encontrada en dos series revisadas fue del 25.7 % y 16.3 %. La influencia de la terapia esteroidea en el incremento de diseminación es muy discutido. Cuando el Zoster diseminado no se trata puede tener una mortalidad del 25 % y es debido a complicaciones por sobreinfecciones bacterianas o por neumonía por el VVZ. (5,8).

A pesar de que el Herpes Zoster es relativamente fácil de diagnosticar, se deben tomar en cuenta otras enfermedades como es la infección por herpes simple zosteriforme. Estudios realizados de cultivos de pacientes referidos de clínicas dermatológicas con diagnóstico de Herpes Zoster, se encontró que el 13 % tenían infección por herpes simple. (18).

Una infección por herpes simple zosteriforme debe ser sospechada en pacientes con afectación de las raíces nerviosas del trigémino y de raíces sacras, o con historia previa de erupción vesicular en la misma distribución. (4,5,18,26).

Fase de involución:

Posterior a las lesiones cutáneas quedan unicamente hipocromia o hiperpigmentación regional, atrofia cutánea y dolor ligero, pero en otros casos persiste la neuritis posherpética por varios años. La evolución del Herpes Zoster en general es en un término medio

de dos a tres semanas, aunque en algunos casos, se puede prolongar durante semanas y aun meses, dependiendo de la severidad de la neuralgia la que puede ser importante e incontrolable por los medios habituales. (11).

HERPES ZOSTER EN EL HUESPED INMUNOSUPRIMIDO

El Herpes Zoster es poco frecuente antes de los 50 años en individuos normales inmunológicamente, pero ocurre frecuentemente en inmunocomprometidos, en este tipo de pacientes el Zoster es más severo , prolongado, con formación de cicatrices y frecuentemente diseminado y el riesgo de diseminación se incrementa con la edad, tal como ocurre en el huésped inmunocompetente. (4,17,21).

La diseminación cutánea contribuye poco en la morbilidad de la infección por el VVZ, es rara en paciente normal, pero común en el inmunodeprimido y parece estar acompañada por infección visceral o neurológica las cuales son las responsables de la morbilidad y mortalidad del Zoster.

La diseminación aparece típicamente entre 4 y 11 días después del inicio del Zoster localizado, la diseminación cutánea ocurre en el 6 a 26 % de los pacientes inmunosuprimidos y el grado de afectación es proporcional al daño en la inmunidad celular.

La afectación visceral, ocular o neurológica es evidente en cerca de la mitad de los pacientes con diseminación cutánea. La neumonitis es la manifestación más común de infección visceral y la principal causa de muerte en pacientes con Zoster. Antes de la disponibilidad de la terapia antiviral la mortalidad del Zoster diseminado en personas inmunosuprimidas era de más del 36 %, recientemente la mortalidad se ha estimado entre el 4 y el 15 %. La infección crónica por Zoster se suma a la lista de problemas

que causa el VVZ en este tipo de pacientes. Los pacientes con compromiso inmunológico que son afectados por el Zoster pueden tener periodos sostenidos de formaciones de lesiones nuevas y fracaso en la curación de las lesiones ya existentes en ausencia de terapia antiviral, problemas que son particularmente frecuentes en pacientes con SIDA.

Infecciones persistentes del sistema nervioso central con encefalopatía progresiva es vista también en este tipo de pacientes. (4).

Además de pulmón y encéfalo, el hígado es una de las vísceras más afectadas en enfermos con lesiones cutáneas diseminadas. (1).

Un síndrome que semeja a la leucoencefalopatía multifocal progresiva ha sido reportado recientemente en pacientes inmunocomprometidos, mostrando déficit neurológico multifocal, asimétrico y progresivo, deterioro de la función mental, ocurriendo la muerte después de varios meses. En la autopsia se encuentran lesiones multifocales primariamente en la unión cortical blanca y gris, con desmielinización, necrosis e inclusiones intranucleares eosinofílicas de Cowdry tipo A en oligodendrocitos, neuronas y astrocitos. Las lesiones neurológicas se presentan entre 9 y 20 meses después del inicio del Herpes Zoster. (68)

La presencia o ausencia de una respuesta humoral al VVZ no parece ser un determinante importante de la respuesta de estos pacientes al Herpes Zoster.

En cambio la inmunidad celular medida por blastogénesis de

linfocitos y producción de interferón después de la exposición al antígeno VVZ parece tener gran correlación con la capacidad del huésped para limitar la replicación y diseminación del VVZ. (1). Cierta tipo de enfermedades malignas especialmente enfermedad de Hodgkin, leucemia linfocítica, anemia aplásica, sarcoma de Kaposi, sida, terapias inmunosupresoras como radiaciones, antimetabolitos, administración de glucocorticoides, receptores de trasplantes renales, cardiacos y de médula ósea aumentan marcadamente la incidencia y severidad del Herpes Zoster. (17,21,35).

En el 13 a 50% de los pacientes con Linfoma y otras enfermedades malignas el Herpes Zoster no se confina solo a las dermatomas adyacente sino a sitios cutáneos y viscerales. Las lesiones se desarrollan en periodos variables (generalmente 6 a 10 días) después del inicio de las lesiones localizadas y son referidas como diseminadas o generalizadas. Estos factores de riesgo que predisponen a tal diseminación no han sido definidos claramente (35).

En un grupo de 140 pacientes receptores de médula ósea, el Herpes Zoster se presentó en 77/140 pacientes, con diseminación en 22/77 y en 15 de ellos la primera manifestación fue un rash generalizado, ocasionando la muerte en 7 pacientes, la inmunidad celular fue deprimida 100 días antes del trasplante y los niveles de depresión se correlacionan con el incremento de la susceptibilidad. Inmunosupresiones menos drásticas, como las que se utilizan para otros tipos de trasplantes tienen también

cierto riesgo elevado; para Rifkind el 8 % aproximadamente se presenta durante los 21 a 37 meses después del trasplante, otros investigadores han reportado un 13 % de riesgo hasta los 35 meses después. (17).

La relación entre la terapia con esteroides sistémicos y el incremento en la severidad de las infecciones por el virus varicela zoster (VVZ) se ha confirmado ampliamente, se han reportado casos fatales en pacientes que recibieron altas dosis de corticoesteroides para fiebre reumática o síndrome nefrótico, mientras que pacientes con dosis bajas no tienen aumento en el riesgo. Sin embargo el mecanismo por el cual los corticoesteroides incrementan el riesgo de infección severa no ha sido estudiado a fondo. (17).

El uso de drogas citotóxicas para el tratamiento de tumores sólidos, incrementa el riesgo de infección por VVZ en proporción directa con el grado de agresividad y duración de la quimioterapia. (17).

Estudios retrospectivos en 300 pacientes con SIDA y sarcoma de Kaposi, revelan que el 8 % de los pacientes tuvieron un Zoster previo (7 veces más frecuente que en controles de la misma edad). Estudios prospectivos en pacientes de alto riesgo con Herpes Zoster localizado reportan que el 73 % tienen anticuerpos positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana adquirida al momento de la presentación del Zoster, presentándose el SIDA en una quinta parte de estos pacientes entre uno y veintiocho meses después. Lo que quiere decir que en pacientes de riesgo para

SIDA, el Zoster puede ser un signo que precede la marcada depresión de la inmunidad celular, asociada con SIDA o al complejo relacionado al SIDA. (4,17,21).

Después de la aparición del Zoster localizado en un paciente de alto riesgo, la administración de globulina inmune zoster no reduce la frecuencia de diseminación ni afecta el curso clínico después de la diseminación. (17).

INFECCION POR EL VIRUS VARICELA-ZOSTER DURANTE LA GESTACION

Infeción Materna por el Virus Varicela-Zoster:

La infección durante el embarazo puede poseer un riesgo para la madre y el feto. La infección primaria como es la Varicela se ha estimado que ocurre en un mínimo de 1 a 5 embarazos por 10 000, una frecuencia que es probablemente menor de la real porque las infecciones mínimas o subclínicas no son reportadas. (36).

Las complicaciones maternas más comunes asociadas a Varicela son la Neumonía, parto prematuro, pudiendo ocurrir la infección fatal. (22).

El Herpes Zoster durante el embarazo no ha sido asociado con morbilidad materna o con alguna infección intrauterina. (22).

A pesar de que las complicaciones no ocurren en la mayoría de mujeres que se infectan con el VVZ el riesgo materno, justifica para algunos la administración de globulina humana V-2 a mujeres embarazadas quienes no tienen anticuerpos para varicela y que han estado expuestas al virus varicela-zoster (VVZ). (22).

El efecto de la globulina inmune en la prevención de complicaciones fetales es desconocido. Mujeres en edad reproductiva susceptibles de sufrir varicela y quienes son identificadas antes del embarazo, constituyen un importante foco poblacional para la administración de la vacuna viva atenuada. (22).

La infección recurrente con Herpes zoster no causa la muerte pero si es una causa potencial de incapacidad. Aunque el Herpes zoster ocurre durante el embarazo, la actual incidencia de infección no ha podido ser adecuadamente calculada. (36).

Infección fetal:

La transmisión del VVZ de la madre al feto puede traer como consecuencia malformaciones congénitas poco frecuentes.

Se ha calculado que aproximadamente el 26% de las varicelas maternas presentan transmisión del virus al feto, por otro lado algunos estudios prospectivos indican que la frecuencia de malformaciones congénitas incluyendo retraso psicomotor y audiológico es semejante tanto en madres infectadas con el virus que en controles (23,36).

Desde la primera descripción en 1947 por La foret y Linch de las anomalías congénitas postvaricela materna, se conoce un síndrome clínico llamado varicela congénita, caracterizado por hipoplasia de una o más extremidades, cicatrices cutáneas con distribución dermatómica, malformaciones digitales, atrofia cortical, anomalías oculares (corioretinitis, cataratas), daño en el sistema nervioso central, manifestado como convulsiones o retraso mental. La varicela materna durante las primeras 20 semanas de embarazo ha sido más frecuentemente asociada con este síndrome clínico de varicela congénita, sin

embargo pocos casos han sido consecuencia de Herpes zoster durante el mismo periodo (17,36).

Siegel observó defectos congénitos en el 10% de las madres con varicela en el primer trimestre del embarazo, en algunos integrándose el síndrome de varicela congénita, varios estudios prospectivos indican que el riesgo de infección sintomática por el VVZ después del primer trimestre es menor, aproximadamente el 4.9%. (22).

Una madre que sufre varicela en etapas tardías del embarazo o Herpes zoster en cualquier punto del embarazo, probablemente tenga un recién nacido normal. (34). La ausencia de evidencia de transmisión transplacentaria del VVZ después de una infección materna, puede estar relacionado con las etapas tardías de la gestación en que se presenta este padecimiento, pero es probable que la inmunidad materna preexistente para el VVZ (Varicela en la infancia) protege al feto, previniendo la viremia que es característica de la varicela. (22,23).

El Herpes zoster durante el embarazo tiene un riesgo mínimo para el feto. a pesar de esto el VVZ puede pasar transplacentariamente al feto y permanecer en las raíces ganglionares dorsales. Raramente el VVZ fetal latente y adquirido del zoster materno, puede activarse por el trauma al nacimiento e inducir el Herpes zoster neonatal, el cual cura espontáneamente sin secuelas. (34).

Infeción neonatal:

Un problema más común ha sido la varicela materna en el periodo pospartum inmediato, ya que la madre infecta al recién nacido. El tiempo de inicio en las lesiones maternas parece correlacionar directamente con la frecuencia y severidad de enfermedad neonatal.

Cuando el rash materno aparece entre los 5 días postparto, aproximadamente una tercera parte de los infantes se infectarán. Después de los 5 días, la transmisión ocurre solo en el 18%.

Un rash vesicular que aparece en niños entre el quinto y décimo días de vida, está asociado con una mortalidad hasta del 20%, a pesar de que el grado de mortalidad para todos los casos se ha calculado en un 5%.

La muerte probablemente resulte de la carencia en los niños de anticuerpos transplacentarios, que son capaces de aminorar la enfermedad, por lo que puede ser de utilidad la gammaglobulina en el recién nacido. (23,36).

La transmisión del VVZ al feto poco tiempo antes del nacimiento o durante este, puede provocar una enfermedad sistémica severa, pero sin desarrollo de estigmas congénitos. (17).

HERPES ZOSTER EN LA INFANCIA

Brunell y Kotchmarn han relacionado al Herpes zoster en la infancia con la capacidad de mantener la latencia viral después de la infección intrauterina por varicela sintomática o asintomática. (22).

El Herpes Zoster en la infancia, refleja la respuesta de un sistema inmune inmaduro para una infección intrauterina, con el consiguiente acortamiento del periodo de latencia. (8,22).

Cuando el Herpes zoster aparece en niños en ausencia de evidencia de daño congénito, hay usualmente una historia de varicela materna durante el embarazo. (8).

La incidencia del zoster durante los primeros años de vida es mínima, el índice esperado de zoster durante la primera década ha sido estimado en solo 0.74 casos por 100 por año.

La mayoría de los reportes mencionan que el zoster en los niños se presenta generalmente después de los 6 meses de edad, casi ninguno tiene antecedente de varicela postnatal, sin embargo existe historia de Varicela materna durante la gestación; concluyéndose que la exposición inicial con la infección del VVZ fue in utero, al mismo tiempo que la infección materna, después de un periodo de latencia que puede ser de meses a años da lugar al Herpes Zoster. No hay datos exactos sobre la edad en la cual los niños normales provenientes de madres que tuvieron Varicela en la gestación desarrollarán Zoster, en algunos casos el inicio del Zoster se retarda hasta la segunda década. Este padecimiento

ha sido observado incluso a los dos meses de edad en niños que fueron infectados en etapas tempranas de la gestación y que presentan efectos teratogénicos por la infección del VVZ. Los niños con grave afectación rara vez viven más allá de escasos meses de vida posnatal, debido a lo cual son pocos los reportes de seguimiento a largo plazo de estos niños y solo se encuentran los seguimientos de los que están medianamente afectados. No es posible determinar exactamente el riesgo de Zoster en niños después de una infección por el VVZ in utero en fase temprana. (25).

La infección por el VVZ en cualquier estadio de la gestación puede traer como resultado un Herpes Zoster durante los primeros años de vida. (24,25).

COMPLICACIONES

NEUROLOGICAS:

La definición de neuralgia posherpética es arbitraria, Burgoon y col. en 1957 la consideraron como cualquier dolor que persiste después de que las costras han caído de las lesiones cutáneas. Sauer en 1955 la definió como el dolor que persiste por más de un mes. Eaglstein y col. en 1970, la consideraron como el dolor que persiste por más de dos meses después del inicio del cuadro, siendo esta la definición vigente actualmente. (3,37).

Aunque la causa de la neuralgia postherpética permanece oscura, el dolor en la fase aguda de la enfermedad probablemente es debida a descargas dolorosas anormales en la materia gris de la médula, secundariamente a la inflamación de las raíces de ganglios dorsales. La persistencia del dolor puede ser asociada con una fibrosis posinflamatoria en las raíces ganglionares siendo perpetuado por mecanismos centrales. (4,5,37).

Es la complicación más frecuente y de difícil tratamiento en el Herpes Zoster, la incidencia de esta complicación varía con la edad, ocurre en cerca del 10% de todos los casos, pero es rara antes de los 40 años. (3,19,26,37).

La neuralgia posherpética se resuelve dentro de los dos primeros meses en el 50 % de los pacientes y en un año en el 70 u 80 % de ellos, pero puede permanecer hasta 15 o 20 años. (4,5,38). En

individuos de cerca de 60 años mas de la mitad ha sido afectado por el dolor hasta por mas de un año. La neuralgia posherpética es especialmente frecuente despues del Zoster del trigémino, ocurriendo en cerca del 20 % de estos casos en cualquier edad que se presente. (37).

A pesar de que el Herpes Zoster se autorresuelve generalmente entre 15 y 21 días, en muchos individuos, principalmente mayores de 60 años, el dolor es continuo, severo, intratable y desmoralizante, lo que puede llevar a un estado depresivo prolongado e incluso hasta el suicidio. (39).

El síndrome doloroso esta caracterizado generalmente por una constante sensación de quemadura y dolor el cual puede semejar a punzadas o contusiones, este raramente se describe como "entumecimiento". Muchos pacientes reportan una gran variedad de sensaciones dolorosas, incluso lo describen como agonizante y capaz de alterar el sueño y otras actividades de rutina. Este dolor puede ser espontaneo o bien exacerbarse por estímulos cutáneos como es el contacto de la ropa, de la luz, cambios de temperatura, emociones, y presión suave. Aunque el dolor puede fluctuar en intensidad, está siempre presente en algun grado y no hay intervalos libres de dolor. La piel en el Área dolorosa manifiesta cambios de pigmentación y cicatrices, debidas a la erupción vesicular aguda; hipoestesia e hiperestesia son usualmente encontradas dentro de esta área, parestesia y disestesia también estan frecuentemente presentes. Aunque la erupción vesicular puede no cubrir un dermatoma completo, el

dolor generalmente si lo hace y la forma dolorosa típica es una banda unilateral, la cual se extiende de la línea media dorsal a la línea media ventral. Es interesante que muchos pacientes tienen pequeñas áreas de Herpes Zoster fuera del sitio primario de la infección, pero el dolor de la neuralgia posherpética se restringe a la afectación primaria del Zoster.

El diagnóstico diferencial de la neuralgia posherpética no es difícil, casi todos los pacientes describen el episodio agudo de Herpes Zoster y manifiestan los cambios pigmentarios en la piel, la unilateralidad y la distribución radicular del dolor es característica. La mayoría de pacientes no tienen hallazgos motores segmentarios asociados a neuralgia posherpética. La ausencia de trauma, la no progresión de la sintomatología, la ausencia de cambios radiológicos o hematológicos y la característica historia previa de Herpes permite un diagnóstico adecuado. El diagnóstico de neuralgia posherpética después de un Zoster sin Herpes, si bien existe, es difícil de establecer.

Ya que la neuralgia posherpética es rara antes de los 40 años y muy común en mayores de 60 años, cualquier estudio de eficacia terapéutica debe considerar la distribución de edad de los pacientes. (26,28).

Aunque mucho menos frecuente que el dolor, las otras complicaciones neurológicas son significativas en la morbilidad de estos pacientes.

La parálisis motora comienza generalmente dos semanas después del inicio del rash y casi siempre ataca grupos musculares de

inervación contigua a la dermatoma afectada, se ven parálisis oculomotoras y faciales en Zoster cefálico; parálisis diafragmáticas unilaterales en Zoster cervical homolateral, parálisis de tronco y miembros así como disfunción de vejiga y ano en Zoster sacro. (1,5).

La neuropatía motora ocurre en aproximadamente el 5 % de los casos de Herpes Zoster en general, pero en cerca del 12 % de pacientes con Zoster cefálico. El síndrome de Ramsay-Hunt ocurre en solo la mitad de las neuropatías cefálicas motoras. Ocasionalmente la parálisis facial también ocurre en la afectación del trigémino o cervical, la oftalmoplejia le sigue después en prevalencia a la parálisis facial y es vista casi exclusivamente en Zoster del trigémino. La parálisis motora periférica es debida a la diseminación del virus de las raíces ganglionares dorsales a las raíces anteriores y las astas y puede ocurrir más frecuentemente de lo que parece. Cuando la parálisis motora es aparente, la atrofia muscular comúnmente le sigue. Afortunadamente la neuropatía es típicamente transitoria y cerca del 75 % de los pacientes se recupera totalmente. Después de la reactivación en los ganglios dorsales, le sigue una difusión centripeta que puede terminar en mielitis. El virus ha sido aislado de médula espinal de pacientes con mielitis Zosteriana, demostrando que el virus puede tener un papel directo en su patogénesis. La encefalitis postZoster es más frecuente que la mielitis, pero la evidencia de invasión directa viral es en cerebro poco clara. Aunque los virus han sido detectados en

tejido cerebral por cultivo, microscopía electrónica, inmunocitoquímica e hibridización, estos métodos nos permiten concluir que las complicaciones neurológicas son frecuentemente mediadas inmunopatológicamente, más que por invasión directa. El Zoster asociado a encefalitis ocurre entre treinta días antes del inicio del rash, hasta diez meses más tarde. En la mayoría de los casos, sin embargo, los síntomas neurológicos se presentan dentro de las primeras dos semanas de iniciado el exantema. Los pacientes inmunosuprimidos así como los afectados del trigémino o bien con Zoster diseminado, tienen incrementado el riesgo para desarrollar encefalitis. El grado de mortalidad de la encefalitis es del 10 al 20 % y la mayor parte se recuperan completamente. La confirmación de laboratorio de encefalitis Zosteriana es difícil ya que el virus no se obtiene usualmente del líquido espinal, elevaciones en la cantidad de células o proteínas ocurren en cerca del 40 % de todos los pacientes con Zoster, de aquí que es de poco valor para diferenciarla de la meningoencefalitis. (1,4).

Se ha reportado un síndrome en el cual hay hemiparesia contralateral secundaria a Zoster oftálmico. Este síndrome se desarrolla de una semana a seis meses después de iniciado el Zoster y ocurre en pacientes de todas las edades, 50 % de los cuales están inmunológicamente dañados. Estudios angiográficos y de autopsia demuestran una cerebrovasculopatía con trombosis o vasculitis granulomatosa, con afectación de arterias de gran y pequeño calibre, arteriolas y vénulas del mismo lado del Herpes

Zoster oftálmico. Estudios de microscopía electrónica y de inmunofluorescencia demuestran virus en las células del músculo liso de la vascular media pero no en el endotelio. La mortalidad de estas complicaciones cerebrovasculares es aproximadamente del 25 % y solo cerca del 30 % de los sobrevivientes se recuperan completamente. (1,4,45-47).

OCULARES:

El Herpes Zoster Oftálmico se acompaña de un índice de complicaciones relativamente elevado, en especial cuando el compromiso de la rama nasociliar permite que el VVZ tenga acceso directo a las estructuras oculares. (1).

Las complicaciones oculares se desarrollan en el 20 a 72 % de los pacientes con Zoster Oftálmico, las manifestaciones más frecuentes son ulceraciones palpebrales, retracción palpebral, conjuntivitis, episcleritis, escleritis, uveitis anterior, glaucoma, queratitis (dendrítica, estromal y neurotrófica), neuritis óptica, neuritis retrobulbar, atrofia óptica, alteraciones vasculares (hemorragia, trombosis, vasculitis), en raros casos la infección bacteriana secundaria puede traer como consecuencia una panoftalmitis que requiere la enucleación del ojo. La angitis granulomatosa con hemiplejía contralateral ha sido observada en pacientes con este tipo de Herpes. Estas manifestaciones son diversas y reflejan diferentes mecanismos

patogénicos incluyendo invasión directa viral, neuropatía motora o sensorial, daño inmunomediado y vasculopatías, la mayoría de estas complicaciones ocasionan una pérdida visual significativa. La reactivación del VVZ dentro del ojo fue sugerida recientemente como una causa de necrosis retiniana aguda, retinitis necrotizante y desprendimiento de retina, los resultados son pobres, llegando en un 64 % a la ceguera. (1,4,19).

Ragozzino al igual que otros autores como Burgoon y Hope-Simpson encuentran que el Herpes Zoster Oftálmico parece afectar a una población diferente como son los hombres jóvenes, a diferencia del Zoster en otras localizaciones que afecta principalmente mujeres mayores de 50 años y atribuyen la gran incidencia de complicaciones comparados a otras dermatomas por la fragilidad de este órgano. (3,4,19).

CUTANEAS:

Cuando el rash es particularmente severo, puede haber gangrena superficial con curación retardada y la subsiguiente cicatrización. Como en la varicela es posible también la infección bacteriana secundaria lo que también demora la curación pudiendo provocar lesiones cicatrizales. Casi todas las demás complicaciones del Zoster parecen estar asociadas a la difusión del virus desde el ganglio sensitivo afectado ya sea por vía circulatoria o por extensión neural, cuando se examina

minuciosamente a los enfermos de Herpes Zoster, se comprueba que el 17 a 35 % tienen por lo menos algunas vesículas en lugares distantes de la dermatoma afectada primariamente, debida presumiblemente a la diseminación hematogena del virus desde el ganglio, el nervio o la piel afectada. Las lesiones diseminadas aparecen generalmente una semana despues de iniciarse la erupción segmentaria, y cuando son pocas es fácil que pasen inadvertidas, una diseminación más extensa produce una erupción tipo varicela (Herpes Zoster generalizado) esto se presenta en el 2 a 10 % de pacientes no seleccionados con Zoster localizado, en su mayoría portadores de defectos inmunológicos como malignidad subyacente o terapia inmunosupresora. (4,35).

En raras ocasiones algunos niños presentan diseminación cutánea amplia durante el curso de un episodio de Zoster indoloro y de alcance mínimo en estos casos el Herpes Zoster puede pasar inadvertido confundiendose la erupción diseminada con una varicela, esto explica probablemente el ocasional segundo ataque de varicela en individuos con antecedentes de dicha enfermedad. (1).

Se han descrito muchas lesiones que pueden ocurrir dentro de las cicatrices del Herpes Zoster, estas incluyen granuloma anular (40,41), sarcoidosis (42), recientemente lesiones de sarcoma de Kaposi (43), angiosarcomas cutáneos (44), pudiendo ser estas lesiones la primera manifestación de la enfermedad, estos casos parecen representar un fenómeno de Koebner el cual ocurre cuando la enfermedad presente previamente, recurre en un sitio de

trauma o de cualquier otra agresión; algunos investigadores sospechan cierta relación entre otras virosis Herpéticas y sarcoma de Kaposi, ya que se han observado inclusiones virales en las lesiones de sarcoma de Kaposi en pacientes con SIDA (43); los angiosarcomas cutaneos se pueden presentar hasta 10 años despues de que se diagnostico el Herpes Zoster (44).

VISCERALES:

Se han reportado afectaciones viscerales en pacientes con Herpes Zoster, la viscera afectada usualmente tiene inervación semejante a la dermatoma afectada, así se han visto lesiones vesiculares en mucosa gástrica de pacientes con Herpes Zoster torácico. Otra complicación es la neumonía viral. (1).

El Herpes Zoster puede causar retención urinaria aguda por afectación de la médula espinal, ganglios sensitivos o raices nerviosas sacras, las lesiones cutáneas se desarrollan típicamente poco tiempo antes o concomitantemente con la disfunción vesical, pero ocasionalmente pueden tardarse en su aparición. Reportes previos limitan este retraso en el rash a solo unos días pero rara vez se puede demorar hasta 6 semanas, lo que puede impedir un diagnóstico adecuado. A pesar de que se reportó la retención urinaria por Herpes Zoster desde 1890, esta condición es poco conocida y probablemente ocurre con más frecuencia de lo que comunmente se aprecia, revisiones de la

literatura médica desde 1950 hasta la fecha solo reportan 53 pacientes con Herpes Zoster y retención urinaria. Con la afectación del dermatoma sacro existe frecuentemente cistitis hemorrágica debido a las erupciones vesiculares que afectan la mucosa vesical. El pronóstico del Herpes Zoster que induce retención urinaria es favorable y la gran mayoría de los pacientes se recupera completamente, ocasionalmente la recuperación toma varios meses y algunos hombres jóvenes requieren prostatectomía transuretral para mejorar la hipertrofia prostática que es agravada por la prostatitis granulomatosa asociada. Manejos conservadores como caterizaciones intermitentes y atención a las infecciones intercurrentes es lo más adecuado. (33).

Además de la parálisis vesical se puede observar también disfunción del esfínter perianal. (34).

OTRAS COMPLICACIONES:

Una entidad clínica ahora llamada síndrome de Reye descrita desde 1963 y caracterizada por sintomatología del sistema nervioso central en forma súbita, hallazgos postmortem de edema cerebral y degeneración grasa del hígado y con alto grado de mortalidad se ha visto relacionada con infecciones virales especialmente influenza y varicela, siendo el factor desencadenante la administración de salicilatos, por lo que se recomienda no

administrar estos fármacos en niños con estas entidades, no obstante este síndrome puede desarrollarse en ausencia de terapia con salicilatos creandose preguntas que aun no pueden ser resueltas. De los 769 casos de este síndrome reportados hasta 1981, 142 estuvieron relacionados con varicela, por lo tanto el Virus Varicela Zoster es un factor relacionado en el 16 a 28 % de los casos. En Toronto una revisión de los hallazgos de autopsia de niños que murieron por varicela, reveló que el 32 % tenía síndrome de Reye. La patogénesis de este síndrome continua siendo desconocida. (17).

ANATOMIA PATOLOGICA

El mecanismo inicial en la formación de las lesiones cutáneas, es probablemente la infección de las células endoteliales capilares de la dermis papilar, con la subsiguiente difusión de virus a las células epiteliales de la epidermis, folículos pilosos, glándulas sebáceas y sudoríparas. (1, 52).

En las lesiones papulosas iniciales, el epitelio esta ligeramente elevado debido a la tumefacción de las células epiteliales afectadas, al edema y congestión vascular de la dermis subyacente, en la dermis superficial las células endoteliales están tumefactas y sus núcleos contienen frecuentemente cuerpos de inclusión intranucleares. inclusiones similares pueden verse en los núcleos de fibroblastos del tejido conectivo circundante, el cual se encuentra edematoso e infiltrado por algunas células mononucleares. Los linfáticos superficiales están dilatados también y las células que tapizan estas estructuras pueden contener cuerpos de inclusión intranucleares. En la epidermis las células primeramente afectadas son las de la capa germinativa y la porción más profunda del estrato espinoso; estas células muestran una degeneración balonizante con pérdida de los puentes intercelulares y pronto quedan separadas por edema intercelular (acantolísis). En general se identifican algunas células gigantes multinucleadas, con tres a ocho núcleos a nivel de la base y en la periferia de estas lesiones epidérmicas tempranas. Las lesiones papulosas pasan rápidamente a vesículas

intraepidérmicas, como resultado de la infección y la degeneración de un número creciente de células epiteliales, la fusión de áreas adyacentes de degeneración microscópica y el continuo aflujo de líquido edematoso, es lo que determina una sobreelevación del estrato córneo no afectado hasta formar una vesícula transparente y delicada. En esta etapa el líquido vesicular contiene fibrina, células epiteliales en degeneración balonizante y abundantes cantidades del VVZ en forma extracelular. Es posible identificar células gigantes multinucleadas con inclusiones intranucleares eosinofílicas en las paredes y en las bases de las vesículas. A medida que las lesiones progresan, los leucocitos polimorfonucleares junto con un pequeño número de macrófagos invaden desde la dermis subyacente adquiriendo el líquido vesicular un aspecto turbio, esto determina la transformación de una vesícula a una pústula. El líquido es entonces absorbido con la formación de una costra plana adherente que después se separa cuando vuelven a crecer las células epiteliales subyacentes. Las lesiones de las mucosas se desarrollan de la misma manera pero la delgada cúpula de la vesícula se rompe rápidamente, produciendo una úlcera superficial que cura pronto. (1).

Además de las lesiones cutáneas el Herpes Zoster se acompaña de inflamación aguda del nervio y ganglio correspondiente. El ganglio muestra una intensa infiltración linfocítica, necrosis de las células y las fibras nerviosas, proliferación de las células endoteliales y formación de manguitos linfocíticos alrededor de

los pequeños vasos sanguíneos, hemorragia focal e inflamación de la vaina ganglionar. Las células satélites y las neuronas muestran los característicos cuerpos de inclusión intranucleares acidófilos, partículas virales identificables mediante el microscopio electrónico y antígenos de VVZ demostrados mediante inmunofluorescencia. (1,4,5,48).

También puede observarse un cierto grado de degeneración neuronal y de infiltración linfocítica en los ganglios vecinos ipsilaterales. El nervio periférico muestra una infiltración linfocítica difusa y hemorragia focal con degeneración axónica y desmielinización de las fibras sensoriales. Es posible observar partículas virales y antígenos del VVZ en las células de Schwann y en las células perineurales. Estas alteraciones inflamatorias y degenerativas pueden ser rastreadas distalmente hacia las ramas que inervan la piel afectada (12).

La reacción inflamatoria del ganglio se extiende en dirección proximal hacia la raíz nerviosa posterior y en regiones adyacentes de la médula espinal o del tronco cerebral, lo que determina una mielitis segmentaria predominantemente unilateral que afecta más a las astas posteriores que a las anteriores. Existe una degeneración de la fibras nerviosas en los fascículos posteriores y cambios inflamatorios en la sustancia gris de las astas posteriores y anteriores, con una infiltración linfocítica perivenosa, necrosis neuronal diseminada y neuronofagia. Estos cambios pueden extenderse a dos o más segmentos además del correspondiente a la lesión cutánea. Generalmente se observa

leptomeningitis linfocítica leve, que es más intensa a nivel de los segmentos y raíces nerviosas afectadas. Puede producirse marcada inflamación y degeneración de la raíz nerviosa anterior en el interior de las meninges y en la zona contigua al ganglio sensorial comprometido, lo que determinará la aparición de una verdadera radiculitis motora. Cuando la respuesta inflamatoria es extensa, es seguida por una fibrosis del ganglio y del nervio; estas observaciones, así como el aislamiento del VVZ desde el ganglio sensorial, el líquido cefalorraquídeo y el tejido nervioso central indica que los cambios patológicos presentes en los pacientes con Herpes Zoster son el resultado de la infección directa con el VVZ (1,4).

El Herpes Zoster se complica en ocasiones por una meningoencefalitis o una mielitis, en la cual el compromiso del SNC no se limita a los segmentos relacionados con el dermatoma afectado. Los hallazgos patológicos en la meningoencefalitis del Herpes Zoster varían desde una infiltración focal con células mononucleares de las leptomeninges a una encefalitis necrosante aguda con encefalomalacia perivenosa, degeneración mielínica y axónica, infiltración por macrófagos y típicos cuerpos de inclusión intranucleares así como partículas virales en oligodendrocitos, neuronas y astrocitos (49).

La presencia del VVZ en el tejido cerebral afectado ha sido documentada mediante técnicas de aislamiento viral o de tinción con inmunoperoxidasa en varios pacientes (48).

En mielitis asociada con el Herpes Zoster parece ser indudable

que el VVZ alcanza la médula espinal por extensión directa desde el ganglio sensorial infectado. La patogénesis de la meningoencefalitis asociada a Zoster es menos clara. La presencia de infiltrados perivasculares de células mononucleares y de desmielinización y la ausencia de indicios directos de infección por el virus en algunos casos de autopsia, han conducido a muchos observadores a inclinarse a favor de un mecanismo postinfeccioso autoinmune para la encefalomiелitis, similar a la patogénesis de la encefalomiелitis del sarampion. Sin embargo en la actualidad se sabe que la mayor parte de las complicaciones nerviosas centrales del Herpes Zoster son el resultado de una infección directa por el VVZ de los tejidos afectados, y que la desmielinización observada en la encefalitis del Herpes Zoster puede ser explicada por una infección viral de los oligodendrocitos. (1,4,50). La frecuente observación de encefalitis o meningoencefalitis asociada con Herpes Zoster diseminado sugiere que el virus llegaría al cerebro como resultado de la viremia. Sin embargo el virus también podría llegar al cerebro a lo largo de vías nerviosas, especialmente en los casos en los cuales la meningoencefalitis se asocia con un Herpes Zoster de los dermatomas craneanos (50,51).

La hemiplejia contralateral que a veces aparece en pacientes con Herpes Zoster oftálmico parecería deberse a una angiitis granulomatosa segmentaria que afecta a las arterias cerebrales ipsilaterales (45-47).

Se han observado lesiones focales en membranas mucosas de los

sistemas respiratorio, gastrointestinal y genitourinario, en las serosas de las cavidades pleural y peritoneal y en el parénquima de virtualmente todos los órganos internos siendo el pulmón el sitio principal de compromiso. En ellos se observa un compromiso vascular diseminado con la presencia de cuerpos de inclusión intranucleares acidófilos característicos en las células endoteliales que tapizan los pequeños vasos sanguíneos y linfáticos, los capilares a veces se encuentran destruidos lo que trae como consecuencia trombosis y hemorragia. (1).

INMUNOLOGIA

Inmunidad humoral:

Los anticuerpos específicos creados durante la infección primaria (Varicela) son del tipo IgM e IgG, los cuales persisten en niveles bajos durante el periodo de latencia. (5,8). Estudios electroforéticos han demostrado que las IgG humanas pueden ser separadas en dos fracciones: una "lenta" y otra "rápida", de la infección primaria resultan anticuerpos tipo IgG principalmente en su fracción "lenta" y posteriormente en el Herpes Zoster se encuentran las dos fracciones, esto aplicado en animales de experimentación, el factor "rápido" de la IgG demuestra mayor protección contra otras enfermedades Herpéticas, lo que puede llevarnos a pensar que el anticuerpo respuesta en la Varicela puede ser incompleto y solo brindar protección parcial. (53).

Durante la aparición del Zoster en pacientes no inmunocomprometidos hay un rápido incremento de los niveles de IgG, IgM e IgA, la IgM además de estar presente en la infección primaria, puede encontrarse elevada en el Zoster entre un 20 a 78 % de los casos. (54). La IgA también se observa aumentada en un 70 % en pacientes inmunes y que han estado en contacto con el Virus Varicela Zoster (VVZ). (28).

Complejos inmunes antígeno-anticuerpo circulantes se han demostrado en el suero de un 50 % de pacientes sanos con Zoster

localizado, esto sugiere que un nuevo mecanismo de daño tisular por depósitos de complejos inmunes está involucrado en la patogénesis de estas infecciones. (55).

Inmunidad Celular:

Se ha demostrado escasa respuesta blastogénica para el VVZ durante los primeros 5 días de aparecida la erupción, posteriormente esta respuesta se recupera, la mayoría de los autores están de acuerdo que un estado celular deprimido es el principal factor en el proceso de recidiva. (56). Por el contrario en un estudio realizado en sujetos inmunes expuestos a casos de Varicela se demostró un incremento en la proliferación linfocítica de células T medida por estimulación in vitro de linfocitos con el antígeno, dichos sujetos no presentaron la infección sintomática solo una respuesta serológica. (28).

Se han examinado a grandes poblaciones de individuos normales desde 6 meses de edad hasta 93 años, por medio de pruebas de reactividad cutánea y respuestas a estimulación linfocítica para el VVZ, encontrándose una disminución de la inmunidad celular a partir de los 40 años de edad y cerca de los 60 años de edad la mayoría de los individuos tienen una respuesta cutánea negativa, por lo que estos pacientes representan el grupo de mayor riesgo para esta enfermedad. (57).

Se ha postulado la presencia de interferón en líquido vesicular el cual actúa como inhibidor viral, algunos pacientes tienen una

deficiente respuesta al interferón lo que puede ser un indicador de una disfunción de células T. (58).

Respuestas inespecíficas:

Ciertas respuestas no específicas pueden probablemente influir el curso de las infecciones por el VVZ. Cuando se presentan las pústulas existen grandes acúmulos de leucocitos polimorfonucleares y debido a la marcada actividad metabólica de estos, el pH del líquido de la lesión cutánea disminuye, este pH ácido puede ser de ayuda para inactivar algunas partículas virales. (5).

DIAGNOSTICO

I Clínico:

La evaluación de un caso de Herpes Zoster no complicado debera incluir una historia clínica completa, examen físico, si es posible exámenes sanguíneos de rutina y rayos X de tórax y aquellos pacientes con lesiones extensas, necróticas, con cicatrización importante o bien con Herpes Zoster diseminado deberan ser examinados en forma más extensa con el fin de investigar un estado inmunodepresivo o bien un cáncer oculto a pesar de que algunos estudios indican que la incidencia de cáncer es semejante a la población general dentro de los primeros 5 años posteriores al Herpes Zoster.

II Laboratorio:

Las pruebas de laboratorio para infecciones Herpéticas pueden dividirse en:

- 1.- Morfológicas
- 2.- Inmunomorfológicas
- 3.- Serológicas
- 4.- Viroológicas

1.- Morfológicas

a) Técnica de Tzanck: es usada por muchos médicos especialmente dermatólogos, algunas de las características de esta técnica son las siguientes: el espécimen es obtenido por simple raspado del fondo de las lesiones en forma fácil y con nula morbilidad, la dificultad técnica para elaborarla es escasa, la prueba solo requiere un microscopio y la guía para hacer las tinciones, la elaboración de la prueba es de escasos minutos, es económica, el grado de interpretación varía según el observador, la sensibilidad de la prueba es buena pero el porcentaje de positividad varía con el estado de las lesiones. Una positividad del 66.7 % o más en la etapa de vesícula y cerca del 55 % en pústulas y en el 16.7 % en la fase de costra, la especificidad es alta, hay cerca del tres por ciento de pruebas falsas positivas en manos experimentadas, se puede hacer diagnóstico de infección por virus de Herpes Simple o por virus Varicela Zoster pero no se puede diferenciar entre Herpes Simple tipo I y Herpes Simple tipo II ni Varicela Zoster. De la prueba de Tzanck se obtienen grados variables de afectación dependiendo de la experiencia del intérprete, así un novato puede encontrar solo virocitos gigantes multinucleados por que esto es lo más aparente y fácil de observar, pero una persona de más experiencia reconoce una forma de homogeinización de la cromatina nuclear o de apariencia de vidrio que ocurre en las células epidérmicas y en las células mononucleares también. Las inclusiones intranucleares (Cowdry

tipo A) no se logran observar regularmente cuando se utilizan tinciones monocromáticas el tipo de tinción utilizado varía según la preferencia personal, algunos prefieren azul de metileno, la hematoxilina-eosina puede ser usada pero es más difícil de hacer.

La mejor prueba para ver la morfología nuclear en detalle es la tinción de Papanicolaou, la cual una vez hecho el extendido es fácil de interpretar. (48,59).

Se ha comparado la prueba de Tzanck con aislamientos virales en pacientes con Varicela y Herpes Zoster, obteniéndose el 100 % de positividad con la prueba de Tzanck en los casos de Varicela y solo el 80 % en los casos de Herpes Zoster, a diferencia del cultivo viral en el cual el índice de positividad es del 60 % para ambos padecimientos. Los autores concluyen que la prueba de Tzanck es una herramienta de valor en el diagnóstico de Varicela y de Herpes Zoster y ofrece un resultado mucho más inmediato que el cultivo. (60).

b) Biopsia: Es otro procedimiento dentro de las pruebas morfológicas de Herpes, no es de gran utilidad cuando las lesiones son típicas pero sí es de valor cuando la morfología de las lesiones no son características, como puede ser en el caso de los pacientes inmunocomprometidos. La biopsia puede efectuarse por rasurado, punch o excisión, la interpretación del espécimen puede ser más fácil que la prueba de Tzanck ya que aquí se valoran los cambios histológicos así como los citológicos. La sensibilidad y especificidad es semejante a la prueba de Tzanck.

Una biopsia positiva demuestra células gigantes multinucleadas, queratinocitos gigantes y típicos cambios nucleares, algunos de los cambios más incipientes y característicos están en los folículos pilosos y glándulas sudoríparas ecrinas antes que en la superficie de la epidermis. (48, 52).

c) Microscopía electrónica: Esta prueba es de costo elevado y se requiere de personal experimentado, la sensibilidad y especificidad varía con la experiencia del interpretador. No es posible diferenciar entre Herpes Simple y Virus Varicela Zoster. La microscopía electrónica es usualmente de valor limitado en la mayoría de las situaciones clínicas. (48).

2.- Pruebas inmunomorfológicas

Las pruebas inmunomorfológicas son muy buenas y pueden ser utilizados extendidos o cortes histológicos, muchas técnicas diferentes se han descrito aunque las más usadas son las siguientes:

a) Método peroxidasa-antiperoxidasa: Los métodos de peroxidasa-antiperoxidasa y la avidina-biotina son los usados más frecuentemente. Los reactivos están disponibles comercialmente. Se pueden usar tejidos o extendidos fijados en formalina, acetona, etc. La dificultad para hacer esta técnica es alta, pero

en los laboratorios con gran experiencia la efectúan fácilmente. Las dificultades para la interpretación son escasas, ya que los resultados de las pruebas son determinados como positiva o negativa, entre 4 a 5 horas.

Las pruebas son relativamente económicas.

Los resultados son positivos en cerca de 2/3 de los especímenes y hay alto grado de especificidad.

Potencialmente estas pruebas pueden diferenciar entre el herpes Simple tipo I y el tipo II y el VVZ, pero no todos los anticuerpos comerciales distinguen adecuadamente entre Herpes Simple tipo I y tipo II. Estas pruebas utilizan cromógenos que son activados por reactivos inmunológicos. (61).

b) Inmunofluorescencia: Es también una buena técnica y es utilizada ampliamente; las desventajas son que se requiere de microscopio de fluorescencia, las biopsias obtenidas deben ser congeladas y fijadas en medios especiales, se requiere de amplia experiencia para interpretar los especímenes. (48).

Se han efectuado estudios comparativos en pacientes con Herpes Zoster típico utilizando inmunofluorescencia directa con anticuerpos monoclonales, prueba de Tzanck y aislamiento viral encontrándose que la inmunofluorescencia directa y la prueba de Tzanck son más sensibles que el aislamiento viral. Estos hallazgos contrastan con la relativa sensibilidad de la inmunofluorescencia directa y la prueba de Tzanck en el Herpes Simple, donde el aislamiento viral es la prueba más sensible.

Aunque la prueba de Tzanck fue más sensible que la inmunofluorescencia directa es también mucho menos específica. (62).

3.- Pruebas Serológicas

Las pruebas serológicas tienen el inconveniente de que los anticuerpos para el Herpes Simple tipo I y II pueden tener reacción cruzada con los anticuerpos para el VVZ.

La prueba de fijación de complemento es la más ampliamente utilizada pero es menos sensible que la mayoría de las otras pruebas.

Las pruebas de inmunofluorescencia indirecta, de neutralización, de hemaglutinación directa y de hemaglutinación pasiva están disponibles al igual que la de ELISA y Western Blot. Con anticuerpos monoclonales la prueba de ELISA puede determinar los niveles de subtipos de inmunoglobulinas (Ig). (48).

Las técnicas serológicas de fijación de complemento y de inmunofluorescencia indirecta son comparables para demostrar un incremento significativo en los títulos de anticuerpos en los pacientes con diagnóstico clínico de Herpes Zoster. De un estudio realizado en 11 pacientes con Herpes Zoster, nueve de ellos demostraron un incremento al cuádruple o mayor en el título de anticuerpos por una o ambas pruebas. (63).

Estudios realizados en pacientes con Herpes Zoster con el fin de comparar las pruebas de inmunofluorescencia indirecta, pruebas de

hemaglutinación y de fijación de complemento demuestran que la inmunofluorescencia indirecta parece ser la de mayor sensibilidad, siguiendole la de hemaglutinación y por último de la de fijación de complemento. La mayoría de los estudios realizados empleando las tres diferentes pruebas serológicas, no encuentran relación entre los niveles de anticuerpos séricos y frecuencia de diseminación, no obstante algunos investigadores mencionan que la ausencia de anticuerpos detectados por hemaglutinación por inmunoadherencia, o bien la escases de anticuerpos detectados por inmunofluorescencia indirecta en etapas tempranas de la enfermedad son factores de riesgo altamente significativo en la diseminación del virus en el Herpes Zoster. (35).

Otros estudios han tratado de relacionar los títulos de anticuerpos fijadores de complemento, presencia de virus en lesiones cutáneas y severidad de la enfermedad no encontrando ninguna relación entre estos parámetros. (9).

La detección de anticuerpos sobre el antígeno de membrana por medio de inmunofluorescencia (FAMA) ha sido utilizado con éxito para confirmar el diagnóstico clínico de infección por Varicela o Zoster. Se dice que es superior a otros métodos, sin embargo su mayor utilidad es en la determinación de susceptibilidad para la Varicela, es ideal para determinar rápidamente el estado inmune de pacientes hospitalizados quienes son expuestos a Varicela o bien en pacientes con alto riesgo quienes pueden beneficiarse con la inmunización pasiva. Esta prueba no tiene reacción cruzada con

otras virosis, es rápida, sensible, específica y fácil de efectuar. (64).

4.- Pruebas Virologicas

El aislamiento viral en cultivos tisulares es generalmente el método de preferencia para la identificación viral y el diagnóstico correcto, sin embargo el aislamiento viral no siempre es 100 % sensible ni 100 % específico, el virus puede estar presente en el paciente pero no demostrarse en el cultivo por varias razones, como pueden ser las condiciones inadecuadas de transporte, que el espécimen sea tomado de una lesión o de un área equivocada, que el número de virus en la zona donde se toma la muestra sea escaso y por último que la terapia antiviral haya eliminado los virus. El reconocimiento de los Herpes virus en cultivos tisulares depende del efecto citopático que presente, como es la acantolisis viral, células gigantes multinucleadas, inclusiones intranucleares entre otros. El efecto citopático es usualmente visto con el Herpes Simple en las 24 a 48 horas, pero puede tomarse hasta 7 días. El VVZ puede tomarse entre una a tres semanas para producir los cambios característicos. Nuevas técnicas para ayudar al diagnóstico incluyen la adición de anticuerpos marcados a los cultivos para detectar el antígeno viral antes que el efecto citopático se presente. También se ha utilizado la administración de drogas antivirales que inhiban específicamente el crecimiento viral en estos cultivos, estas

nuevas técnicas aumentan la especificidad y sensibilidad del aislamiento viral. (60,62).

En la mayoría de pacientes el diagnóstico de Herpes Zoster puede hacerse clínicamente, no obstante, si la enfermedad no es característica o el paciente quiere la confirmación, la prueba de Tzanck puede efectuarse, si la prueba de Tzanck es negativa y no concuerda con la impresión clínica se sugiere efectuar entonces cultivo viral o bien estudios de inmunofluorescencia o de inmunoperoxidasas.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

En muchos casos el Herpes Simple semeja en evolución, morfología e histopatología al Herpes Zoster, es el llamado Herpes simple zosteriforme. Los primeros intentos para hacer esta diferenciación fue basada sobre la localización de la lesión y la distribución de la misma, Freund y Slavin notan que el Herpes simple zosteriforme afecta principalmente las áreas inervadas por el nervio trigémino y raíces sacras de la médula espinal, mientras que el Herpes Zoster se presenta típicamente sobre las raíces dorsales, estas diferencias no fueron claras hasta que por medio de métodos de laboratorio se pudo distinguir entre estas dos entidades. Después de la inoculación de material vesicular sobre la cornea de conejo, el Herpes simple produce queratoconjuntivitis y encefalomiелitis, mientras que el Virus Varicela Zoster (VVZ) no lo produce en estos animales de experimentación. Los anticuerpos fluorescentes, pruebas de fijación de complemento y de neutralización pueden ser de utilidad para distinguirlas también.

Los cultivos celulares son también diferentes, el Virus del Herpes Simple (VHS) demuestra un efecto citopático focal al inicio, con una rápida diseminación para afectar el resto de las células entre 24 y 48 horas. El VVZ presenta un efecto citopático focal con una progresión lenta, apareciendo el primer efecto aproximadamente 8 días después de la inoculación.

Esta distinción es importante ya que pacientes con lesiones

zosteriformes con afectación ocular por VHS pueden cursar con úlceras corneales dendríticas progresivas, requiriéndose de una terapia antiviral temprana, a diferencia del VVZ que responde bien a corticoesteroides tópicos.

El término de "Herpes Zoster Recurrente" debe ser confirmado por métodos de laboratorio y si esto no es posible se debe denominar "Erupción Zosteriforme Recurrente". (69).

Algunas enfermedades denominadas facticias o autoinducidas por el paciente provocan cuadros cutáneos semejantes al Herpes Zoster Recurrente, predominando en estos casos escoriaciones, costras y cicatrices, no existen vesículas ni pústulas. (70).

TRATAMIENTO

I.- HERPES ZOSTER AGUDO.

1.- SINTOMATICO:

a) Tópico.- Por lo que respecta al tratamiento tópico numerosos preparados se han utilizado en el Herpes Zoster, pero parece ser que lo más adecuado es el empleo de fomentos a base de subacetato de plomo, de aluminio, té de manzanilla y talco estéril aplicados de tal forma que no rompa las vesículas. (11).

Cuando se agregan infecciones bacterianas se requiere el uso de antisépticos y/o antibióticos tópicos. (4).

b) sistémicos.- El uso de medicamentos analgésicos (no aspirina en niños ya que se ha asociado al síndrome de Reye) ayuda a disminuir las molestias en pacientes con Herpes Zoster ya establecido, requiriéndose en ocasiones el uso de analgésicos narcóticos potentes así como del uso de tranquilizantes menores. (39).

2.- ANTIVIRALES:

Si los pacientes afectados son inmunocompetentes el Herpes Zoster por lo general es autolimitado y rara vez se observa una significativa diseminación por fuera del dermatoma afectado. Por lo contrario los sujetos inmunodeficientes, sobre todo aquellos con deficiencia de la inmunidad celular muestran una enfermedad local más severa y prolongada y una incidencia de complicaciones viscerales y neurológicas, es en estos paciente en los cuales la terapéutica antiviral eficaz es de mayor importancia. (72).

La mayor parte de los agentes antivirales activos contra el grupo Herpesvirus son nucleósidos modificados o sus análogos. Las drogas que interfieren con la replicación viral del Virus Varicela Zoster (VVZ) que han mostrado utilidad clínica son: Aciclovir, Interferón leucocitario, Vidarabina o Ara A, derivados de la Citocina y de la desoxiuridina.

a) Aciclovir .

Es un análogo cíclico de la 9-(2-hidroxietoximetil)guanina, con actividad contra el grupo Herpesvirus I y II con menor actividad para las infecciones por el VVZ, por lo que se requieren dosis mayores de aciclovir. (73,74).

El Aciclovir actúa una vez que se transforma en monofosfato de Aciclovir por acción de la enzima timidínquinasa y después en trifosfato de Aciclovir en las células infectadas, siendo esta última molécula un potente inhibidor de la polimerasa del DNA,

impidiendo así la replicación viral, el efecto antiviral tiene poco efecto sobre las células no infectadas. (75,76).

La absorción del medicamento por el tracto gastrointestinal es pobre, solo cerca del 20 % de la droga es absorbida, el medicamento es excretado casi completamente por vía renal, por filtración glomerular y secreción tubular activa, cuando se administra en forma intravenosa puede causar en un bajo porcentaje toxicidad renal por cristalización del Aciclovir dentro de los túbulos renales, dando como resultado nefropatía obstructiva, este efecto es reversible y puede ser prevenido con el aumento de la administración de líquidos, con las dosis orales no se presenta nefrotoxicidad. (77).

Los efectos benéficos del Aciclovir son: reduce la formación de lesiones nuevas, acelera el tiempo de curación, disminuye el dolor agudo, disminuye la diseminación a piel y vísceras, pero no disminuye la incidencia de la neuralgia posherpética. Los efectos secundarios son letargia, nerviosismo, desorientación y alteraciones gastrointestinales. Aunque no hay evidencia de que el Aciclovir sea teratogénico, no se recomienda su uso en embarazadas o mujeres con riesgo de embarazo, esto es, mujeres con vida sexual activa que no están siendo protegidas con un método anticonceptivo eficaz. (78,79).

El Aciclovir ha sido usado en huéspedes normales con resultados variables, para algunos investigadores los efectos benéficos son mínimos como es la reducción del eritema y de la formación de vesículas nuevas, pero sin efectos en la neuralgia posherpética.

En vista de los pocos efectos benéficos, el alto costo y la inconveniencia de la administración intravenosa, el Aciclovir no debe ser de elección en pacientes inmunológicamente normales, tampoco se justifica el uso de la presentación oral. (80,81).

Por otro lado algunos autores mencionan que si se obtienen efectos favorables con la administración oral de Aciclovir en pacientes inmunocompetentes pero no así en la neuralgia postherpética. (82,83).

La dosis que se utiliza es de 500 mg/metro cuadrado de sup. corp. cada 8 horas para pasar en una hora por 7 días, o bien dos días después de que aparecen las últimas lesiones, o bien se puede utilizar otro esquema de tratamiento que es 10 mg/kg/cada 8 horas. (77,84).

Algunos factores deben ser recordados en el uso del Aciclovir para las infecciones por el VVZ; se obtienen mejores resultados cuando el tratamiento se instala tempranamente, de preferencia antes del tercer día de la enfermedad, el VVZ es menos sensible al Aciclovir que el virus del Herpes Simple, requiriendose niveles de Aciclovir de dos a diez veces más para prevenir la replicación viral, la droga debe ser administrada con cuidado en pacientes con falla renal, algunos mencionan que con dosis orales de 400 a 800 mg cada 4 horas (5 veces al día) por 5 a 10 días se logran efectos semejantes a los obtenidos con las dosis I.V. (77).

Diversos estudios demuestran superioridad del Aciclovir sistémico y tópico comparado con grupos placebo y corticoesteroides tópicos

respectivamente en Herpes Zoster oftálmico y queratoconjuntivitis. (85,86).

Levin y colaboradores, reportan una respuesta favorable al Aciclovir tópico en pacientes inmunocomprometidos con Herpes Zoster, acelerando la curación cutánea, pero la replicación viral y el dolor no se modifican. (87).

b) Vidarabina

El arabinósido de adenina o Ara A es un nucleósido análogo con eficacia probada para las infecciones por Varicela y Herpes Zoster, inhibe la DNA polimerasa viral y por lo tanto bloquea la replicación del virus. Este medicamento es poco soluble y debe ser administrado I.V. en grandes volúmenes de solución glucosada. Los efectos benéficos en pacientes inmunocomprometidos con Herpes Zoster son: disminuye la incidencia de diseminación cutánea, acelera la curación de las lesiones en piel, disminuye el riesgo de otras complicaciones y en cuanto a la neuralgia posherpética los resultados son contradictorios, para algunos es un medicamento que disminuye el dolor crónico del Herpes Zoster. (72,77). Otros mencionan que el Ara A no modifica la incidencia de neuralgia posherpética. (82).

La dosis es de 10 mg/kg de peso/en infusión diaria para pasar en doce horas, por 5 días, diluida en dextrosa al 5 %. Los efectos tóxicos incluyen alteraciones gastrointestinales, nerviosismo, alucinaciones, mioclonos y mínima supresión de la médula ósea. (77).

En un estudio realizado en pacientes inmunocomprometidos con Zoster localizado, comparando Aciclovir versus Vidarabina a las dosis antes mencionadas, se demostró una superioridad del Aciclovir sobre la Vidarabina no solo en la prevención de la diseminación del VVZ sino también en la resolución de las lesiones cutáneas y del dolor. (84).

c) 2' fluoro-5-iodoarabinosylcytosine (FIAC)

Este medicamento es un potente agente antiviral que ha demostrado superioridad sobre Ara A en estudios doble ciego, controlados efectuados en pacientes inmunosuprimidos, disminuye el tiempo de aparición de lesiones nuevas, reduce el dolor agudo, acelera el tiempo de cicatrización y además FIAC causa menos reacciones tóxicas que Ara A. (88).

d) Interferón

El virus induce la producción de interferón en cultivos de células infectadas 12 a 24 horas después del inóculo, pero también es sensible a él. El interferón alfa o leucocitario interfiere con la RNA viral, la síntesis proteica y mejora la respuesta inmune del huésped contra el virus. Sus efectos benéficos son semejantes a los del Aciclovir y la Vidarabina. (17). Se administra en forma parenteral, causa fiebre, toxicidad hematológica y neurológica, su precio y la no disponibilidad de esta droga la hacen impráctica. (77).

Estudios realizados por Merigan y colaboradores utilizando

interferón en 90 pacientes con Herpes Zoster y cancer, demuestran que con altas dosis de esta droga no ocurre diseminación, se disminuye el periodo de formación de vesículas nuevas, se disminuye el dolor de inmediato y se disminuye la severidad de la neuralgia posherpética; las complicaciones viscerales fueron 6 veces menos frecuentes en los receptores de interferón, estos hallazgos sugieren que el interferón es de utilidad como terapia adyuvante en pacientes de alto riesgo con infección activa. La dosis empleada que mejores resultados ha dado es la de 5.1×10^6 a la 5 unidades, por kilo de peso por día, I.M. y por 7 días. Para modificar el Herpes Zoster en pacientes con neoplasias, el interferón debe darse en grandes cantidades y por tiempos prolongados. (89).

e) Idoxuridina

El tratamiento tópico con Idoxuridina del 5 al 40 % en dimetilsulfóxido al 100 % en una fase temprana de Herpes Zoster no complicado acorta la fase vesicular, acelera la cicatrización y puede reducir el dolor, estos efectos varían según las diferentes topografías, por ejemplo, en la región torácica mejora la cicatrización, pero no la duración del dolor, en el sitio del trigémino tanto la cicatrización como el dolor mejoran notablemente, debido a su precio elevado, la toxicidad a largo plazo y la restricción del dimetilsulfóxido en algunos países incluyendo Estados Unidos, hacen que se limite su uso. (72).

3.- CORTICOSTEROIDES

Los corticosteroides han sido usados para el tratamiento del Herpes Zoster desde 1951, desde entonces grandes series de pacientes en estudios no controlados reportan que estos medicamentos en la fase aguda previenen la neuralgia posherpética, sin embargo de una revisión efectuada en Noviembre de 1988 de los únicos tres estudios controlados desde 1965 a 1984 se deduce que los resultados son contradictorios. (90).

En un estudio doble ciego, controlado, en 15 pacientes con Herpes Zoster localizado, utilizando triamcinolona a dosis de 48 mg/día/7 días, posteriormente 24 mg/día/7 días y 16 mg/día/7 días, se indica que no hay diferencias en la curación de las lesiones cutáneas entre el grupo control al cual se le administró placebo y el grupo tratado con el corticosteroide y que la persistencia del dolor a las 8 semanas en los tratados con triamcinolona fue de 3/15 en contraste con 11/19 de los tratados con placebo, pero después de un año no hay diferencias significativas entre ambos grupos. (91).

Otro estudio doble ciego, controlado, comparando prednisolona y carbamazepina a dosis de 40 mg/día/10 días con reducción gradual en las siguientes tres semanas y de 100 mg cada 6 horas por 4 semanas respectivamente, demostró que a las 8 semanas el dolor persiste en menor proporción en el grupo tratado con prednisolona (3/20) que en los tratados con carbamazepina (13/20), sin embargo al año del cuadro agudo no hay diferencias significativas. (92).

Por otro lado, estudios doble ciego, placebo controlados, utilizando prednisona a dosis de 45 mg/día/7 días, 30 mg/día/7 días y 15 mg/día/7 días no muestran diferencias significativas entre ambos grupos a las seis semanas del cuadro. (90,93).

Merselis y colaboradores en 1964 reportan 17 casos de Herpes Zoster diseminado en pacientes tratados con corticoesteroides, 11 de 17 padecían leucemia y otras enfermedades con deficiente respuesta inmune y los 6 restantes sin patología agregada, por lo que el propone que no debe de administrarse este tipo de tratamiento en pacientes inmunocomprometidos. (31).

La posibilidad que la neuralgia posherpética pueda deberse a una inflamación, necrosis y cicatrización del ganglio sensorial y de las estructuras nerviosas ha sido el fundamento del empleo de los corticoesteroides durante la fase aguda del Herpes Zoster, con el fin de prevenir esta complicación.

4.- BLOQUEO NERVIOSO.

Algunos mencionan el uso de anestésicos locales del tipo de la lidocaina subcutánea para aliviar el dolor agudo del Herpes Zoster con buenos resultados, pero no con buenos resultados en la neuralgia posherpética, la dosis que se recomienda es de 1 ml de lidocaina al 1 % subcutáneamente, cerca del sitio más doloroso, con un total de 4 a 5 ml por paciente, la aguja debe de insertarse a través de la piel no afectada y para pacientes con

dolor intolerable o Herpes necrótico se administran 2 ml de lidocaina al 1 % cerca del area afectada. Las inyecciones se deben repetir cada 4 o 5 días. Sin embargo este tipo de terapia no esta ampliamente probado. (71,102).

5.- OTROS TRATAMIENTOS.

Una gran variedad de medicamentos se han utilizado para el tratamiento del Herpes Zoster.

a) Factor de transferencia

El factor de transferencia se ha utilizado en pacientes inmunosuprimidos, en vista del papel dominante de la inmunidad celular en este tipo de procesos, el uso de factor de transferencia es de lógica utilidad.

La dosis que se ha usado es de 2 Unidades de factor de transferencia por vía subcutánea cada 4 días hasta completar 6 Unidades, presentando mejoría clinica evidente a las 24-48 horas posteriores a la administración de la primera dosis. Los efectos son disminuir la actividad de las lesiones cutáneas, disminuir la aparición de lesiones nuevas y mejorar el estado general. (94).

b) Dehidroemetina

Por muchos años se ha venido utilizando el clorhidrato de emetina y más tarde la dehidroemetina en el tratamiento del Herpes

Zoster, al parecer por su efecto antiinflamatorio con buenos resultados. En un estudio realizado en 234 pacientes con Herpes Zoster a dosis de 30 mg en niños y 60 mg en adultos diariamente por vía intramuscular por 10 días, se observó una disminución del dolor dentro de las primeras 24 horas a 48 horas, disminución de las lesiones entre el cuarto y el octavo día, solo el 5 % de los casos de los adultos persistió con dolor después de terminada la serie del medicamento y después del mes solo 12 de 234 persistían con neuritis, observándose los mejores resultados no solo en niños sino también en adultos a los que se les instituyó tempranamente el tratamiento. (11).

c) Cimetidina

En los años pasados se propuso que la cimetidina jugaba un papel importante en el manejo de Herpes Zoster en pacientes inmunocomprometidos, sugiriéndose que el mecanismo de acción de este fármaco es por su acción antiviral, inmunorreguladora y por su efecto antiprurítico, sin embargo los resultados son contradictorios ya que en otros estudios la administración de cimetidina a dosis de 900 a 1200 mg aplicada intravenosamente en forma diaria desde 6 días hasta un mes antes de la presentación del zoster, no modificó el cuadro clínico o más bien no se resuelve más rápidamente que en pacientes controles. (95,96).

d) Griseofulvina

Este medicamento fue usado a dosis elevadas de 5 gr/día durante

una semana con mejoría desde el segundo día de la administración, el mecanismo de acción es probablemente por su efecto antiinflamatorio. Actualmente casi no se utiliza. (11).

e) Levodopa

En un pequeño estudio controlado se indica que la levodopa mejora el dolor agudo y disminuye la incidencia de neuralgia posherpética. (97).

II. TRATAMIENTO DE LA NEURALGIA POSTHERPETICA.

La neuralgia posherpética una vez establecida es frecuentemente refractaria a tratamiento, afortunadamente solo un pequeño porcentaje persiste con este molesto síntoma.

Los analgésicos convencionales al igual que los narcóticos a menudo no disminuyen el dolor. Algunos mencionan el uso de antivirales sistémicos en esta fase de la enfermedad. (82,98). Pero la gran mayoría los excluye de esta fase.

1.- ANTIDEPRESIVOS.

Merskey y Hetsre son los primeros en notar los aparentes beneficios de la combinación de antidepresivos tricíclicos y fenotiacinas en pacientes con dolor crónico, incluyendo pacientes con neuralgia posherpética. A partir de 1973 en que Taub reporta la asociación de amitriptilina y una fenotiacina (flufenazina,

perfenazina o tioridazina) en la neuralgia posherpética, este tratamiento se convierte rápidamente en el standard. La dosis de amitriptilina usada en forma eficaz es una dosis media de 75 mg/día, se debe iniciar con 30 mg diarios e ir aumentando paulatinamente, la flufenazina se ha usado a la dosis de 1 mg 3 veces al día. La mejoría del dolor no depende de la presencia de depresión. Las dosis altas de antidepresivos tricíclicos no son tan efectivas como las dosis moderadas. En conclusión, los antidepresivos tricíclicos parecen ser efectivos en algunos pacientes con neuralgia posherpética, solos o en combinación con una fenotiacina. (99-101).

2.- FENOTIACINAS.

Virtualmente todas las fenotiacinas se han recomendado para el tratamiento del dolor crónico en general y para la neuralgia posherpética. Hay pocos estudios controlados que prueben la utilidad de la carbamacepina y ácido valproico para la neuralgia posherpética. (82,98).

3.- OTROS MEDICAMENTOS.

Reportes esporádicos y no controlados mencionan la eficacia de otras medicaciones en la neuralgia posherpética, los anticonvulsivantes como la difenilhidantoina asociada a carbamazepina no ha probado realmente su eficacia, otra

asociación que se ha utilizado es ac. valproico con amitriptilina con pobres resultados. Otros medicamentos que se han utilizado es el pimozide, util en la delución de parasitos. La vitamina E tópica y oral así como la B12 se han propuesto sin bases científicas. (82).

En base a que el dolor inducido químicamente en la piel parecer ser mediado por la sustancia P y este dolor tiene características semejantes al de la neuralgia posherpética se ha utilizado el capsaicin tópico (trans-8-metil-n-vanilil-6-nonenamida) el cual mejora la liberación y previene la reacumulación de la sustancia P en los cuerpos celulares y nervios terminales en el sistema nervioso central y sistema nervioso periferico, la presentación es en forma de crema al 0.025 % y se aplica sobre el dermatoma afectado, se reporta una mejoría en el 75 % de los pacientes a las 4 semanas del tratamiento, este estudio preliminar es alentador, pero falta realizar estudios doble ciego, controlados, posteriormente. (103).

Los pacientes responde de diferente manera al mismo tratamiento por razones aun no conocidas.

4.- TERAPIA QUIRURGICA.

No hay operaciones estandard que hayan probado ser efectivas en la neuralgia posherpética. Desde Browder y DeVeer quienes revisan los pobres resultados de cordotomía, rizotomía y simpatectomía, hasta la fecha un sin número de intervenciones quirúrgicas se han

efectuado, como es la avulsión del nervio supraorbitario, inyecciones con alcohol al nervio supraorbitario y al ganglio de Gasser, neurectomía periférica, tractomía trigeminal, resecciones de la piel afectada, lobotomía parcial y estimulación talámica entre otras, sin resultados satisfactorios. (82).

5.- ANESTESICOS LOCALES.

La neuralgia posherpética es temporalmente aliviada por bloqueos de nervios somáticos, aunque hay poca evidencia de los efectos benéficos a largo plazo de esta terapia, lo que se ha usado es la bupivacaina de 0.125 % al 0.25 % con epinefrina.

6.- OTRAS TERAPIAS.

Una diversidad de terapéuticas se han utilizado como es la acupuntura, diatermia, vibración mecánica, estimulación eléctrica transcutánea, ultrasonido, iontoforesis transcutánea, entre otras. (104).

RECOMENDACIONES.

La mayoría de los autores están de acuerdo en lo siguiente:

El Herpes Zoster en personas inmunológicamente normales de menos de 50 años de edad es generalmente benigno y autolimitado, rara

vez se ve complicado por una neuralgia posherpética; por lo tanto no se recomienda una terapia antiviral en estos casos, ni se aconseja el uso de corticoesteroides, solo sintomáticos. En las personas mayores de 50 años e inmunológicamente normales la complicación principal es la neuralgia posherpética, no obstante hasta que no se demuestre claramente que un régimen terapéutico compuesto por un agente antiviral y/o corticoesteroides reduzca la incidencia o severidad de esta complicación, ninguna de estas drogas es recomendada para su uso rutinario.

La elevada incidencia de complicaciones oculares y neurológicas observadas en el Herpes Zoster oftálmico, probablemente justifica la administración de antivirales sistémicos, no obstante el costo y los inconvenientes de la administración intravenosa y la probable no respuesta a la terapia debe hacer considerar cada caso en forma individual.

Los pacientes inmunocompetentes de cualquier edad que muestren una diseminación cutánea significativa (por ejemplo, 20 o más vesículas fuera del dermatoma afectado en forma primaria) deben ser evaluados cuidadosamente y al menor indicio de compromiso visceral o neurológico deberán recibir terapia antiviral.

Los pacientes inmunodeficientes son los perfectos candidatos a la terapéutica antiviral, la iniciación temprana del tratamiento es importante debida al corto tiempo transcurrido entre la diseminación cutánea y la diseminación visceral o al sistema nervioso central, es conveniente no esperar a que se produzca la diseminación cutánea para instaurar el tratamiento antiviral.

Los pacientes de edad avanzada con un menor grado de inmunodeficiencia y todos los pacientes inmunodeficientes con Herpes Zoster oftálmico probablemente también deberían ser tratados. El tratamiento debe prolongarse durante 7 a 10 días o hasta que desaparezcan los indicios de replicación del virus.

CURSO Y PRONOSTICO

En el huésped normal, el Herpes Zoster es una enfermedad autolimitada, la mortalidad esta asociada con una incapacidad del huésped para limitar la replicación y la diseminación del virus, esto se observa casi exclusivamente en pacientes con defectos inmunológicos.

Por lo general la erupción es precedida por un periodo de uno a tres días de dolor neurálgico en el dermatoma afectado, las nuevas lesiones aparecen entre 2 y 4 días y se resuelven más lentamente que las de la varicela, en general las lesiones forman costras entre 7 a 10 días, desprendiéndose despues de dos semanas aproximadamente. La complicación más frecuentemente observada es la neuralgia posherpética, la cual es rara en sujetos normales menores de 40 años, pero si es observada en más de un tercio de los mayores de 60 años, es más común en la localización oftálmica y en pacientes con compromiso inmunológico.

PROFILAXIS

La globulina inmune Varicela-Zoster obtenida de plasmas de bancos de sangre con altos títulos de anticuerpos, de utilidad para modificar la Varicela no tiene valor en el Herpes Zoster ya que no modifica su curso. (77).

El uso de vacunas con virus vivos atenuados ha dado buenos resultados administrada con el fin de modificar o prevenir en niños y adultos normales la Varicela; en los pacientes inmunosuprimidos los efectos secundarios son mayores. El uso de esta vacuna con el fin de prevenir o modificar el Zoster es nulo. (105,105).

Los pacientes con Herpes Zoster son infecciosos y pueden transmitir una varicela a los sujetos susceptibles, por lo tanto los pacientes en situación de alto riesgo deben ser protegidos de casos de Herpes Zoster.

SEGUNDA PARTE

OBJETIVOS

- 1.- Correlacionar severidad del cuadro clínico de Herpes Zoster con los niveles séricos de anticuerpos medidos mediante fijación de complemento e inmunofluorescencia indirecta.
- 2.- Correlacionar presencia de antígeno viral en lesiones cutáneas con títulos de anticuerpos circulantes.
- 3.- Comparar las técnicas de inmunofluorescencia indirecta y la de fijación de complemento para el Virus Varicela Zoster.

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL

Se incluyeron 53 pacientes con diagnóstico clínico de Herpes Zoster, procedentes de la consulta externa del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, que se captaron para el estudio de Mayo de 1987 a Febrero de 1988.

Las características de los pacientes fueron:

- Pacientes con Herpes Zoster de cualquier edad, sexo y topografía de las lesiones.
- Pacientes con o sin lesiones activas.
- A los pacientes que presentaban vesículas se les tomó aislamiento viral de lesiones cutáneas.
- Los pacientes debían haber presentado el cuadro de Herpes Zoster dentro de las 12 semanas previas al estudio.
- A todos los pacientes se les tomó 4 ml de sangre periférica para la obtención de suero y titulación de anticuerpos circulantes, al inicio y ocho semanas después.

Las bases para determinar la severidad de las lesiones cutáneas fueron:

- Leve: lesiones cutáneas que afecten una sola dermatoma, escasas en número, dolor de mínima intensidad, buen estado

general. (Fig 1).

- Moderado: lesiones que afecten una sola dermatoma, esfaceladas, sin llegar a la necrosis, dolor de mediana intensidad, y pobre afectación del estado general. (Fig 2).
- Severo: lesiones cutáneas necróticas, afectación de una o más dermatomas, o con diseminación a piel, dolor intenso, cicatrización importante, severo ataque al estado general. (Fig 3).

Se excluyeron del estudio los pacientes que presentaron el cuadro de Herpes Zoster con más de 12 semanas de evolución y pacientes con tratamientos antivirales previos.

Material técnico para aislamiento viral:

- Isopos estériles para la obtención de material biológico de las lesiones cutáneas.
- Medio 199 para transporte de los especímenes virales a temperaturas adecuadas.
- Medios de cultivo con células Hep-2 para evidenciar efecto citopático.
- Estufa de CO₂.
- Microscopio de luz.

Material técnico para la determinación de anticuerpos por fijación de complemento:

- Sueros de pacientes con Herpes Zoster.
- Microplacas de 96 pozos con fondo U de polipropileno
- Microdilutores de 0.025 ml.
- Solución amortiguadora de Gelatina Veronal Borlietal (GVB).
- Antígeno extraído de siembra de la cepa vz-139, proporcionado por el Dr. F. Brunell, Complemento de cobayo, 2 U hemaglutinizantes, eritrocitos de carnero sensibilizados y hemolizina 2 U.

Material técnico para la determinación de anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta:

- Sueros de pacientes con Herpes Zoster.
- Laminillas con células Hep-2 infectadas con la cepa VZ-139, y fijadas en acetona.
- Cámara humidificadora. 80 %
- Estufa de CO₂ al 5 %
- Solución amortiguadora de fosfatos (PBS) a un pH de 7.2.
- Uso de anti IgG humana fluoresceinado y azul de Evans. Taggo.
- Microscopio de fluorescencia. Carl Zeiss. 467259-9901.

MÉTODOS

Los métodos de laboratorio que se describen a continuación fueron efectuados en el Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez" en el Laboratorio de Virología.

Cultivo Viral:

Las muestras para cultivo fueron obtenidas de vesículas por incisión y absorción de las lesiones y posteriormente por raspado rápido de la base, con un aplicador de algodón estéril, este isopo fue introducido en medio 199, utilizado para el transporte de los especímenes, preservados a una temperatura de 5 grados centígrados aproximadamente.

El tiempo transcurrido entre la toma de la muestra y la instalación a una temperatura de menos 70 grados centígrados, fue menor de 30 minutos.

Las muestras colectadas semanalmente fueron inoculadas en células Hep-2 e incubadas en estufa de CO₂ a 37 grados centígrados por 3 a 7 días, con vigilancia diaria hasta evidenciar el efecto citopático característico del Virus Varicela Zoster en forma microscópica.

Prueba de Fijación de Complemento:

Se emplearon los sueros inactivados a 56 grados centígrados en baño maria por 20 minutos.

Las diluciones de los sueros fueron desde 1:2 hasta 1:256.

A cada pozo de la microplaca se le aplicó 0.025 ml de amortiguador (GVB), 0.025 ml de suero problema en el primer pozo, correspondiendo a este pozo la dilución de 1:2 y a partir de este se diluyeron en los subsiguientes pozos, utilizando microdiluctores hasta alcanzar la dilución de 1:256.

Se aplicó 0.025 ml de antígeno viral, el cual fue extraído de siembra de la cepa vz 139. A todos los pozos se les aplicó 0.025 ml de complemento, dejándolos incubar por 18 horas.

Después de este tiempo se aplicó 0.050 ml de concentrado de eritrocitos sensibilizados, lavados en tres ocasiones y 0.025 ml de hemolisina comercial, estas dos sustancias se utilizan con el fin de evidenciar la reacción antígeno-anticuerpo-complemento.

Se emplearon como controles sueros ya conocidos como positivos y negativos, así mismo se utilizó control de complemento y de eritrocitos.

Se tomo como positivo el ultimo pozo de menor dilucion que fue capaz de formar "botón", o sea, ausencia de lisis de eritrocitos.

(fig 4).

Prueba de Inmunofluorescencia Indirecta:

Se elaboraron laminillas con células Hep-2, infectadas con la cepa VZ-139 y fijadas en acetona, cada lámina contenía 8 pozos, 4 por cada suero de pacientes.

Previamente se hicieron diluciones de los sueros en solución amortiguadora de fosfatos (PBS) desde 1:10 hasta 1:640. Se aplicó 20 microlitros en cada pozo de las láminas, de las diluciones 1:10, 1:80, 1:320 y 1:640 efectuadas en las microplacas.

Las laminillas se dejaron incubar en cámaras húmedas a 36 grados centígrados por 45 minutos, transcurrido este tiempo se lavaron con solución buffer (PBS) a un pH de 7.2 en dos ocasiones, y haciendose secado mecánico, posteriormente se agregó el conjugado anti IgG humano fluoresceinado y azul de Evans como contraste, se vuelve a incubar durante 45 minutos en la cámara húmeda y a temperatura de 36 grados centígrados, se lavan nuevamente con PBS, se secan y se montan con glicerina para ser observadas al microscopio de fluorescencia.

Se toma como positiva la última dilución en la cual se encuentran células fluorescentes, las cuales dan una coloración verde-amarillenta, en contraste, los pozos negativos muestran células de color rojo. (Fig 5 y 6).

RESULTADOS

De los 53 pacientes estudiados con Herpes Zoster se encontraron los siguientes resultados.

Las edades oscilaron desde 2 años hasta 87 años, 12 pacientes fueron menores de 19 años, 18 pacientes estuvieron en el grupo de 20 a 49 años y 23 pacientes fueron mayores de 50 años. Los grupos de edad se muestran en la figura numero 7.

En cuanto a sexo, se incluyeron 27 hombres y 26 mujeres. (figura 8)

Respecto a la severidad (figura 9) del cuadro clínico, se observó lo siguiente:

Cuadros leves: 27 pacientes (50.9 %)

Cuadros moderados: 21 pacientes (39.6 %)

Cuadros severos: 5 pacientes (9.5 %)

La topografía que predominó entre los 53 pacientes fue la intercostal, observándose en 24 pacientes o sea el 45 %, le sigue en frecuencia la cervicobraquial con 10 pacientes (18.8 %), lumbofemoral 7 pacientes (13.2 %), cervical 5 pacientes (9.4 %), lumboinguinal 3 pacientes (5.6 %), oftálmica 3 pacientes (5.6 %) y sacroizquiática 1 paciente (1.8 %). (figura 10).

Dentro del grupo catalogado como leve, con un número de 27 casos, se encontró que el 44.4 % fueron pacientes menores de 29 años y el 55.6 % fueron pacientes de 40 a 79 años de edad. Del sexo masculino fueron 14 pacientes (51.8 %) y 13 del sexo femenino (48.1 %). La topografía mas frecuentemente observada en esta clasificación, fue la intercostal, 18 (66.6 %) de los 27 pacientes de este grupo presentaban esta localización; cabe señalar que del total de los 24 casos de localización intercostal, 18 (75 %) se presentaron en este grupo de severidad.

Dentro del grupo catalogado como de severidad moderada y que fueron un total de 21 pacientes, se encontro que solo el 33.3 % de los casos se encontraban por abajo de 29 años de edad y 66.7% fueron mayores de esa edad. Del sexo masculino se encontraron 8 casos (38 %) y 13 pacientes fueron del sexo femenino (61.9 %). Respecto a la topografía de los 21 casos, se observó la localización intercostal en 5 pacientes (23.8 %), 6 pacientes con localización braquial (28.5 %), 4 casos de localización cervical (19 %) y el resto comprendieron localizaciones

oftálmica, lumbofemoral, etc.

Dentro del grupo considerado como severo y con solo 5 pacientes, encontramos 4 casos de más de 50 años o sea el 80 % y solo un paciente fue de 35 años. Todos los pacientes correspondieron al sexo masculino. En cuanto a la topografía 2 fueron lumboinguinal y el resto fueron lumbofemoral, intercostal y braquial.

A los 28 pacientes que se encontraban en fase vesicular y en condiciones óptimas para aislamiento viral (ausencia de pústulas, de costras, de exudados, de necrosis) se les tomó muestra de líquido vesicular, estas muestras se obtuvieron entre los días tres y diez de haber iniciado la enfermedad. De los 28 especímenes colectados, 16 (57.1 %) presentaron un efecto citopático característico, considerandose como positivo. Relacionando los aislamientos virales con los niveles de anticuerpos circulantes, se encontró que de los 16 cultivos positivos, 9 (56.2 %) se relacionaron con niveles de anticuerpos circulantes positivos desde 1:2 a 1:256 detectados por fijación de complemento y 11 (68.7 %) se relacionaron con niveles positivos de anticuerpos detectados por inmunofluorescencia indirecta. En cuanto a cultivos positivos pero con niveles negativos de anticuerpos circulantes fueron 7 de 16 (43.7 %) utilizando reacción de fijación de complemento y 5 de 16 (31 %) utilizando inmunofluorescencia indirecta. En el cuadro 1 se ilustran los niveles de anticuerpos circulantes en relación con aislamientos virales.

Dentro del grupo de severidad leve se hicieron trece cultivos virales obteniendose 7 (53.8 %) positivos; en el grupo de severidad moderada se hicieron 14 cultivos virales, siendo positivos en 9 de ellos (64.2 %) y dentro del grupo severo, debido a que las condiciones de las lesiones cutáneas no permitieron la toma de la muestra, solo fue posible hacer un cultivo el cual resulto negativo. Observandose por lo tanto una mayor positividad en el grupo de severidad moderada.

De los 53 pacientes estudiados 31 de ellos o sea el 58.4 % tuvo anticuerpos circulantes positivos detectados por reacción de fijación de complemento y 44 pacientes o sea el 83 % fue positivo por medio de inmunofluorescencia indirecta. Los niveles de anticuerpos oscilaron entre 1:2 hasta 1:256 para reacción de fijación de complemento y entre 1:80 a 1:640 para inmunofluorescencia indirecta.

Ahora bien, relacionando la positividad de la serología por medio de la reacción de fijación de complemento con la severidad del cuadro clínico, tenemos que dentro del grupo leve fue del 59.2 % ; para el grupo moderado fue de 66.6 % y del 20 % para el grupo severo.

Comparando el porcentaje de positividad de la serología por medio de la inmunofluorescencia indirecta en relación a los tres diferentes grupos de severidad, observamos una positividad del

92.5 % para el cuadro leve, un 66.6 % para el cuadro moderado y un 100 % para el severo. El porcentaje de serología positiva mediante ambas pruebas se muestra en la figura numero 11.

Analizando los niveles de anticuerpos circulantes detectados por ambas pruebas en los diferentes grupos de severidad, encontramos lo siguiente: dentro del grupo leve observamos que los anticuerpos circulantes detectados por fijación de complemento fueron negativos en 40.7 % de ellos, el 33.3 % tuvieron niveles desde 1:2 a 1:32 y el 25.9 % tuvieron niveles de 1:64 a 1:256 ; en contraste, por medio de la técnica de inmunofluorescencia indirecta solo el 7.4 % de las muestras fueron negativas, el 51.8 % fueron positivas desde 1:10 a 1:80 y el 40.7 % tuvieron valores de 1:160 a 1:640. (Ver cuadro 2).

En relación al grupo de severidad moderada los niveles de anticuerpos detectados por reacción de fijación de complemento fueron negativos en el 33.3 % de los casos, fueron positivos desde 1:2 hasta 1:32 en el 57.1 % de los casos y en el 9.5 % fueron mayores de 1:64; mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta se encontró el mismo porcentaje de negatividad (33.3 %) que con la prueba de reacción de fijación de complemento; el 23.8 % tuvo niveles desde 1:10 a 1:80 y el 42.8 % resultó con valores de 1:160 a 1:640. (Ver cuadro 3).

Por último, dentro del grupo catalogado como severo encontramos que el 80 % tuvo anticuerpos negativos mediante reacción de

fijación de complemento y solo el 20 % tuvo serología positiva con niveles de 1:64 a 1:256; en contraste con la técnica de inmunofluorescencia indirecta no se observaron niveles negativos, el 20 % tuvo niveles positivos desde 1:10 hasta 1:80 y el 80 % sus niveles oscilaron entre 1:160 a 1:640. (Ver cuadro 4).

En las figuras 12 y 13 se muestra el máximo título de anticuerpos detectados por fijación de complemento e inmunofluorescencia indirecta en relación a grupos de edad y a la severidad del cuadro clínico; encontrándose que no existen diferencias aparentes en el título de anticuerpos con respecto a la edad dentro del grupo de severidad leve pero en el grupo moderado y severo predominan personas mayores de 30 años; por otro lado el máximo título de anticuerpos detectados por inmunofluorescencia indirecta se observa en pacientes con lesiones moderadas y severas en contraste de lo detectado por fijación de complemento en los cuales no se observa relación entre el título y la severidad del cuadro.

Solo en 21 pacientes de los 53 estudiados se pudo obtener suero convaleciente después de la octava semana de haber presentado el cuadro, de estas muestras observamos que el 80.9 % de ellas persistieron positivas, con un incremento hasta de 4 veces en relación con la primera muestra, o bien si al inicio fue negativa en la segunda muestra se encontró positividad.



Fig 1. Lesion Leve de Herpes Zoster



Fig 2. Lesion moderada de Herpes Zoster



Fig 3. Lesion severa de Herpes Zoster

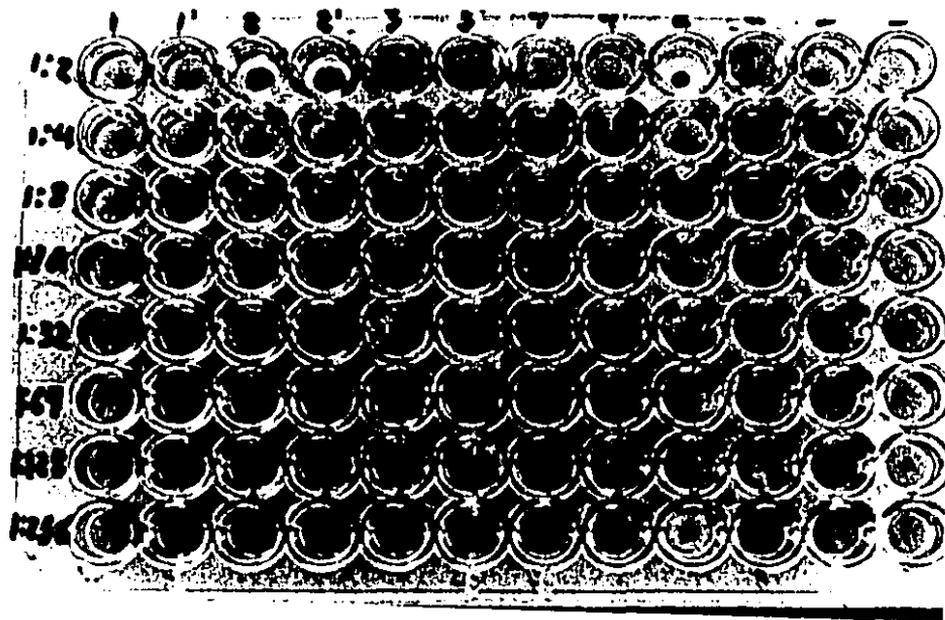


Fig 4. Prueba de Fijación de Complemento



Fig 5. Prueba de Inmunofluorescencia Indirecta Positiva.



Fig 6. Prueba de Inmunofluorescencia Indirecta Negativa.

Fig 7

GRUPOS DE EDAD EN HERPES ZOSTER

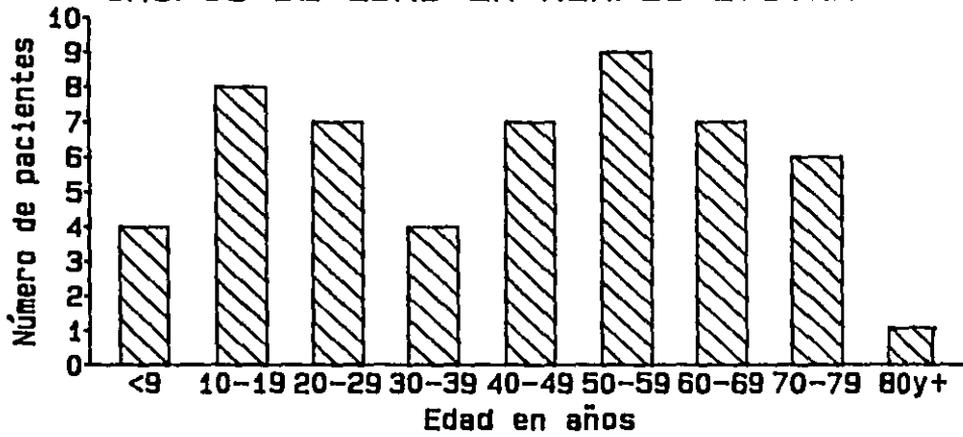
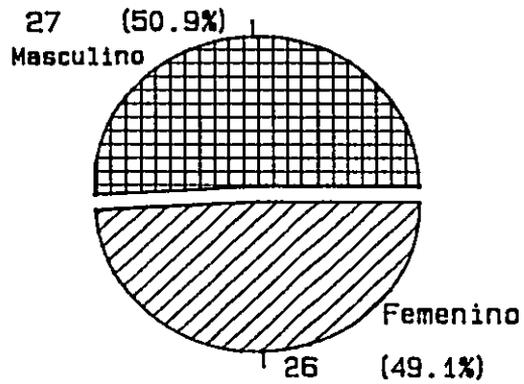
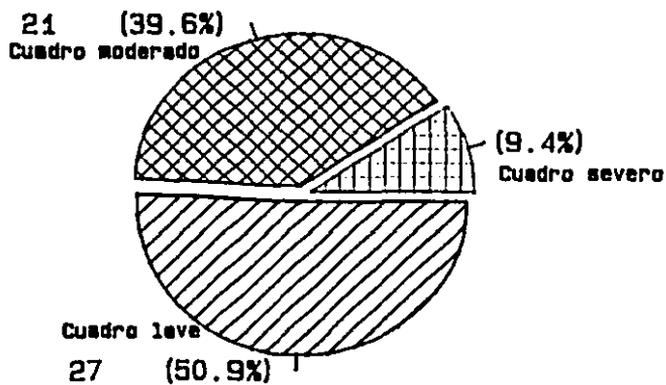


Fig 8



CASOS ESTUDIADOS RELACIONADOS AL SEXO

Fig. 9



SEVERIDAD DE LA INFECCION POR GRUPOS

Fig 10
TOPOGRAFIA DE HERPES ZOSTER

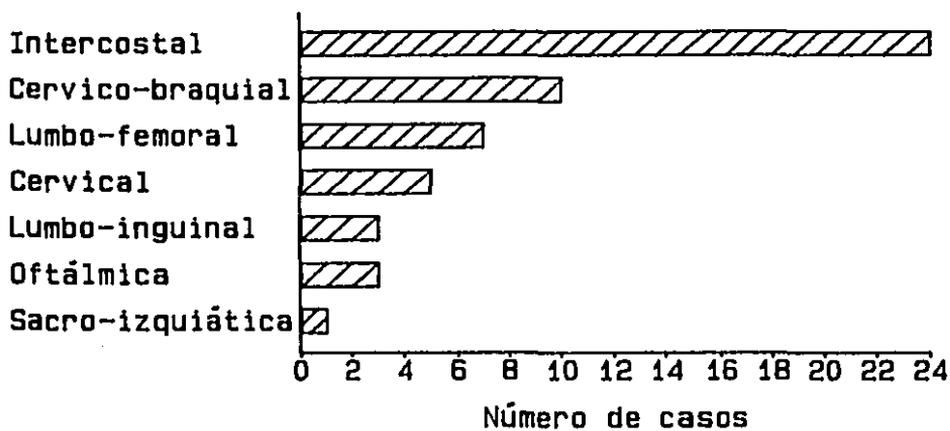
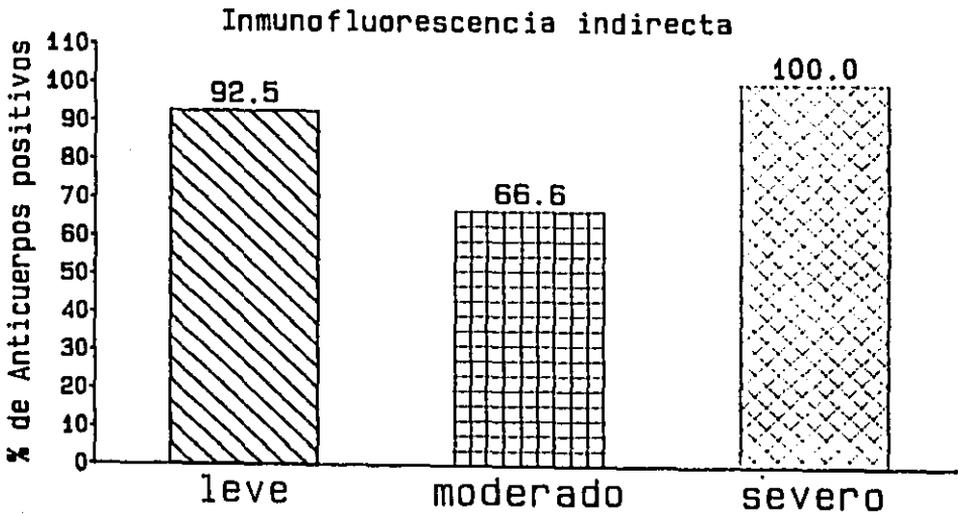
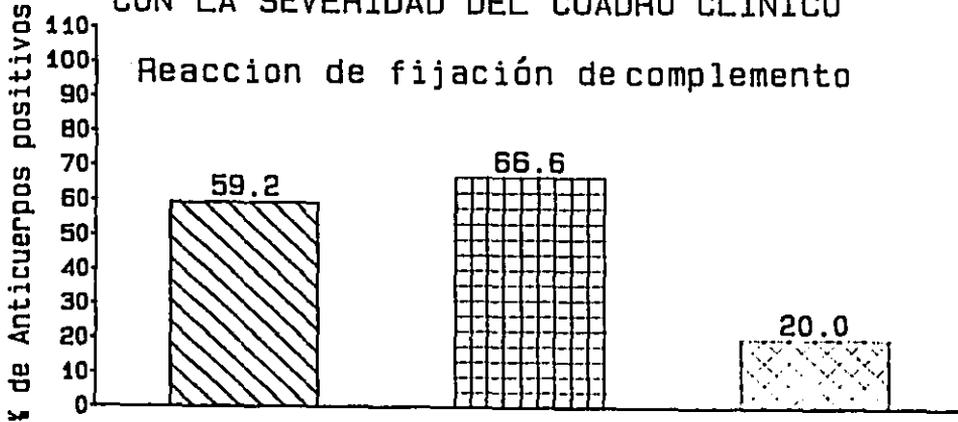
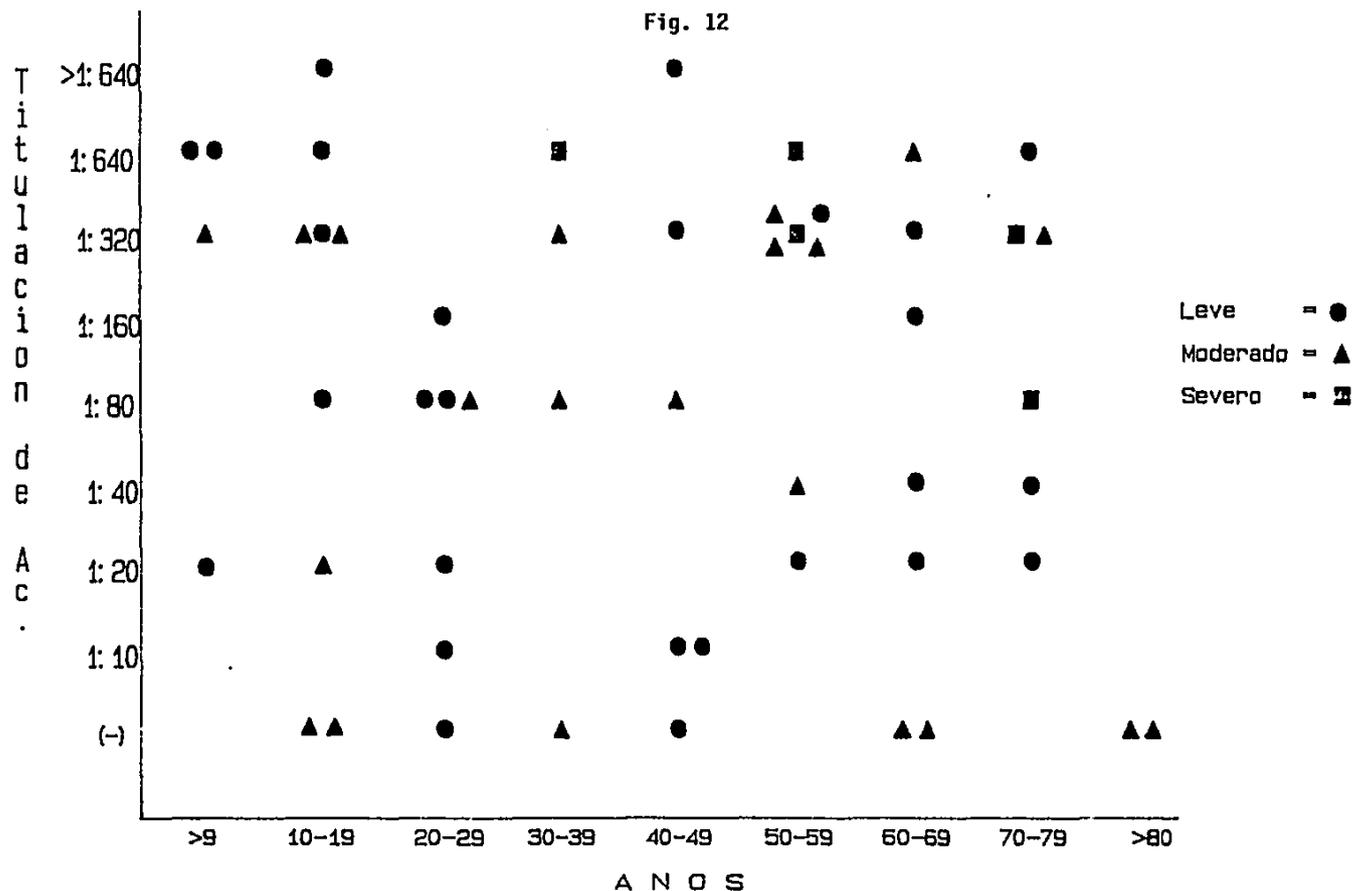


Fig 11

TITULACION DE ANTICUERPOS RELACIONADOS
CON LA SEVERIDAD DEL CUADRO CLINICO

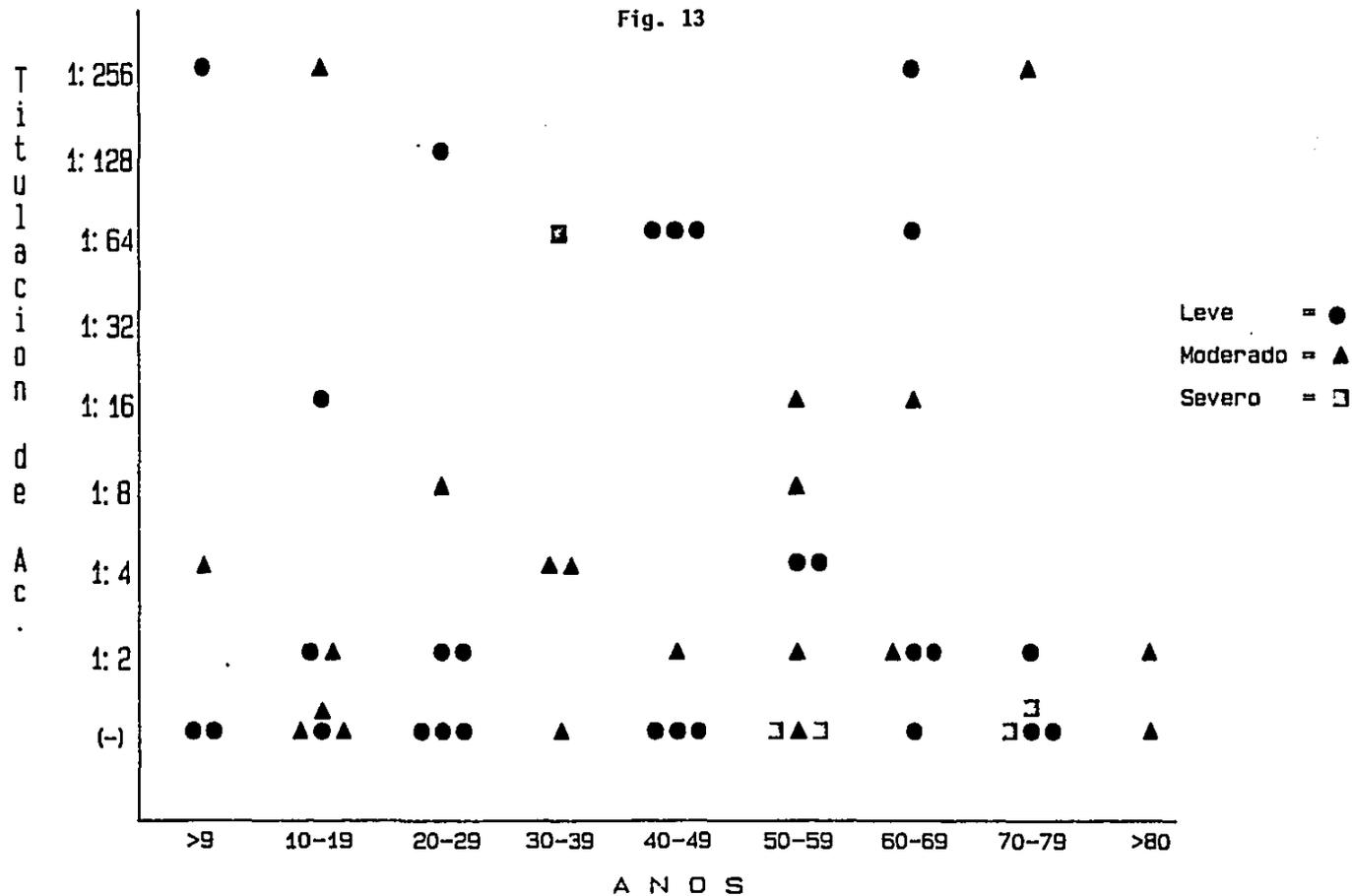


MAXIMOS TITULOS DE ANTICUERPOS DETECTADOS POR INMUNOFLUORESCENCIA
INDIRECTA PARA EL VIRUS VARICELA - ZOSTER



MAXIMOS TITULOS DE ANTICUERPOS FIJADORES DE COMPLEMENTO
PARA EL VIRUS VARICELA - ZOSTER

Fig. 13



CUADRO 1

Correlacion de serología y aislamiento viral en Herpes Zoster

Aislamiento viral	Título de anticuerpos por FC*		
	1: 0	1: 2-1: 32	1: 64-1: 256
(+)	7	7	2
(-)	4	5	3

* FC. Fijadores de Complemento

Aislamiento viral	Título de anticuerpos por IFI *			
	1: 0	<1: 80	1: 80-1: 320	1: 640 y+
(+)	5	0	8	3
(-)	0	4	5	3

* IFI. Inmunofluorescencia Indirecta

Cuadro 2

RELACION DE NIVELES DE ANTICUERPOS CON SEVERIDAD
DEL CUADRO CLINICO

LEVE

Título de anticuerpos

	1: 0	1: 2-1: 32	1: 64-1: 256
1 FC	11	9	7
	(40.7%)	(33.3%)	(25.9%)
	Negativo	1: 10-1: 80	1: 160-1: 640
2 IFI	2	14	11
	(7.4%)	(51.8%)	(40.7%)

1.- FC. Fijación de Complemento

2.- IFI. Inmunofluorescencia Indirecta

Cuadro 3

RELACION DE NIVELES DE ANTICUERPOS CON SEVERIDAD
DEL CUADRO CLINICO

MODERADO

Título de anticuerpos

	1: 0	1: 2-1: 32	1: 64-1: 256
1 FC	7	12	2
	(33.3%)	(57.1%)	(9.5%)
	1: 0	1: 10-1: 80	1: 160-1: 640
2 IFI	7	5	9
	(33.3%)	(23.8%)	(42.8%)

1.- FC. Fijación de Complemento
2.- IFI. Inmunofluorescencia Indirecta

Cuadro 4

RELACION DE NIVELES DE ANTICUERPOS CON SEVERIDAD
DEL CUADRO CLINICO

SEVERO

Título de anticuerpos

	1: 0	1: 2-1: 32	1: 64-1: 256
1 FC	4	0	1
	(80%)		(20%)
<hr/>			
	1: 0	1: 10-1: 80	1: 160-1: 640
2 IFI	0	1	4
		(20%)	(80%)

1.- FC. Fijación de Complemento
2.- IFI. Inmunofluorescencia Indirecta

CONCLUSIONES

- * El Herpes Zoster aunque puede presentarse a cualquier edad, predomina en personas mayores de 40 años, no existe un predominio en cuanto al sexo y la topografía que más se presenta es la intercostal.
- * En cuanto a la severidad de las lesiones cutáneas, predominan las lesiones leves, siguiéndole en frecuencia las moderadas y las severas son poco frecuentes.
- * Los cuadros leves se presentan con una alta incidencia en personas menores de 29 años, y los moderados y severos aunque pueden presentarse a cualquier edad predominan en mayores de esta edad.
- * No existe una franca relación entre severidad de las lesiones y sexo en los cuadros leves, pero si en los moderados en donde se observó un discreto predominio en mujeres 2:1 aproximadamente, y en los severos aunque el número de pacientes fue reducido, todos fueron hombres.
- * Las lesiones localizadas en la región intercostal por lo regular son de menor severidad clínica, catalogándose como leves, aunque existen excepciones, ya que en este estudio uno de los pacientes con Herpes Zoster intercostal

presentaba amplia zona de necrosis.

- * El Virus Varicela-Zoster se logró aislar en 57.1 % de los pacientes con Herpes Zoster y con lesiones activas desde 3 hasta 10 días después del inicio del rash; estos datos son semejantes a los publicados en la literatura.

- * La mayor parte de los cultivos positivos se correlacionan con títulos de anticuerpos detectados por fijación de complemento e inmunofluorescencia indirecta, teniendo esta última técnica mayor positividad que la anterior, no obstante existen cultivos positivos de lesiones cutáneas pero con serología negativa para el VVZ lo que hace suponer que son pacientes con deficiencia de su estado inmunológico.

- * El mayor porcentaje de positividad en los cultivos se logró en el grupo catalogado como moderado.

- * Los niveles de anticuerpos circulantes que predominaron en el grupo de severidad leve fueron bajos, desde 1:2 a 1:32 por fijación de complemento y de 1:10 a 1:80 por inmunofluorescencia indirecta. En contraste en el grupo moderado y severo los niveles de anticuerpos que más se observaron fueron de 1:160 a 1:640 por inmunofluorescencia indirecta, mientras que por fijación de complemento los

niveles de anticuerpos son semejantes a los observados en el grupo leve o sea de 1:2 a 1:32.

Se concluye que los niveles máximos de anticuerpos circulantes detectados por inmunofluorescencia indirecta se presentan en pacientes con lesiones cutáneas moderadas y severas, en contraste de los detectados por reacción de fijación de complemento en los cuales no se observa una relación entre el título de anticuerpos y la severidad de la lesión.

- * Los casos serológicamente negativos por las dos técnicas correspondieron a los pacientes considerados como moderados y severos, a pesar de esta negatividad los cultivos virales fueron positivos en la mayoría de estos pacientes y probablemente correspondan a pacientes inmunocomprometidos.

- * Desafortunadamente solo cerca del 40 % de las muestras se lograron hacer pareadas, es decir obtener suero convaleciente para realizar un seguimiento de estos casos, no obstante podemos decir que más de 80 % de las muestras pareadas persistió positiva y con un incremento de hasta 4 veces.

- * Podemos concluir que las pruebas de fijación de complemento e inmunofluorescencia indirecta son técnicas útiles para detectar anticuerpos circulantes en pacientes con Herpes

Zoster; sin embargo la inmunofluorescencia indirecta es de mayor sensibilidad que la reacción de fijación de complemento y que los niveles elevados de anticuerpos o bien ausencia de los mismos con cultivos positivos pueden ser factores de riesgo significativo en la diseminación del virus en estos pacientes.

No hay que olvidar que utilizando estas técnicas serológicas existe el riesgo de reacción cruzada con los anticuerpos del Herpes Simple I y II por lo que se recomienda siempre que sea posible, efectuar cultivos virales además de la serología en caso de duda diagnóstica.

* El aislamiento viral es el método ideal para la identificación del agente y el diagnóstico correcto, sin embargo esto no siempre es posible ya que el virus puede estar presente en el paciente pero no demostrarse en el cultivo.

* Aunque en este trabajo las técnicas serológicas y virológicas se aplicaron a todos los pacientes con fines de investigación, hay que recordar que estas armas no son de rutina y que deben ser utilizadas en pacientes con dificultad diagnóstica y en quienes el retrasar la instalación de una terapéutica eficaz y temprana puede ser vital.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Oxman M N. Varicella and herpes zoster. In Fitz Patrick T B, Eisen A Z et al. Dermatología en Medicina General. Argentina: Editorial Médica Panamericana S.A. 1988;2565-2594.
- 2.- Jawetz E, Melnick J, Adelberg E. Microbiología Médica. Familia de los herpesvirus. México D.F. Manual moderno, 1985:484-490.
- 3.- Bugoon C et al. The natural history of herpes zoster. JAMA. 1957;164:265-269.
- 4.- Ostrone JM, Incharpe G. Varicella-zoster virus infections. Biology, natural history, treatment and prevention. Ann Intern Med. 1988;108:221-237.
- 5.- Luby J. Varicella-zoster virus. J Invest Dermatol. 1973;61:212-222.
- 6.- Nagington J, Rook A et al. Infecciones por virus y microorganismos relacionados. In Tratado de Dermatología. Barcelona: Doyné S.A. 1988:750-755.
- 7.- Straus S, Aulakh et al. Structure of varicella-zoster virus DNA. J virol. 1981;41:516-525.
- 8.- Weller T. Varicela and herpes zoster. I. N Engl Med. 1983;309(22):1362-1368.
- 9.- Gold E. Serologic and virus-isolation studies of patients with varicela or herpes zoster infection. N Engl Med. 1966;274(4):181-185.

- 10.- Gershon A, Steinberg S P, Gelb L. Varicella-zoster virus. J. Infect Dis. 1984;149:137-142.
- 11.- Ortiz Y, Giner M. Herpes zoster. Tratamiento con emetina. Dermat Rev Mex. 1977;203-227.
- 12.- Muller S, Winkelmann R. Cutaneous nerve change in zoster. J Invest Dermatol. 1969;52:71-77.
- 13.- Ghatak N, Zimmerman H. Spinal ganglion in herpes zoster. Arch pathol. 1973;95:411-415.
- 14.- Bastien F et al. Herpes virus varicellae: isolated of human dorsal root ganglia. Arch pathol. 1974;97:331-333.
- 15.- Navas A. Anticuerpos fijadores de complemento contra el virus varicella zoster. Tesis Q.F.B. UNAM. 1976.
- 16.- Zweerink H J, Neff B J. Inumune response after exposure to varicella-zoster virus: characterization of virus-specific antibodies and their corresponding antigens. Infect & Immun. 1981;31:436-444.
- 17.- Weller T. Varicella and Herpes Zoster II. N Engl Med. 1983;309(23):1434-1440.
- 18.- Kalman C M, Laskin O L. Herpes zoster and zosteriform herpes simplex virus infections in immunocompetent adults. Am J Med. 1986;81(5):775-778.
- 19.- Ragozzino MM, Melton L J, Kurland L et al. Population-based study of Herpes Zoster and its sequelae. Medicine. 1982;61:310- 316.
- 20.- Ragozzino M M, Melton J et al. Risk of cancer after Herpes

Zoster. N Engl Med. 1982;307(7):393-396.

- 21.- Friedman-Kien A E, Lafleur F L et al. Herpes Zoster: A possible early clinical sign for development of acquired immunodeficiency syndrome in high-risk individuals. J Am Acad Dermatol. 1986;14:1023-1028.
- 22.- Sharon G, Paryani M et al. Intrauterine infection with V-Z virus after maternal varicella. N Engl J Med. 1986;314:1542-1546.
- 23.- Brunell P. Varicella-zoster infections in pregnancy. JAMA. 1967;199:315-317.
- 24.- Brunell P. Zoster in infancy: Failure to maintain virus latency following intrauterine infection. J Pediatr. 1981;98:71-73.
- 25.- Brunell P A, Miller L A et al. Zoster in Children. Am J Dis Child. 1968;115:432.
- 26.- Loeser J D. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia. Pain. 1986;25:149-164.
- 27.- Golb L D, Dohner D E et al. Molecular Epidemiology of live, attenuated varicella virus vaccine in children with leukemia and in normal adults. J Infect Dis. 1987;155(4):633-640.
- 28.- Arvin A, Koropchak C et al. Immunologic evidence of reactivation with varicella-zoster virus. J Infect Dis. 1983;148(2):200-205.
- 29.- Luby J P et al. A longitudinal study of varicella-zoster virus infections in renal transplant recipients. J Infect Dis. 1977;136:659.

- 30.- Gershon A A. Ig M to varicella-zoster virus: demonstration in patients with and without clinical zoster. *Pediatr Infect Dis.* 1982;1:164.
- 31.- Merselis J G, Kaye D et al. Disseminated herpes zoster. *Arch Inter Med.* 1964;113:679.
- 32.- Hyman R, Ecker J et al. Varicella-Zoster virus RNA in human trigeminal ganglio. *The Lancet.* 1983;8:814-816.
- 33.- Rothrock J, Walicke P et al. Neurogenic bladder from occult herpes zoster. *J Postgrad Med.* 1986;80(6):211-216.
- 34.- Larratt M. Herpes Simplex and Varicella-Zoster virus. *J Pediat Dermatol.* 1984;3:343-362.
- 35.- Mazur M H, Whitley R J et al. Serum Antibody levels as Risk factors in their dissemination of Herpes Zoster. *Arch Intern Med.* 1979;139:1341-1345.
- 36.- Stagno S, Whitley R J. Herpesvirus infections of pregnancy. *N Engl J Med.* 1985;313(21):1327-1330.
- 37.- Keczkes K, Basheer A. Do corticoosteroids prevent post-herpetic neuralgia?. *Br J Dermatol.* 1980;102:551-555.
- 38.- Watson P N, Evans R J. Postherpetic Neuralgia. *Arch Neurol.* 1986;43:836-840.
- 39.- Bernstein J E, Bickers D R et al. Treatment of chronic postherpetic with topical capsaicin. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17:93-96.
- 40.- Friedman S, Fox B et al. Granuloma annulare arising in herpes zoster scar. *J Am Acad dermatol.* 1986;14:764-770.

- 41.- Packer H H, Field J P et al. Granuloma annulare in Herpes zoster scars. *Cutis*. 1984;34:177-179.
- 42.- Bisaccia E, SACarborough D et al. Cutaneous sarcoid granuloma formation in herpes zoster scar. *J Am Acad Dermatol*. 1983;119:788-789.
- 43.- Niedt W, Prioleau P. Kaposi's sarcoma occurring in a dermatome previously involved by herpes zoster. *J Am Acad Dermatol*. 1988;18(2):448-451.
- 44.- Hudson CH P, Hanno R et al. Cutaneous Angiosarcoma of Healed Herpes zoster. *Int J Dermatol*. 1984;23(6):404-407.
- 45.- Reshef E et al. Herpes zoster ophthalmicus followed by contralateral hemiparesis: report of two cases and review of literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;48:122.
- 46.- Bourdette D N et al. Herpes Zoster ophthalmicus and delayed ipsilateral cerebral infarction. *Neurology*. 1983;33:1428.
- 47.- Hilt D C. Herpes zoster ophthalmicus and delayed contralateral hemiparesis caused by cerebral angiitis: diagnosis and management approaches. *Ann Neurol*. 1983;14:543.
- 48.- Solomon A, Galveston M. New diagnostic test for herpes simplex and varicella-zoster infections. *J Am Acad Dermatol*. 1988;18(1):218-221.
- 49.- Norris F H et al. Herpes Zoster meningoencephalitis. *J Infect Dis*. 1970;122:335.
- 50.- Horten B et al. Multifocal Varicella-Zoster virus leukoencephalitis temporally remote from herpes zoster. *Ann*

Neurol. 1981;9:251.

- 51.- Jemsek J et al. Herpes zoster associated encephalitis: clinicopathologic report of 12 cases and review of the literatures. Medicine. 1983;62:81.
- 52.- Rinder T M, Murphy G H. Eccrine duct involvement by Herpes Zoster. Arch Dermatol. 1984;120:261-162.
- 53.- Leonard L L, Schmidt N J et al. Demonstration of viral antibody activity in two immunoglobulin G subclasses in patients with varicella-zoster virus infection. J Immunol. 1970;104:23-27.
- 54.- Arvin A M, Koropchak C M. Immunoglobulins M and G to varicella-zoster virus measured by solid-phase radioimmunoassay: antibody responses to varcella and Herpes Zoster. J Clin Microbiol. 1980;12:367-374.
- 55.- Nielsen H, Olholm P et al. Circulating immune complexes and complement-fixing antibodies in patients with varicella-zoster infections: relation ship to debut of the disease. Scand J Infect Dis. 1980;12:21-26.
- 56.- Sorensen O S, Haaks S et al. Cell-mediated and humoral immunity to herpesvirus during and after herpes zoster infections. Infect & Immun. 1980;29:369-375.
- 57.- Burke B L, Steele R W et al. Immune response to varicella-zoster in the aged. Arch Intern Med. 1982;142:291-293.
- 58.- Stevens D A, Merigan T C et al. Interferon, antibody and other host factors in herpes zoster. J Clin Invest. 1972;52:1170- 1178.

- 59.- Solomon A R. Viable and valuable in the diagnosis of herpes simplex, zoster and varicella. Int J Dermatol. 1986;25:169-171.
- 60.- Solomon A R, Rasmussen J E et al. A comparison of the Tsanck smear and viral isolation in varicella and herpes zoster. Arch Dermatol. 1986;122:282-285.
- 61.- Ganderup G, Newburger A et al. A rapid Immunoperoxidase technique to distinguish herpetic types. Int J Dermatol. 1986;25 (6):369-371.
- 62.- Sadick N S, Swenson P D. Comparison of detection of varcella-zoster virus by the Tsanck smear, direct immunofluorescence with a monoclonal antibody and virus isolation. J Am Acad Dermatol. 1987;17(1):64-69.
- 63.- Schmidt N J, Lennette E H et al. Immunofluorescent staining in the laboratory diagnosis of varicella-zoster virus infections. J Lab & Clin Med. 1963;66:403-411.
- 64.- Williams V, Gershon A et al. Serologic response to varicella-zoster membrane antigens measured by indirect immunoflorescence. J Infect Dis. 1974;130(6):669-672.
- 65.- Weller T H, Witton H. The etiologic agents of varicella and herpes zoster: serologic studies with the viruses as propagated in vitro. J Exp Med. 1958;108:869-890.
- 66.- Straus S E, Reinhold W et al. Endonuclease analysis of viral DNA from Varicella and subsequent zoster infections in the same patient. N Engl J Med. 1984;311:362-364.
- 67.- Stern E S. The mechanism of herpes zoster and its relation

- to chinckenpox. Br J Dermatol Syphilis. 1937;49:264-271.
- 68.- Horten B. Multifocal varicella-zoster leukoencephalitis temporally remote from herpes zoster. Ann Neurol. 1981;9:251.
- 69.- Heskell N S, Hanifin J M. "Recurrent herpes zoster": An unproved entity?. J Am Acad Dermatol. 1984;10:486-490.
- 70.- Levitz S M, Tan D T. Factitious dermatosis masquerading as recurrent herpes zoster. Am J Med. 1988;84:781-783.
- 71.- Ogata A et al. Local anesthesia from herpes zoster. J Dermatol. 1980;7:161.
- 72.- Nicholson K G. Antiviral therapy. varicella-zoster virus, herpes labialis an mucocutaneous herpes, and cytomegalovirus infections. Lancet. 1984;22:677-681.
- 73.- Schaeffer H J. Acyclovir chemistry and spectrum of activity. Am J Med. 1982;20:165.
- 74.- Van Der Meer J W, Versteeg J. Acyclovir in severe herpes virus infections. Am J Med. 1982;20:271.
- 75.- Elion G B. Mechanism of action and selectivity of acyclovir. Am J Med. 1982;20:7.
- 76.- King D H. History, pharmacokinetics, and pharmacology of acyclovir. J Am Acad Dermatol. 1988;18:176-179.
- 77.- Huff J C. Antiviral treatment in chickenpox and herpes zoster. J Am Acad Dermatol. 1988;18:204-206.
- 78.- Balfour H H, Bean B et al. Acyclovir halts progression of herpes zoster in immunosuppressed patients. N Engl J Med.

1983;308:1448-1453.

- 79.- Spector S A, Hinz M et al. Treatment of Herpes Virus infections in immunocompromised patients with acyclovir by continuous intravenous infusion. Am J Med. 1982;73:275-280.
- 80.- Peterslund N A, Seyer-Hansen K et al. Acyclovir in herpes zoster. Lancet. 1981;2:827-830.
- 81.- Bean B, Braun C et al. Acyclovir therapy for acute herpes zoster. Lancet. 1982;2:118-121.
- 82.- Loeser J D. Herpes zoster an postherpetic neuralgia. Pain. 1986;25:149-164.
- 83.- Mc Kendrick M W, Mc Gill J I et al. Oral acyclovir in acute herpes zoster. Br Med J. 1986;293:1529-1532.
- 84.- Shepp D H, Dandlinker P S et al. Treatment of varicella-zoster virus infections in severely immunocompromised patients. A randomized comparison of acyclovir and vidarabine. N Engl J Med. 1986;314:208-212.
- 85.- Yever G A, Ariza A R. Herpes zoster diseminado tratado con aciclovir. Rev Med IMSS (Mex). 1984;22:377-380.
- 86.- Mc Gill J, Chapman C. A comparison of topical acyclovir with steroids in the treatment of herpes zoster keratouveitis. Br J Ophthalmol. 1983;67:746-750.
- 87.- Levin M J, Zaia J A et al. Topical acyclovir treatment of herpes zoster in immunocompromised patients. J Am Acad Dermatol. 1985;13:590-596.
- 88.- Leyland-Jones B, Donnelly A et al. 2'-Fluoro-5-Iodoarabinosylcytosine, a new potent antiviral agent:

- efficacy in immunosuppressed individuals with herpes zoster. J Infect Dis. 1986;154:430-436.
- 89.- Merigan T C, Rand K H et al. Human Leucocyte interferon for the treatment of herpes zoster in patients with cancer. N Engl J Med. 1978;298:981-987.
- 90.- Post B T, Philbrick J T. Do corticoids prevent postherpetic neuralgia?. J Am Acad Dermatol. 1988;18:605-610.
- 91.- Eaglstein W H et al. The effects of early corticosteroid therapy on the skin eruption and pain of the herpes zoster. JAMA. 1970;211:1681-1683.
- 92.- Elliott F A. Treatment of Herpes Zoster with high doses of prednisone. Lancet. 1964;ii:610-611. 93.- Esmann V, Kroon S et al. Prednisolone does not prevent post-herpetic neuralgia. Lancet. 1987;2:126-129.
- 94.- Padierna D L, Godinez C S. et al. Factor de transferencia en pacientes con Herpes zoster. Infectologia. 1985;5(11):293-300.
- 95.- Wagner R F, Cimetidine and herpes zoster. J Am Acad Dermatol. 1984;10:1074.
- 96.- Maulig GM, Talpaz M. Cimetidine for herpes zoster. N Engl J Med. 1984;310:312-319.
- 97.- Kernbaum S, Tauchecorne J. Administration of levodopa for relief of herpes zoster pain. JAMA. 1981;246:132-134.
- 98.- Killian J M, Fromm G H. Carbamazepine in the treatment of neuralgia. Arch Neurol. 1968;19:129-136.
- 99.- Merskey H, Hester R A. The treatment of chronic pain with

- psychotropic drugs. Postgrad Med J. 1972; 48:594-598.
- 100- Taub A. Relief of postherpetic neuralgia with psychotropic drug. J Neurosurg. 1973;3:235-239.
- 101- Watson C P, Evans R J et al. Amitriptyline vs placebo in postherpetic neuralgia. Neurology. 1982;32:671-673.
- 102- Riopelle J M, Naraghi M et al. Chronic neuralgia incidence following local anesthetic therapy for herpes zoster. Arch Dermatol. 1984;120:747-750.
- 103- Jessell T M. Neurotransmitters and CNS disease. Pain. Lancet;1982;2:1084-1088.
- 104- Lewith G T, Field J et al. Acupuncture compared with placebo in postherpetic pain. Pain. 1983;17:361-368.
- 105- Weibel R E, Neff B J et al. Live attenuated varicella virus vaccine. Efficacy trial in healthy children. N Engl J Med. 1984;310:1409-1415.
- 106- Takahashi M et al. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. Lancet. 1974;2:1288.