



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

NECROSIS RETINIANA SECUNDARIA A INFECCIÓN POR VIRUS DE
VARICELA ZOSTER EN PACIENTE SANO: REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN
DE LA LITERATURA

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

DRA. LAXMI CHOWATH DEGOLLADO

TUTOR DE TESIS
DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA

MÉXICO D.F. DICIEMBRE 2014



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.



TÍTULO DE TESIS
NECROSIS RETINIANA SECUNDARIA A INFECCION POR VIRUS DE
VARICELA ZOSTER EN PACIENTE SANO: REPORTE DE UN CASO Y
REVISIÓN DE LA LITERATURA

DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDEROS
JEFE DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO

DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

Resumen.....	4
Introducción.....	6
Caso Clínico... ..	9
Discusión.....	11
Conclusiones.....	16
Referencias bibliográficas.....	17

RESUMEN

La necrosis retiniana aguda (NRA) es una enfermedad poco frecuente que corresponde a una retinitis vasooclusiva necrosante y puede ocasionar ceguera. Característicamente se presenta como una vasculitis retiniana periférica. Puede afectar a uno o ambos ojos. Se observa con mayor frecuencia en el paciente sano, pero en ocasiones se encuentra en inmunocomprometidos. La mayoría, de los casos de NRA son ocasionados por la infección de uno de los miembros de la familia herpes viridae, por lo general el virus varicela zoster (VZV), o virus herpes simple (HSV) tipo 1 y menos frecuente por el VHS-2 o citomegalovirus (CMV). La enfermedad se caracteriza por uveítis anterior, vitritis y áreas desiguales o confluentes color blanco o crema de retinitis necrotizante que se extienden rápidamente posteriormente desde la retina periférica. La atrofia de la retina como consecuencia de la necrosis a menudo ocasiona desprendimiento de retina. Las recomendaciones de tratamiento varían ampliamente, incluyendo monoterapia o combinación de tratamiento vía oral, intravenosa, y agentes intravítreos. La agudeza visual al final de la enfermedad en NRA es generalmente pobre. El desprendimiento de retina es común y no se puede predecir ni prevenir. (10)

Reportamos el caso de un paciente en edad preescolar sano con necrosis retiniana aguda secundaria a infección por varicela zoster.

PALABRAS CLAVE: Necrosis retiniana, virus varicela zoster.

ABSTRACT

Acute retinal necrosis (ARN) is a rare disease corresponds to a vaso-occlusive necrotizing retinitis, is a risk of rare but devastating blindness. Characteristically presents as a peripheral retinal vasculitis. It can affect one or both

eyes. It is most commonly seen in healthy patient, but sometimes occurs in immunocompromised. Most of the cases of ARN are caused by infection with a member of the herpes virus family, usually varicella zoster virus (VZV), or herpes simplex virus (HSV) type 1 and more rarely by HSV-2 and cytomegalovirus (CMV). The disease is characterized by anterior uveitis, vitritis and uneven areas or confluent of white or cream of necrotizing retinitis subsequently spread rapidly from the peripheral retina. Retinal atrophy as a result of necrosis often leading to retinal detachment. Current trends in treatment vary widely, including single agents or combination of oral, intravenous and intravitreal agents. The final visual acuity in NRA is generally poor. Retinal detachment is common and cannot be predicted or prevented. (10)

We report a patient in healthy preschool age with acute retinal necrosis secondary to infection with varicella zoster..

KEYWORDS: Retinal Necrosis, varicella zoster virus

INTRODUCCIÓN

El virus varicela-zóster (VZV) es un alfa herpes virus neurotrópico exclusivamente humano, pertenece al género *Varicellavirus* de la subfamilia *Herpesviridae alfa*, tiene en común con los demás la característica de persistir en el organismo después de la infección primaria, para reactivarse más tarde, cuando por cualquier causa se produce depresión de la inmunidad celular. El VZV produce dos enfermedades: la varicela, que resulta de la infección primaria del virus, y el herpes zoster, que se produce por su reactivación. (1,2)

La varicela es un padecimiento muy contagioso, en especial durante las etapas tempranas de la erupción vesicular (el riesgo aumenta entre niños que asisten a la misma escuela o viven en la misma casa). El periodo de incubación es de 14 a 16 días; el periodo de contagio comienza 1 a 2 días antes de la aparición del exantema y durante la etapa eruptiva, por lo común de 4 a 5 días de duración. La transmisión puede ocurrir de forma directa o indirecta; en la primera ya sea por inhalación de gotitas de líquido vesicular transportadas en el aire, o bien, por inhalación de secreciones del aparato respiratorio, sobre todo cuando el paciente tose o estornuda. En la segunda, el contagio ocurre cuando un individuo tiene contacto con objetos contaminados, secreciones respiratorias o el líquido vesicular. (1)

El curso clínico de la varicela tiene cuatro etapas clínicas, a saber:

1. Periodo de incubación, con su viremia primaria y secundaria.
2. Fase prodrómica.
3. Aparición del exantema (lesiones vesiculares).
4. Curación o costrificación de las erupciones. (1)

El diagnóstico de la infección por VZV se hace generalmente clínico porque los signos y síntomas de la varicela y HZ son característicos. El diagnóstico de

laboratorio se vuelve importante cuando la presentación de la enfermedad es confusa, para el control de la infección, en inmunocomprometidos, en los individuos en quienes se sospecha VZV resistente a medicamentos, o en los casos de posible brote de varicela modificada por la vacuna. El "estándar de oro" para el diagnóstico de infección por VZV fue una vez el aislamiento del virus. Esto requiere el uso de líquido vesicular fresco, que inmediatamente se inocula en monocapas de células susceptibles, tales como fibroblastos de pulmón embrionario humano, y se incubaron de 35 a 37 ° C durante 3 a 7 días; Los cultivos se examinaron microscópicamente para el efecto citopático. Esta técnica es costosa y lenta. El lento crecimiento del VZV en cultivo celular también es un obstáculo serio para la atención al paciente, que a menudo involucra decisiones que tienen que tomarse rápidamente. El aislamiento del virus no se utiliza mucho hoy en día para el diagnóstico, aunque sigue siendo útil en la determinación de si una infección por VZV es resistente a los medicamentos antivirales. El procedimiento diagnóstico de elección es el uso de PCR para amplificar el ADN del VZV. Se puede llevar a cabo rápidamente, dentro de un día o dos y es muy preciso y sensible. (3)

Las complicaciones se presentan en 5 a 10% de los casos de varicela, son efecto de la acción directa del virus, por mecanismos inmunitarios o por sobreinfección bacteriana. Pueden clasificarse en cutáneas, viscerales, neurológicas y síndrome de Reye, y ocurren antes, durante o después de la erupción cutánea; son más graves en pacientes inmunodeprimidos, recién nacidos, adolescentes y adultos. Otras complicaciones menos frecuentes son otitis media, estomatitis, sinovitis, queratitis, conjuntivitis y hepatitis. (1)

El VZV produce múltiples trastornos oculares, incluyendo tanto la necrosis retinal aguda (NRA) y la necrosis retiniana externa progresiva. La NRA se desarrolla tanto en inmunocompetentes e inmunodeprimidos. Los pacientes se presentan con dolor periorbitario, visión borrosa y pérdida de la visión periférica. El tratamiento

suele ser aciclovir intravenoso, esteroides, seguido de aciclovir oral. Las inyecciones intravítreas de foscarnet y aciclovir se han utilizado en casos tempranos. Aunque la necrosis retiniana externa progresiva puede ser causada por el virus del herpes simple y citomegalovirus, la mayoría de los casos se producen por VZV, principalmente en pacientes con SIDA con recuentos de CD4 de menos de 10 células / mm³ de sangre, pero también en otros individuos inmunodeprimidos. (4)

La morbilidad y la mortalidad debida a las enfermedades primarias y secundarias que causa el VZV, la varicela y el herpes zóster (HZ), son significativas. Afortunadamente, los avances modernos, incluyendo una vacuna disponible para prevenir la varicela, una vacuna terapéutica para disminuir la incidencia y mejorar secuelas de HZ, los medicamentos antivirales eficaces, una mejor comprensión de la patogénesis de VZV, y los avances en el diagnóstico de virología han hecho posible el control del VZV en los Estados Unidos. Se han reconocido formas ocultas de la enfermedad inducida por VZV, incluyendo herpes sin zóster y zoster entérico, que han ampliado el campo. El progreso futuro debe incluir el desarrollo de vacunas más eficaces para prevenir HZ y una comprensión más completa de las consecuencias de latencia del VZV en el sistema nervioso. (3)

CASO CLINICO

Masculino de 5 años de edad, previamente sano, sin antecedentes heredofamiliares de importancia, antecedentes personales patológicos negados, cuenta con esquema de vacunación completo según cartilla nacional de vacunación, no cuenta con vacuna de influenza. Inicia padecimiento 5 días previos a su ingreso con cuadro de varicela, presentando lesiones vesiculares en piel de tronco sin síntomas acompañantes, tratado por médico particular con Aciclovir 50mg/kg/día y loratadina. Un día previo al ingreso presenta disminución de la agudeza visual (AV) de ojo izquierdo y desviación de la mirada del mismo ojo (estrabismo divergente) por lo que acude al servicio de urgencias.

A su ingreso buen estado general, hidratado, afebril, ojos con pupilas anisocóricas, la derecha normorefléctica, la izquierda midriática arrefléctica, cardiopulmonar sin alteraciones, en tórax se observan lesiones en fase de costra múltiples, abdomen blando depresible, sin dolor, sin visceromegalias, extremidades íntegras, simétricas, sin lesiones.

Valorado por oftalmología quién reporta ojo derecho (OD) AV 20/20, fondo de ojo (FO) normal, ojo izquierdo (OI) percibe, proyecta luz y discrimina colores, pupila en midriasis arrefléctica, FO con retina pálida, resto normal. Se refiere con datos compatibles de necrosis retiniana aguda de ojo izquierdo por virus de varicela zoster, se valora por infectología y se inicia manejo con Aciclovir 1500mg/m²/día y prednisona 1mg/kg/día.

Como parte del abordaje se realizó ELISA para VIH con resultado negativo además de angiografía con fluoresceína y tomografía de coherencia óptica macular concluyendo OD (ojo derecho) de características normales y OI (ojo izquierdo) datos compatibles con atrofia óptica y macular probablemente secundaria a neuritis óptica viral, el paciente curso con buena evolución, al 5° día fue revalorado por oftalmología

refiriendo AV OD 20/25, OI no percibe luz, segmento anterior OD normal, OI midriasis media hiporeactiva.

Dado de alta a los 10 días, el tratamiento se continuó hasta completar 4 semanas de aciclovir y la prednisona se redujo gradualmente. En seguimiento posterior a los 22 días reporta FO OD sin alteraciones, FO OI papila amarillo-naranja, no elevada, con macula con color marrón y a los 32 días reporta reflejo rojo presente bilateral FO OD normal y FO OI papila amarilla pálida, macula con color naranja, retina aplicada.

DISCUSIÓN

En 1971 Urayama y colaboradores describieron por primera vez la necrosis retiniana aguda, que originalmente se denominó uveítis de Kirisawa. La observaron en seis pacientes con panuveítis, arteritis retiniana progresiva hacia necrosis retiniana periférica y desprendimiento de la retina. Se han descrito pocos casos de la forma bilateral y rápidamente progresiva en pacientes con VIH y con otros casos de inmunosupresión. (5)

El término necrosis retiniana aguda fue introducido por Young y Birden en 1978. Esta condición devastadora, por lo general ocurre en individuos inmunocompetentes, aunque también se ha informado de la aparición en el huésped inmunodeprimido. (6)

La Necrosis retiniana aguda (NRA) es una infección viral grave de la retina que puede conducir a pérdida significativa de la visión. El Virus de varicela-zoster (VZV) y el virus herpes simple se cree que causan NRA. Estudios recientes sugieren que VZV está implicada en la mayoría de los casos. (7) Otros organismos, tales como virus Epstein-Barr (EBV) y citomegalovirus (CMV), también han sido implicados. (6)

En este caso se sospechó del diagnóstico de NRA por el antecedente de infección por varicela zoster y sin encontrar más hallazgos a la exploración física que lesiones en fase de costra por varicela, sin embargo llama la atención la evolución rápida de las lesiones a fase de costra, que pudo haberse asociado al tratamiento con Aciclovir vía oral desde el inicio de la enfermedad, debido a que los medicamentos antivirales orales aceleran la curación de la erupción, por lo que apoyándonos en la exploración oftalmológica se inició tratamiento con aciclovir, a razón de 1,500 mg/m², por vía intravenosa y prednisona a dosis de 1 mg/kg vía oral.

En la patogenia de la NRA, el daño es consecuencia directa de la replicación viral en la retina y su efecto citopático. Cohen ha distinguido dos entidades: una primera, acompañada de importante infiltrado inflamatorio, propia del paciente

inmunocompetente o cuyo inmunocompromiso es menor, a la cual denominan necrosis retinal aguda propiamente tal, y una segunda, en que la invasión viral, multiplicación y daño retiniano no se acompaña de esa reacción inflamatoria, a la que denominan *progressive outer retinal necrosis* y que fuera descrita como consecuencia de la reactivación del virus varicela zoster en adultos con SIDA e importante baja de CD4, y cuya respuesta a la terapia antiviral es muy pobre, requiriendo la adición de foscarnet al aciclovir. (8)

Los criterios diagnósticos de NRA presentadas por la Sociedad Americana de Uveítis en 1994 comprende: 1. Uno o más focos de necrosis retiniana periférica (retinitis necrotizante), con aspecto homogéneo y blanquecino o blanco-amarillento, que se localizan en la periferia retiniana, por fuera de las arcadas vasculares, 2. La propagación circunferencial, 3. Retinopatía arteriolar oclusiva, 4. Una reacción inflamatoria en cámara vítrea o en cámara anterior prominente, y 5. Rápida progresión de la enfermedad en ausencia de terapia. El resultado visual es generalmente pobre si se diagnostica tarde debido a su propensión a causar complicaciones como el desprendimiento de retina. (6) El desprendimiento total de retina es alrededor de los 60 días y en 33% de los casos hay afectación del ojo contralateral.

El diagnóstico del síndrome de necrosis retiniana aguda se basa exclusivamente en la apariencia clínica y en el curso evolutivo, en este caso contamos con el antecedente de infección por virus de varicela zoster y 5 días posteriores con aparición súbita de disminución de la agudeza visual además de estrabismo compatible con este cuadro. Para establecerlo no es necesario aislar o identificar el virus (biopsia, cultivo, PCR, prueba de Witmer, etc.), pero si son útiles los estudios de laboratorio básicos (biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático) y el perfil serológico viral (VHS 1 y 2, virus de varicela zoster, citomegalovirus, VIH), en este paciente el diagnóstico de varicela se hizo por la clínica que presento y por la complicación que presento se descartó enfermedad por VIH con prueba de ELISA negativa. Con la técnica de PCR, en casos de necrosis

retiniana aguda que clínicamente parecían deberse a herpes zoster, puede confirmarse el virus herpes simple como agente causal.

Los estudios de gabinete, como: angiografía con fluoresceína, ultrasonido ocular, tomografía computada y resonancia magnética, pueden descartar otras lesiones en la vía del nervio óptico.

Se han descrito cuatro estadios:

1. Retinitis necrotizante

- 1a. Discretas áreas de retinitis periférica
- 1b. Áreas confluentes de retinitis periférica, papilitis y edema macular

2. Opacificación u organización

3. Regresión de la necrosis retiniana, pigmentación de la lesión con condensación de la base vítrea

4. Desprendimiento de la retina

- Aguda (retinopatía proliferativa)
- Crónica ⁽⁵⁾

El tratamiento de la NRA está dirigido principalmente para evitar mayores daños. La mayoría de las publicaciones sugieren tratamiento con terapia antiviral, ya sea sistémica o intravítrea. ⁽⁹⁾

El aciclovir intravenoso es el tratamiento médico actual de elección para el síndrome de NRA activa. El tratamiento inicial con un curso de 10 días de altas dosis de aciclovir por vía intravenosa es seguido por aciclovir oral. A largo plazo, el tratamiento de mantenimiento oral puede ser necesario en pacientes inmunodeprimidos que desarrollan lesiones recurrentes. El ganciclovir y foscarnet son

agentes intravenosos alternativos. Las inyecciones intravítreas de ganciclovir o foscarnet pueden ser considerados para el tratamiento de individuos limitados por toxicidad de medicamentos sistémicos. (10)

Otra alternativa es el valacyclovir por vía oral, hay un estudio retrospectivo publicado en 2012 de 9 pacientes en los que se utilizó este medicamento y demostró ser eficaz en el tratamiento de la retinitis en todos los pacientes y las medianas de tiempo hasta la respuesta inicial y la resolución completa de la retinitis eran 7 días y 21 días, respectivamente, que es similar a los resultados de otras series en las que se ha utilizado aciclovir intravenoso o se han usado otros agentes antivirales orales. Del mismo modo, el 60% de los pacientes alcanzaron una agudeza visual final de 20/40 o mejor, sin embargo este estudio tiene sus limitaciones por el pequeño tamaño de la muestra por lo que hacen falta más estudios. (11)

La anticoagulación para tratar el componente vascular obstructivo del síndrome de NRA ha sido recomendada por algunos investigadores. Los corticoesteroides sistémicos ayudan para controlar y limitar el daño causado por la inflamación severa asociada con el síndrome de NRA. (10) Muchos médicos creen que el uso de corticosteroides, especialmente en dosis alta, podrían ser perjudiciales, y de hecho puede causar infección temprana del ojo sano. (9)

El láser de argón a veces se utiliza como profilaxis para prevenir desprendimiento de retina, se recomienda el tratamiento profiláctico preferentemente dentro de las primeras 2 semanas para reducir su incidencia. La vitrectomía con taponamiento de aceite de silicones obligatorio para lograr la reinserción de la retina en el desprendimiento de retina regmatógeno y en la tracción retinal con múltiples desgarros retinianos después del síndrome de NRA de tipo fulminante. (10)

Lau et al recomienda láser profilácticos y vitrectomía temprana para reducir las posibilidades de desarrollar complicaciones como el desprendimiento de

retina. También mostraron mejoría de la visión después de la cirugía, aunque el pronóstico visual permanece incierto. Hillenkamp et al indica resultados funcionales pobres, incluso en los casos en que se realizó vitrectomía temprana. (6)

La mayor parte de los reportes indica que alrededor del 33% de los pacientes queda con agudeza visual de 20/200 o peor, lo que agrava, si existe, desprendimiento de la retina y dado el mal pronóstico asociado, el tratamiento profiláctico sigue siendo un problema importante. (5) Se han reportado casos con desprendimiento limitado que puede revertirse.

CONCLUSIONES

La varicela es una enfermedad cosmopolita de evolución generalmente benigna y por lo común sin complicaciones; en los individuos inmunodeprimidos puede tener repercusiones graves al grado de poder causar la muerte, es por ello que la importancia de este caso radica en la rara asociación de la NRA como complicación de la infección por varicela zoster en un paciente inmunocompetente, sospechada en este caso por la presentación aguda de estrabismo y disminución de agudeza visual unilateral, quien fue tratado con Aciclovir intravenoso y esteroide. La visión del ojo contralateral permaneció indemne.

La combinación de la terapia antiviral oral o intravítrea puede mejorar los resultados visuales y funcionales en pacientes con NRA. Los médicos deben considerar la pronta administración de la combinación de terapia antiviral sistémica y/o intravítrea como tratamiento de primera línea para pacientes con características clínicas de NRA. ⁽¹²⁾

El uso de esteroides es aun controvertido. Con tratamiento pueden lograrse agudezas visuales, incluso hasta de 20/50 o mejores. El momento de la intervención quirúrgica es crucial para un buen resultado visual con vitrectomía profiláctica y temprana en la NRA. ⁽¹⁰⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. González-Saldaña N, Torales-Torales AN, Demóstenes-Gómez B. Infectología clínica pediátrica. Octava edición. México: *Mc Graw Hill*, 2011: 395-420.
2. Nagel MA, Gildea D. Complications of varicella zoster virus reactivation. *Curr Treat Options Neurol*. 2013 Aug; 15(4):439-53. doi: 10.1007/s11940-013-0246-5.
3. Anne A. Gershon and Michael D. Gershon. Pathogenesis and Current Approaches to Control of Varicella-Zoster Virus Infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2013, 26(4):728.
4. Gildea D, Mahalingam R, Nagel MA, Pugazhenti S, Cohrs RJ. The neurobiology of varicella zoster virus infection. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011 Aug;37 (5):441-63
5. Flores Canalizo H y col, Retinitis bilateral debida al virus de varicela zoster. Comunicación de un caso. *Medicina Interna de México Volumen 22, Núm. 4, julio-agosto, 2006.*
6. Rupak Roy, Bikramjit P. Pal, Gaurav Mathur, Chetan Rao, Debmalya Das, and Jyotirmay Biswas, Acute Retinal Necrosis: Clinical Features, Management and Outcomes – a 10 Year Consecutive Case Series. *Ocular Immunology & Inflammation*, 2014; 22(3): 170–174.
7. Leon d. Charkoudian, Gregg M. Kaiser, Robert I. Steinmetz, Acute Retinal Necrosis after herpes zoster vaccination. *Arch Ophthalmol* vol 129 (no. 11), nov 2011.
8. Juan P. Torres T., Emma Concha V., Juan P. López G. y José Cofré G. Necrosis retinal aguda en un paciente pediátrico con leucemia aguda. *RevChilInfect* 2007; 24 (4): 323-326.

9. Pikkal and Pikkal: Acute Retinal Necrosis in Childhood. *Case Rep Ophthalmol* 2014; 5:138–143.
10. Ricardo E. Marrocos de Aragão, Ieda M.A. Barreira, Barbara L.A. Arrais, Leidiane A. Pereira, Carine S. Ramos. Good visual outcome in an immunocompromised patient with bilateral acute retinal necrosis syndrome: A case report. *Saudi Journal of Ophthalmology* (2014) 28, 243—246.
11. Taylor SR, Hamilton R, Hooper CY, Joshi L, Morarji J, Gupta N, Lightman SL. Valacyclovir in the treatment of acute retinal necrosis. *BMC Ophthalmol*. 2012 Sep 5; 12:48. doi: 10.1186/1471-2415-12-48.
12. Flaxel CJ, Yeh S, Lauer AK. Combination systemic and intravitreal antiviral therapy in the management of acute retinal necrosis syndrome (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2013 Sep; 11:133-44.

