

I. Jordán García, G. González Luis,
E. May Llanas, J. Caritg Bosch,
J.F. Cambra Lasaosa, A. Vicente Vila*

An Esp Pediatr 1999;51:197-199.

Introducción

La infección materna por virus de la varicela-zóster (VVZ) durante la gestación es poco frecuente, apareciendo en un 0,7 por mil de las embarazadas⁽¹⁾. Un 20% de los neonatos desarrollan la enfermedad cuando la varicela aparece en la segunda o tercera semanas antes del parto⁽²⁾. La afectación fetal o del recién nacido tiene gran interés por la importante morbimortalidad que puede comportar, ya que en los casos de infección sistémica grave la mortalidad puede alcanzar un 30%. Lo interesante de este caso fue la gravedad de la sintomatología del neonato y aún más el curso subclínico de la infección materna que dificultaron el diagnóstico

Caso clínico

Caso clínico: recién nacido de 12 días de vida, que acudió a nuestro hospital por erupción cutánea de dos días de evolución y febrícula. Referían inicio de las lesiones facial, con diseminación progresiva en tronco y extremidades, hasta la generalización en 24 horas.

La hermana presentaba un herpes simple labial de 3 días de evolución. La madre no refirió ningún tipo de erupción cutánea, ni durante la gestación ni en el postparto, ni contacto con personas infectadas por varicela. Antecedentes perinatales sin interés.

A la exploración se evidenció febrícula e irritabilidad intensa, pero con estado general conservado. La erupción cutánea era generalizada, con afectación de cuero cabelludo, pero no de palmas ni plantas, y con lesiones papulosas eritematosas y vesículas, algunas con umbilicación central, que confluían en facies y tronco. Existían algunas lesiones aftosas pequeñas en mucosa bucal. Destacaba también un exudado seroso umbilical e hiperemia conjuntival bilateral con secreción purulenta. El resto de la exploración era anodina.

Exploraciones complementarias iniciales: hemograma: Leucocitos $7.300/\text{mm}^3$ (neutrófilos 37%, bandas 20%, linfocitos 39%, monocitos 3%, eosinófilos 0%, basófilos 0%). Hematíes:

Varicela neonatal congénita con afectación sistémica

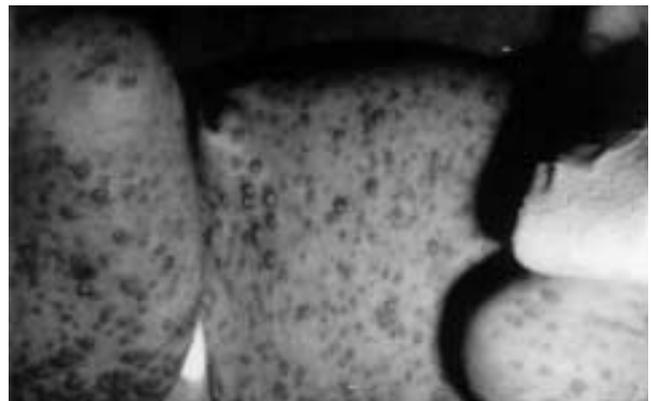


Figura 1. Lesiones de varicela en su fase inicial en forma de máculas, pápulas y vesículas, algunas umbilicadas, muy numerosas e incluso confluentes, con zona eritematosa subyacente.



Figura 2. Lesiones de varicela en fase de resolución, con aparición de lesiones costrosas.

$3,47 \times 10^6/\text{mm}^3$, hemoglobina: 11,9 g/dL, hematocrito: 35%. Plaquetas $204.000/\text{mm}^3$. Proteína C reactiva (PCR): $< 4,7\text{mg/L}$. Sedimento de orina: negativo.

Evolución: ante la posibilidad de una estafilococia cutánea se inició tratamiento endovenoso (e.v.) con cloxacilina (100 mg/kg/día) y gentamicina (5 mg/kg/día) y colirio de aureomicina tópico en ambos ojos. Otras hipótesis diagnósticas clínicas fueron de varicela congénita “versus” infección por virus del herpes simple. Se realizó test de Tzanck (extensión citológica del suelo de una vesícula) que fue compatible con varicela y se

Unitat Integrada de Pediatria H. Clínic- H. Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona. *Servicio de Dermatología. Servicio de Pediatria.
Unitat Integrada H. Clínic-H. Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona.
Correspondencia: Iolanda Jordán García. Secretaria de Pediatria. H. Sant Joan de Déu. Paseo Sant Joan de Déu, nº2. 08950, Esplugues de Llobregat, Barcelona.
Recibido: Diciembre 1998
Aceptado: Abril 1999

Tabla I Diagnóstico diferencial de las lesiones vesículo-pustulosas en el neonato

Diagnóstico diferencial
Herpes simple neonatal
Mastocitosis
Infecciones estafilocócicas
Acropustulosis
Eritema tóxico
Incontinencia pigmenti
Miliaria
Escabiosis
Acné neonatal
Candidiasis congénita y neonatal
Foliculitis eosinofílica
Sífilis

añadió al tratamiento aciclovir e.v. (30 mg/kg/día). La PCR (polimerase chain reaction) para virus del herpes simple I y II fue negativa. La microscopía electrónica del contenido de una vesícula evidenció VVZ. A las 48 horas del ingreso presentó distrés respiratorio importante, con taquicardia y crisis convulsiva autolimitada. La RX de tórax evidenció una bronconeumonía y en la analítica apareció anemia con leucopenia y desviación a la izquierda e hipertransaminasemia. La punción lumbar, el electroencefalograma y la ecografía transfontanelar fueron normales. Ante la sobreinfección respiratoria presumiblemente bacteriana, se cambió la antibioterapia a ceftacídima y vancomicina y se pautó fenobarbital por las convulsiones. Mejoró progresivamente desde el punto de vista clínico, radiológico y analítico y se procedió al alta a los 30 días del ingreso, tras completar 7 días de tratamiento con aciclovir. La Ig G e Ig M para el VVZ, positivas en el niño y en la madre, confirmaron el diagnóstico de varicela congénita. El resultado del frotis conjuntival fue positivo para *Klebsiella* y *E. coli*, igual que el frotis umbilical. Los hemocultivos y el cultivo de LCR fueron negativos. Las serologías frente el virus del herpes simple y citomegalovirus resultaron IgG positivas, pero IgM negativas. La serología luética resultó también normal. Las poblaciones linfocitarias y las inmunoglobulinas A, M G y E fueron normales.

Discusión

El virus de la varicela zóster tiene una distribución mundial. La mayoría de los casos aparecen en los meses de invierno y primavera, sin embargo, existen casos esporádicos a lo largo de todo el año. Puede ocasionar focos epidémicos, en ambientes como el hospitalario y el familiar, dada su elevada contagiosidad.

La puerta de entrada materna es la vía respiratoria, donde el virus se replica hasta iniciar una viremia con posterior aparición de las lesiones cutáneas. El virus se aísla de estas lesiones durante la fase de vesículas, desapareciendo en la de costras. También puede visualizarse en las vísceras en caso de afectación sistémica. La fase de viremia es muy fugaz y la principal responsable de la respuesta inmunológica. El riesgo de contagio

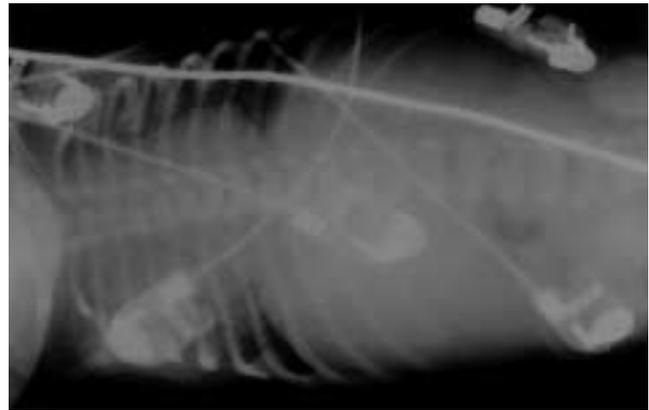


Figura 3. Radiografía de tórax: bronconeumonía bilateral.

es mayor durante los pródomos de la enfermedad, pese a que en estas fases no se aísla al virus de las secreciones respiratorias⁽²⁾, y se mantiene hasta cinco días después de la erupción. El neonato se infecta bien vía transplacentaria, bien por aspiración de secreciones del canal del parto, o bien por vía respiratoria postnatalmente. Un adulto con infección activa por VHZ puede ser también foco de contagio para el neonato.

La respuesta inmune produce anticuerpos entre los 21 y los 28 días después del inicio del rash y es de larga duración. Si la madre adquiere la varicela antes del embarazo, confiere inmunidad pasiva al neonato mediante los anticuerpos transmitidos por la placenta. Si se contagia durante la gestación, la afectación del neonato varía con el momento de la infección: cuando la madre presenta clínica de varicela los últimos 4 días anteparto, o cuando ésta aparece en el neonato entre los 5 y los 10 días de vida, y dado que todavía no se han producido los anticuerpos maternos frente al virus, o que no han llegado aún al feto, la infección es mucho más grave. La respuesta inmunitaria del neonato no es suficiente para retardar el crecimiento y la diseminación del VVZ.

El espectro de la clínica en el neonato de madre infectada por varicela es muy variable: no infección, síndrome de varicela fetal y varicela congénita neonatal.

Por lo que respecta a la varicela fetal, en diferentes estudios prospectivos no se ha observado un incremento de la incidencia de malformaciones en los neonatos de madre con varicela. Sin embargo, se han descrito casos de embriofetopatía, con una frecuencia de hasta el 2,3% de los casos⁽²⁾, cuando la infección se produce en el primer semestre de la gestación (sobre todo antes de las 20 semanas). Las cicatrices y escaras cutáneas son el estigma más frecuente. Otros datos comunes son la hipoplasia de extremidades, bajo peso para la edad gestacional y prematuridad, convulsiones, defectos oculares (microftalmía, cataratas lenticulares, coriorretinitis, atrofia óptica, anisocoria, nistagmus), atrofia cortical, retraso mental e incluso la muerte neonatal. Esto sería resultado de la replicación del virus de la varicela y consiguiente destrucción celular, en el tejido ectodérmico fetal: piel, nervio periférico, médula espinal cervical y lumbosacra, cerebro y ojos. El diagnóstico de este síndrome es eminentemente

clínico: historia de varicela materna y reconocimiento de los defectos característicos en el neonato. Las serologías no son útiles en la fase inicial ya que la Ig M no suele persistir postnatalmente⁽⁴⁾. Sin embargo, un aumento mantenido de los anticuerpos específicos anti-VVZ o un aumento en los títulos corroboran el diagnóstico de forma más tardía. El virus no se ha aislado en estos neonatos.

Hablamos de varicela perinatal cuando la infección materna ocurre en las dos últimas semanas de gestación o en los primeros días postparto. Distinguimos entre varicela neonatal precoz cuando las madres se infectan cinco o más días antes del alumbramiento o cuando el neonato manifiesta clínica de varicela los cuatro primeros días de vida, la infección será moderada^(7,8). La clínica semeja a la varicela en la edad infantil y no suelen existir complicaciones. Sin embargo, hablamos de varicela neonatal tardía si la infección materna es en los cuatro días previos al parto o si la clínica neonatal aparece con cinco días de vida o más, en estos casos la infección suele ser sistémica y fulminante. A las lesiones típicas máculo-pápulo-vesículo-pustulosas se puede añadir un componente hemorrágico e incluso necrótico, y añadirse distrés respiratorio por diseminación pulmonar, como foco de diseminación más común. La hepatitis y la meningoencefalitis se presentan también con frecuencia.

El principal diagnóstico diferencial a considerar es la infección neonatal diseminada por virus del herpes simple (VHS)⁽⁹⁾. Como otras etiologías consideraremos: herpes simple neonatal, infecciones estafilocócicas, eritema tóxico, miliaria, acné neonatal, foliculitis eosinofílica, mastocitosis, acropustulosis, incontinencia pigmenti, escabiosis, candidiasis congénita y neonatal y la sífilis.

Para el diagnóstico, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es la técnica analítica más rápida y específica y permite también el diagnóstico prenatal a partir de líquido amniótico⁽¹⁰⁾. Las serologías confirman el diagnóstico más tardíamente (IgM positiva o incremento del título de anticuerpos). El test de Tzanck, a partir del raspado de una lesión cutánea teñido con Wright o Giemsa, evidencia grandes células multinucleadas. Estos dos métodos permitieron un diagnóstico rápido en nuestro caso. La microscopía electrónica del líquido vesicular orienta hacia la cantidad de virus y es también una técnica rápida. El virus puede cultivarse a partir de tejido cutáneo o visceral.

El tratamiento de elección para el neonato afecto de varicela es el aciclovir a dosis de 15-30 mg/kg/día vía endovenosa, dado que sólo una sexta parte del fármaco se absorbe por vía oral⁽¹¹⁾, con una duración total de 7-10 días^(10,12). Se debe estudiar siempre la función renal y hepática, antes y durante el tratamiento, con la finalidad de diagnosticar precozmente cualquier tipo de toxicidad farmacológica. En nuestro caso, la alteración hepática fue previa a la administración del aciclovir y se atribuyó al proceso de sobreinfección.

Para prevenir la infección neonatal se debe pautar inmunoglobulina frente al VVZ en una única dosis intramuscular de 0,5 ml/kg, a todo recién nacido de madre con varicela en los últimos 4 días de gestación y a todo neonato con exposición signifi-

cativa con una persona infectada si no existen antecedentes maternos de varicela, en caso de existir algún neonato afecto de varicela en la unidad. Se define como contacto el permanecer en la misma habitación durante un mínimo de 15 minutos y a la proximidad cara a cara. En caso de prematuridad de menos de 28 semanas siempre se administrará profilaxis, independientemente de antecedente materno o no de varicela⁽¹³⁾. Como alternativa puede utilizarse inmunoglobulina no específica a dosis de 0,1-0,3 mg/kg. Estas globulinas se administrarán dentro de las primeras 48 horas de vida. No aseguran una protección del 100%, pero en los casos fallidos la enfermedad es más leve⁽¹⁴⁾. La profilaxis mediante aciclovir se utiliza en los casos en que la infección materna se produce antes de los cuatro días preparto, en los que consultan tarde y está también indicada en los contagios potencialmente graves como tratamiento adyuvante a la inmunoglobulina. Una medida básica a recordar es el aislamiento estricto.

Nuestro paciente evolucionó favorablemente, pese a la gravedad clínica y al no haber recibido profilaxis, ni tratamiento antiviral precoz, por el curso subclínico de la varicela en la madre, sin embargo, abogamos por una actitud profiláctica y terapéutica enérgica según las pautas expuestas.

Bibliografía

- 1 Brunell P A. Varicella in pregnancy, the fetus and the newborn: problems in management. *J Infect Dis* 1992; **166**(suppl 1):42-47.
- 2 Brunell PA. Transmission of chickenpox in a school setting prior to the observed exanthem. *Am J Dis Child* 1989; **143**:1451-1452.
- 3 Salzman M, Sood S. Congenital anomalies resulting from maternal varicella at 25 1/2 weeks of gestation. *Pediatr Infect Dis J* 1992; **11**(letter):504-505.
- 4 Wheathley R, Morton RE, Nicholson J. Chickenpox in mid-trimester pregnancy: always innocent?. *Dev Med Child Neurol* 1996; **38**:462-466.
- 5 Dofour PP, de Bievre P, Vinatier D, Tordjeman N, Da Lage B, Vanhove J, Monnier JC. Varicella and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; **66**:119-123.
- 6 Henderson JL, Winer CP. Congenital infection. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995; **7**:130-134.
- 7 Rubio F, García JA, Iglesias E, Moreda F, Giráldez M, Malo JM, Torronteras R, Gómez JM. Profilaxis en la varicela neonatal congénita grave. A propósito de dos observaciones. *An Esp Pediatr* 1989; **31**:580-582.
- 8 Jiménez R, Figueras J, Botet F, Cruz M. Varicela fetal. *An Esp Pediatr* 1982; **17**:479-481.
- 9 Wagner A. Distinguishing vesicular and pustular disorders in the neonate. *Curr Opin Pediatr* 1997; **9**:396-405.
- 10 Whitley R, Morton RE, Nicholson J. Therapeutic approaches to Varicella-Zoster virus infections. *J Infect Dis* 1992; **166**(suppl 1):51-57.
- 11 Englund JS, Fletcher CV, Balfour HH. Acyclovir therapy in neonates. *J Pediatr* 1991; **119**:129-135.
- 12 Balfour HH, Dunkle LM, Feder HM. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children. *J Pediatr* 1990; **116**:633-639.
- 13 Friedman C, Temple D, Robbins D, Rawson J, Wilson J, Feldman S. Outbreak and control of varicella in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1994; **13**:152-153.
- 14 Wurzel CL, Rubin LG, Krilov LR. Varicella zoster immunoglobulin