

E. Bernal Vañó, P. García Sánchez,
F. Hawkins Carranza, E. Jaso Cortés,
J. Quero Jiménez

An Esp Pediatr 1996;45:217-220.

Introducción

La teratogenicidad de ciertos virus humanos ha sido bien descrita para el virus de la rubéola o el citomegalovirus, pero también el virus varicela-zoster (VVZ) se ha implicado como agente teratogénico⁽¹⁾.

La infección primaria por varicela durante la gestación es un hecho muy infrecuente. La mayoría de la población padece esta infección durante la infancia, estimándose que tan sólo el 10-15% de los adultos mayores de 15 años son susceptibles al virus⁽²⁾. A diferencia de los niños, los adultos no inmunes, incluidas las gestantes, tienen mayor riesgo de complicaciones, así como una mayor morbilidad cuando contraen esta infección. Las formas clínicas de varicela descritas en las embarazadas varían desde formas leves con exantema típico a formas graves con importante afectación sistémica y neumonitis viral⁽³⁾. Se estima que la infección por VVZ complica al 0,5 a 0,7 de cada 1.000 gestaciones⁽⁴⁾, siendo más frecuentes las infecciones próximas al término de la gestación⁽⁵⁾.

La mayoría de los casos descritos de síndrome de varicela fetal se relaciona con infecciones entre las 8 a 20 semanas de gestación⁽⁶⁾. El riesgo de afectación fetal es muy bajo, y su incidencia varía según los diferentes autores, estimándose entre un 9%⁽⁷⁾ y un 1%⁽⁸⁾. En algunas series la incidencia de este síndrome es del 0%^(2,9).

Observación clínica

Se trataba de un recién nacido varón de 38 semanas de edad gestacional, primer hijo de una madre de 26 años, que había padecido varicela con manifestación cutánea típica y sin complicaciones en el tercer mes de embarazo. El parto fue eutócico, con amniorraxis 30 minutos antes del expulsivo, líquido amniótico de características normales, dos circulares de cordón y una placenta pequeña, de 330 gramos (peso normal: 500-600 g) infartada en más del 50% de su superficie. El estado al nacer fue bueno, siendo el test de Apgar de 8 al minuto y 10 a los 5 minutos.

Al nacimiento se observó que presentaba aspecto distrófico y bajo peso para su edad gestacional, con un peso de 2.260

Síndrome de varicela fetal: A propósito de un caso



Figura 1. Muestra la hipoplasia de la extremidad superior izquierda, la cicatriz pigmentada en zig-zag de la misma y la parálisis de esta extremidad.

gramos ($< P_{10}$), talla de 47 cm (P_{10-25}) y perímetro cefálico de 32 cm (P_{10-25}). Destacaba una marcada hipoplasia del miembro superior izquierdo, con parálisis braquial superior a ese nivel, así como una cicatriz pigmentada en la flexura del codo izquierdo (Fig. 1) y un síndrome de Horner izquierdo con examen de fondo de ojo normal. El resto de la exploración completa por aparatos fue normal.

Desde los primeros días de vida tuvo regurgitaciones frecuentes y graves problemas para su alimentación, demostrándose por tránsito digestivo superior una importante disfunción esofágica, con regurgitación de material baritado y paso del contraste a vía aérea relleno de laringe, tráquea y bronquio principal derecho. Presentó múltiples episodios de bronconeumonías aspirativas, con cultivos repetidos de *Pseudomonas* en aspirados bronquiales que precisaron tratamiento antibiótico de amplio espectro y puntualmente apoyo respiratorio con presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) nasal.

A la edad de 54 días sufrió un empeoramiento brusco, en relación con un episodio de aspiración y shock séptico secundario. Se estableció tratamiento antibiótico, soporte inotrópico y se inició ventilación mecánica convencional. Se apreciaron signos clínicos de ductus arterioso persistente, confirmados por ecocardiografía, y recibió tratamiento con un ciclo de indometacina (dos dosis). Coincidiendo con episodios de hipoxemia pre-

Servicio de Neonatología. Hospital Infantil «La Paz». Madrid.

Correspondencia: Ester Bernal Vañó.

C/ Horcajo, 28. 19180 Manchamalo (Guadalajara).

Recibido: Julio 1995

Aceptado: Abril 1995

Tabla I Malformaciones y disfunciones descritas en el síndrome de varicela fetal

Bajo peso nacimiento	Atrofia óptica
Parálisis motora/sensorial	Escoliosis
Fracaso crecimiento	Disfagia
Coriorretinitis	Hipoplasia de escápula
Daño cerebral	Hipoplasia de clavícula
Dedos rudimentarios	Disfunción esofágica
Pie zambo	Distermorregulación
Microftalmia	Hipoplasia costal
Hipoplasia extremidades inferiores	Hipoplasia del ala nasal
Hipoplasia extremidades superiores	Parálisis facial
Muerte precoz	Parálisis diafragmática
Infecciones de repetición	Disfunción laríngea
Microcefalia	Obstrucción intestinal
Nistagmus	Estenosis duodenal
Disfunción esfínter anal/vesical	Inmadurez del colon izquierdo
Zoster infantil	Fusión vesicoureteral
Convulsiones	Atresia de colon sigmoideo
Síndrome de Horner	Quiste pilonidal
Cataratas	

Tomada de Higa y cols.⁽¹⁴⁾

sentó crisis convulsivas con movimientos de chupeteo y fenómenos autonómicos estereotipados, que precisaron tratamiento con fenobarbital. No se observaron alteraciones a nivel del SNC, siendo el LCR, ecografía cerebral, TAC cerebral y EEG normales. Necesitó ventilación de alta frecuencia ante la mala evolución clínica y radiológica hacia un enfisema pulmonar intersticial grave y posteriormente pulmón de shock. Recibió tratamiento con dos dosis de surfactante.

Los resultados de bacteriología confirmaron una sepsis por *Staphylococcus epidermidis*, así como la colonización pulmonar por *Pseudomonas cepacea* y *Xantomona maltophilia* en repetidos cultivos de aspirado bronquial, sensibles a la antibioterapia en curso.

A los 56 días presentó un exantema con lesiones eritematosas y vesiculosas en región cervical, con algún elemento vesiculoso aislado en miembros inferiores, compatibles con herpes zoster, identificándose en el cultivo del líquido vesicular el virus varicela zoster. Recibió tratamiento con aciclovir vía intravenosa durante una semana. En el estudio inmunológico se vio unas inmunoglobulinas séricas normales para la edad del paciente, subpoblaciones de linfocitos en sangre periférica normales con discreta disminución del cociente CD4/CD8, cultivo de linfocitos con mitógeno con respuesta proliferativa normal; se realizó un estudio de la citoquímica del granulocito que descartaba una enfermedad granulomatosa crónica y defectos de adhesión leucocitaria, siendo la morfología del neutrófilo normal. El estudio serológico demostró anticuerpos de la clase IgG positivos por el método ELISA para el virus herpes simple

(VHS) y VVZ, siendo los anticuerpos IgM negativos para ambos virus.

En el contexto de este empeoramiento comenzó con una hepatoesplenomegalia, anemia y trombopenia progresivas, que precisaron múltiples transfusiones de concentrado de hemáties y de plaquetas. Previamente había recibido transfusión de concentrado de hemáties en tres ocasiones. Se aisló citomegalovirus (CMV) por la técnica rápida de Shell-Vial y posteriormente en cultivo, a nivel de aspirado bronquial y orina. El estudio serológico a los 58 días de vida mostraba la existencia de anticuerpos de la clase IgM e IgG positivos por la técnica ELISA para CMV, negativizándose posteriormente la IgM, persistiendo títulos altos de IgG. Recibió tratamiento con ganciclovir durante 3 semanas.

Tras una tórpida evolución se extubó a la edad de 82 días, manteniéndose en una situación basal de distrés respiratorio leve con discreta repercusión gasométrica. Dos semanas más tarde presentó un nuevo episodio séptico por *Klebsiella pneumoniae*, que previsa ventilación mecánica durante 5 días, así como nuevo ciclo antibiótico.

Finalmente, a los 118 días sufrió un nuevo agravamiento de su cuadro respiratorio con signos de shock séptico con hemocultivo positivo para *Staphylococcus epidermidis* y cultivo de *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa* y CMV en aspirados bronquiales. Radiológicamente se observaba una neumonía grave, con patrón mixto difuso. A pesar del tratamiento con antibióticos y antifúngicos, drogas inotrópicas, ventilación mecánica convencional y posteriormente de alta frecuencia, el niño falleció a la edad de 128 días a consecuencia de acidosis mixta grave rebelde a las medidas de tratamiento.

Los hallazgos más relevantes del estudio necróscico revelaron la existencia de una neumonitis difusa necrotizante evolucionada, con ampliación del intersticio y con presencia de fibrosis. A nivel del endotelio vascular se observaron imágenes sugestivas de infección viral, con núcleos grandes, irregulares, y con inclusiones, también presentes a nivel del citoplasma. No se pudo identificar la presencia de virus herpes tipo I, II y CMV, mediante las técnicas de inmunohistoquímica para estos virus. Destacaba también la presencia de material hialino a nivel de la pared alveolar. El estudio del SNC mostró lesiones de meningoencefalitis necrotizante focal a nivel de putamen, núcleo caudado y corteza de la cisura calcarina, y de forma generalizada signos de necrosis neuronal aguda y ligera gliosis difusa. La médula espinal y los ganglios raquídeos que se estudiaron no mostraron alteraciones histológicas significativas.

Discusión

Hoy sabemos que la infección en etapas precoces de la gestación por el virus VVZ puede tener un claro efecto teratogénico sobre el feto. Se han visto alteraciones cromosómicas⁽¹⁾ transitorias *in vivo* e *in vitro*, como son el aumento del número de roturas de cromátides y cromosomas, y en la actualidad no se ha descrito ningún caso de alteraciones cromosómicas en hijos de madres infectadas por este virus en el curso de su gestación y

que no presentan malformaciones congénitas. También se ha asociado con un aumento significativo de la incidencia de partos prematuros desde un 5,6% en un grupo control a un 14,3% entre las gestantes infectadas por el VVZ en las primeras 20 semanas de su embarazo⁽¹⁰⁾. Sin embargo, no se ha observado un aumento en la tasa de abortos^(1,10).

El efecto más descrito es una constelación de malformaciones congénitas que constituyen un verdadero síndrome. La Foret y Linch⁽¹¹⁾, en 1947, son los primeros en describir el caso de un niño que presentaba una hipoplasia de la extremidad inferior derecha y cicatrices cutáneas en extremidad inferior izquierda, con una atrofia cerebral cortical, aplasia cerebelar, atrofia óptica bilateral con coriorretinitis, insuficiencia de esfínter anal y vesical, tortícolis derecha y episodios repetidos de infecciones de vías respiratorias, después de que su madre padeciera varicela a las 8 semanas de la gestación. Más tarde Srabstein⁽¹²⁾, llama la atención sobre las principales malformaciones que definen este síndrome, y que son la combinación de la existencia de cicatrices cutáneas, deformidades con hipoplasia de las extremidades, anomalías oculares, retraso del crecimiento prenatal y muerte precoz.

En la literatura, generalmente se ha venido denominando a este conjunto de malformaciones «*embriopatía por varicela*», término acuñado por Brunell⁽¹³⁾ en 1983. Posteriormente Alkalay⁽⁶⁾ discute este término en base a que la mayoría de los fetos se infectan entre la 8 y 20 semana de gestación y por ello propone la denominación, a nuestro juicio más correcta, de «*síndrome de varicela fetal*».

Una de las más amplias series publicadas, destaca el mayor riesgo de afectación fetal cuando la infección se produce entre la 13 a 20 semana de gestación, que para estos autores es del 2%, frente al 0,4% entre las infecciones antes de la semana 13⁽⁸⁾. Aunque se estima que el herpes zoster complica 1,5 de cada 10.000 embarazos⁽¹⁴⁾, el riesgo de afectación fetal es mucho menor tras la primoinfección, probablemente debido a que la inmunidad de base de la madre confiere cierta protección al feto.

Higa y cols.⁽¹⁴⁾ recogen en la tabla I un amplio listado de anomalías asociadas con la infección precoz por varicela. De todas estas alteraciones el estigma más frecuente es la lesión cicatricial en la piel⁽¹⁵⁾, en aproximadamente el 70% de los casos, y es típicamente deprimida, pigmentada y con forma de zigzag, generalmente unilateral, y se suele corresponder con la distribución de un dermatoma. Las alteraciones oculares, también muy frecuentes (60% de los casos) incluyen microftalmía, cataratas lenticulares, coriorretinitis, atrofia óptica, anisocoria y nistagmus. La hipoplasia de miembros, que se observa en el 40% de los casos, frecuentemente se asocia con hipoplasia o ausencia de dedos, así como con un retraso en el desarrollo óseo. Entre las alteraciones del SNC destacan la atrofia cortical y/o retraso mental, siendo frecuentes las crisis convulsivas con EEG en ocasiones patológicos. Es un hecho destacable la parálisis bulbar que conduce a disfagia y episodios recurrentes de neumonías aspirativas, que constatamos en nuestro propio paciente. El síndrome de Horner, bien descrito en estos casos, se relaciona con

una afectación del SN simpático cervical. Se ha visto también en estos niños el desarrollo de lesiones de herpes zoster en edad temprana^(16,17), resultado de la infección por el virus VVZ durante la vida intrauterina, y la inmadurez del sistema inmunológico en esta etapa precoz de la vida⁽¹⁾. Nuestro paciente desarrolló infecciones de repetición que también han sido asociadas con este síndrome. Los estudios inmunológicos llevados a cabo sólo revelaron una disminución del cociente CD4/CD8 que se interpretó como compatible con los procesos infecciosos del paciente. Probablemente esto, junto con las neumonías aspirativas de repetición y maniobras invasivas a las que se vio sometido, determinaron su fatal evolución.

Se han planteado varias hipótesis para explicar los mecanismos de malformación. Se ha relacionado la esporadicidad y la infrecuencia de este síndrome con posibles déficit inmunológicos fetales idiosincrásicos y con una inadecuada respuesta citotóxica frente al VVZ⁽¹⁸⁾; de hecho, en la vida postnatal de muchos de estos niños se observa una inhibición en la respuesta de proliferación linfocítica frente a este virus⁽⁷⁾. Así, se postula que tras la infección de la madre por este virus, se produce una varicela like en el feto⁽¹⁴⁾, sin una repercusión primaria, permaneciendo el virus en los ganglios sensitivos dorsales, incluso en el asta anterior de la médula espinal (parálisis segmentarias) y ganglios simpáticos ipsilaterales (S. Horner). Un fallo en la inmunidad celular del feto conduce a la reactivación del virus y a una destrucción de estas células⁽¹⁸⁾. Una radiculomielopatía secundaria a herpes zoster, en un período en el que se diferencian e inervan las extremidades, conduciría a una denervación de las mismas y a la hipoplasia tan característica. También la reactivación del virus puede ocasionar una encefalitis que es responsable del daño cerebral, las crisis convulsivas y la coriorretinitis. Este mecanismo patogénico propuesto para el VVZ puede ser similar al de la infección intrauterina por herpes simplex, para el que también se ha documentado su efecto neuropático directo⁽¹⁹⁾.

En la mayoría de los trabajos no se ha conseguido aislar el virus en diferentes muestras de los pacientes ni la detección de antígenos, que se explicaría por la replicación vírica en fase tan temprana de la gestación, que no persiste al nacimiento⁽²⁰⁾. Sin embargo, en un trabajo muy recientemente publicado⁽²¹⁾ se ha podido detectar ADN viral en tejidos fetales por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), confirmándose la infección del feto por este agente.

Las respuestas serológicas en estos pacientes pueden ser distintas; así, una IgM (+) o bien una IgG (+) con IgG (-) en la madre, o títulos de IgG (+) ≥ 4 en el hijo con respecto de su madre, o títulos de IgG (+) mantenidos más allá de los 12 meses de vida, sugieren una infección del feto por el virus. La mayoría de los niños infectados en el primer trimestre de la gestación son IgM (-), mientras que los infectados en el último trimestre frecuentemente son positivos.

A pesar de la infrecuente presentación de este síndrome, su gravedad obliga a un intento de reconocer precozmente aquellos fetos afectados. Por el momento no se recomienda de forma rutinaria la interrupción del embarazo. El control de ecografías se-

riadas puede detectar la hipoplasia de miembros, malformaciones cerebrales, CIR, etc., y los trabajos más recientes encuentran una buena correlación con los hallazgos clínicos postnatales⁽²²⁾.

Actualmente se recomienda la administración de gammaglobulina antivariela a las gestantes que se han expuesto al virus y que no han padecido la enfermedad o bien son seronegativas, en un intento de atenuar las formas graves de enfermedad en ellas^(1,7). La efectividad de la gammaglobulina en la prevención de las complicaciones fetales es desconocida.

Una última herramienta en la prevención de este síndrome, probablemente en un futuro próximo, es la utilización de la vacuna antivariela en aquellas mujeres en edad fértil que son susceptibles a la infección⁽¹⁾.

Bibliografía

- 1 Remington y Klein. Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 3rd. ed. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Co. 1990; págs. 395-432.
- 2 Balducci J, Rodis J, Rosengren S, Vintzileos AM, Spivey G, Vosseller C. Pregnancy outcome following first-trimester varicella infection. *Obstet Gynecol* 1992;**79**:5-6.
- 3 Smego RA, Asperilla MO. Use of acyclovir for varicella pneumonia during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;**78**:1112-1116.
- 4 Sever J, Whitw LR. Intrauterine viral infections. *Annu Rev Med* 1968;**19**:471-486.
- 5 Siegel M. Congenital malformations following chickenpox, measles, mumps, and hepatitis: Results of a cohort study. *JAMA* 1973;**226**:1521-1524.
- 6 Alkalay AL, Pomerance JF, Rimoin DL. Fetal varicella syndrome. *J Pediatr* 1987;**111**:320-323.
- 7 Paryani SG, Arvin AM. Intrauterine infection with varicella-zoster virus after maternal varicella. *N Engl J Med* 1986;**314**:1542-1546.
- 8 Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, Bolley I, Ridenhalg M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994;**343**:1548-1551.
- 9 Enders G. Varicella-zoster virus infection in pregnancy. *Prog Med Virol* 1984;**29**:166-196.
- 10 Pastuszak AL, Levy M, Schick B, Zuber C, Feldkamp M, Gladstone J, Barlevy F, Jackson E, Donnenfeld A, Meschino W, Koren G. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med* 1994;**330**:901-905.
- 11 La Foret EG, Lynch CL. Multiple congenital defects following maternal varicella. Report of a case. *N Engl J Med* 1947;**236**:534-537.
- 12 Srabstein JC, Morris N, Larke B, Desa DJ, Castelino BB, Sum E. Is there a congenital varicella syndrome?. *J Pediatr* 1974;**84**:239-243.
- 13 Brunell PA. Fetal and neonatal varicella-zoster infections. *Semin Perinatol* 1983;**7**:47-56.
- 14 Higa K, Dan K, Manabe H. Varicella-zoster virus infections during pregnancy: hypothesis concerning the mechanisms of congenital malformations. *Obstet Gynecol* 1987;**69**:214-222.
- 15 Jiménez R, Figueras J, Botet F, Cruz M. Variela fetal. *An Esp Pediatr* 1982;**17**:479-482.
- 16 Mascort Vaca G, De la Cruz Morgado D, Camino León R, Valdivia Bautista L, Amselen Moryusef E, Barcia Ruiz JM. Herpes zoster en lactante de 6 meses después de exposición intrauterina a varicela: A propósito de un caso. *An Esp Pediatr* 1994;**41**:351-352.
- 17 Rodríguez Cimadevilla JC, De la Morena Pardo ML, Prados Bueno R, De Inocencio Arcena J, Chamorro Romero ML, Maroto Alvaro E, García Fernández EJ. Herpes zoster infantil generalizado después del contagio intrauterino por varicela. *An Esp Pediatr* 1988;**29**:257-258.
- 18 Grose C. Congenital varicella-zoster virus infection and the failure to establish virus specific cell-mediated immunity. *Mol Biol Med* 1989;**6**:453-462.
- 19 Huto C, Arvin A, Jacobs R, Steele R, Stagno S, Lyrene R, Willett L, Powell D, Andersen R, Werthammer J, Ratcliff G, Nahmias A, Christy C, Whitley R. Intrauterine herpes simplex virus infections. *J Pediatr* 1987;**110**:97-101.
- 20 Magliocco AM, Demetrick DJ, Sarnat HB, Hwang W. Varicella embryopathy. *Arch Pathol Lab Med* 1992;**116**:181-186.
- 21 Puchhammer-Stock LE, Kunz C, Wagner G, Enders G. Detection of varicella zoster virus (VZV) DNA in fetal tissue by polymerase chain reaction. *J Perinat Med* 1994;**22**:65-69.
- 22 Pretorius DH, Hayward I, Jones KL, Stamm E. Sonographic evaluation of pregnancies with maternal varicella infection. *J Ultrasound Med* 1992;**11**:459-463.