

Meningoencefalitis por virus Varicella-Zóster posterior a infección por SARS-CoV2: Reporte de dos casos

Meningoencephalitis caused by Varicella-Zoster virus after SARS-CoV2 infection: Two cases report

Alan Waich-Cohen (1), Laura Vargas (2), Sandra Jurado López (3), José Luis Bustos (4), Leidy Martínez (5), Diego Acevedo (6), Andrés Martínez (7)

RESUMEN

La meningoencefalitis por el VZV es una patología poco frecuente que se presenta con la reactivación del virus dentro del organismo.

OBJETIVO: describir la presentación clínica de dos pacientes con neuroinfección por VZV posteriormente a infección por SARS-CoV-2.

REPORTE DEL CASO: El primer caso corresponde a un hombre de 59 años con antecedente de neumonía moderada por SARS-CoV-2 que después cursó con meningoencefalitis por VZV y, además, desarrolló un síndrome de Ramsay Hunt. El segundo caso es el de una mujer de 37 años con antecedente de infección leve por SARS CoV-2 con un cuadro de cefalea con signos de alarma, en quien se documentó neuroinfección por VZV.

PALABRAS CLAVE: Encefalitis; Meningitis; SARS virus; infección por el virus de la Varicela-Zóster (DeCS).

ABSTRACT

Meningoencephalitis caused by varicella zoster virus is a rare pathology that presents due to the reactivation of the virus in the organism

OBJECTIVE: to describe the clinical presentation of two patients with VZV neuroinfection presented after a SARS CoV-2 infection.

CASE REPORT: The first case is a 59 year old male with previous moderate SARS CoV-2 infection who presented meningoencephalitis and was diagnosed with Ramsay Hunt's Syndrome. The second case is a 37 year old female with previous SARS CoV-2 infection who presented with an acute onset headache and was documented with VZV neuroinfection.

KEYWORDS: Encephalitis; Meningitis; SARS-CoV-2; Varicella Zoster virus infection (MeSH).

1. Interno Hospital Universitario San Rafael de Tunja, Boyacá, Colombia. Estudiante de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.
2. Interno Hospital Universitario San Rafael de Tunja, Boyacá, Colombia. Estudiante de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.
3. Neuróloga, Hospital Universitario San Rafael de Tunja. Boyacá, Colombia.
4. Neurólogo, Hospital Universitario San Rafael de Tunja, Boyacá, Colombia, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia y Universidad de Boyacá. Tunja, Colombia.
5. Estudiante de Medicina Universidad de Boyacá. Tunja, Colombia.
6. Estudiante de medicina, Universidad de Boyacá. Tunja, Colombia.
7. Estudiante de medicina, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Tunja, Colombia.

Contribución de los autores: todos los autores participaron en la idea, diseño, recolección de datos, redacción y revisión del manuscrito.

Recibido 3/6/21. Aceptado: 11/3/22.

Correspondencia: José Luis Bustos, jose.bustos@uptc.edu.co



INTRODUCCIÓN

El virus de la varicela zóster (VZV) es un virus DNA, miembro de la familia *Herpesviridae*, que puede generar una variedad de manifestaciones, siendo la mucocutánea la más frecuente, en tanto que de las formas extracutáneas, el compromiso del sistema nervioso central (SNC) es la más común (1). El herpes zóster (HZ) es la manifestación más común de la reactivación de la infección por VZV, con una incidencia estimada de 3-5 por cada 1000 personas al año, y existen estimaciones de incidencia de hasta 30% en la población general a lo largo de la vida. La reactivación del VZV, manifestándose como neuroinfección, se ha reportado en hasta tres casos por 100 000 personas/año en Norteamérica, Europa y la región Asia-Pacífico (2).

Existen dos formas de presentación del virus: la primoinfección y la reactivación viral. La primera se caracteriza por un síndrome febril agudo acompañado de erupción cutánea generalizada conocida como varicela. Tras la resolución clínica de la primoinfección, el virus persiste en estado latente durante el resto de la vida, pudiendo reactivarse con frecuencia por estados de inmunosupresión y manifestarse de forma extracutánea en el SNC (3). El curso de la patología está autolimitado por la replicación viral, con una duración estimada de entre 14 y 21 días (4).

Se presentan aquí dos casos de neuroinfección por VZV diagnosticados en abril del año 2021, de forma simultánea, en pacientes con antecedente coincidente de infección por SARS-CoV-2.

Presentación de los casos

CASO 1

Hombre de 59 años procedente de área urbana, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, con buen control glucémico, e infección moderada por SARS-CoV-2 tres semanas atrás. Consulta por cuadro clínico de tres días de evolución de cefalea holocraneana, pulsátil, de intensidad moderada a severa, que interrumpe el sueño pero aumenta con maniobras de Valsalva, asociada con náuseas y fotofobia. Adicionalmente, cuatro días antes de la consulta cursó con vértigo y lateralización de la marcha a la derecha, emesis ocasional, y el día de la consulta presentaba disminución de la mímica en hemicara izquierda.

Al examen físico se encontraba con signos vitales dentro de límites normales, alerta, bradipsíquico, parálisis de Bell izquierda, dismetría izquierda, marcha con aumento del polígono de sustentación y lateralización a la derecha. Se inició estudio de cefalea con signos de alarma que se manejó con analgesia endovenosa. Su analítica sanguínea y la tomografía (TAC) de cráneo simple fueron normales, por lo que se practicó punción lumbar, cuyo citoquímico resultó

con pleocitosis mononuclear, con hiperproteínoorraquia e identificación en reacción de la cadena de la polimerasa (PCR) para VZV (tabla 1), además de resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral simple. Asimismo, se encontraron sutiles cambios en la intensidad de la señal a nivel cortical en la secuencia de difusión (figura 1), por lo que se inició aciclovir endovenoso a 10 mg/kg cada ocho horas.

Al cuarto día de ingreso el paciente desarrolló tinnitus e hipoacusia izquierda, diplopía binocular horizontal, nistagmus multivectorial y presencia de lesiones vesiculares en el pabellón auricular que con la parálisis facial eran congruentes con el síndrome de Ramsay Hunt. Al tratamiento se le añadió prednisolona y posteriormente el paciente presentó mejoría significativa de la sintomatología, con resolución de la cefalea y de la diplopía, leve persistencia de la sensación vertiginosa y parálisis facial periférica. Se dio egreso luego de una estancia hospitalaria de 10 días, con aciclovir oral para completar 14 días de tratamiento, además de terapia vestibular y física.

CASO 2

Mujer de 37 años, procedente de área urbana, con antecedentes de migraña infrecuente que suele resolver en horas

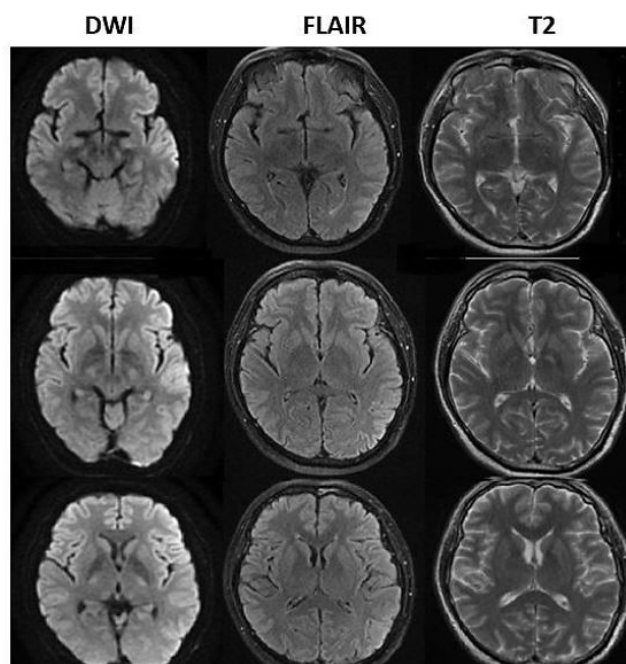


Figura 1. Imagen de resonancia magnética (IRM) de cerebro con sutiles cambios en la intensidad de la señal cortical fronto-temporal izquierda en la secuencia de difusión (DWI)

Fuente: elaboración propia

con analgésicos orales, infección leve por SARS-CoV-2 dos meses antes y varicela de presentación clásica durante la infancia. Consultó inicialmente por 10 días de evolución de cefalea frontal bilateral, pulsátil, de máxima intensidad, por lo que recibió manejo analgésico. Ante la persistencia de los síntomas y la progresión de la intensidad, consultó por tercera ocasión a un servicio de urgencias, ahora con náuseas, fotofobia intensa, fonofobia y vértigo asociados. Al examen físico general y neurológico no se encontraron alteraciones. Tras considerar la cefalea con signos de alarma se indicó toma de TAC de cráneo y hemograma que resultaron sin alteraciones. Se realizó punción lumbar con citoquímico de líquido cefalorraquídeo con pleocitosis mononuclear con hiperproteínorraquia e identificación de PCR para VZV (tabla 1).

Luego de 10 días de evolución al momento del diagnóstico, inicialmente se prescribió un tratamiento sintomático conservador, dado que la cefalea no mejoró a pesar de cuatro días con analgesia endovenosa, y en tal sentido se inició aciclovir endovenoso y se practicó RNM de cerebro contrastada en la que no se evidenciaron alteraciones. En los días posteriores la paciente presentó mejoría clínica y decidió terminar el tratamiento en su domicilio con aciclovir endovenoso, para completar 14 días de tratamiento.

DISCUSIÓN

Se presentaron dos casos de pacientes con infección reciente previa por SARS-CoV-2, en los cuales la infección secundaria o la reactivación por VZV se presentó clínicamente como neuroinfección.

Tabla 1 . Exámenes paraclínicos realizados en el momento del ingreso de las pacientes en la institución. Se reportan, además, los estudios complementarios y los diagnósticos en cada caso.

Prueba diagnóstica	Caso 1	Caso 2
Glucemia (mg/dl)	NR*	86,60
Nitrógeno ureico (mg/dl)	21,80	12,70
Creatinina (mg/dl)	0,99	0,83
Hemograma de ingreso		
Leucocitos	4,73	7,41
Neutrófilos (%)	53,8	59,1
Hemoglobina (g/dl)	15,1	13,9
Linfocitos (%)	26,8	34,1
Análisis citoquímico de LCR		
Recuento celular	40	480
Recuento de leucocitos (mm3)	PMN 13 MN 27	PMN 72 MN 408
pH	8,0	8,0
Proteínas (g/dl)	167	84,2
Glucosa	67	47,8
Tinción de Gram	Reacción leucocitaria escasa 0-5 XC	Reacción leucocitaria escasa 0-5 XC
VDRL en líquidos	No reactivo	No reactivo
Antígeno <i>Cryptococcus neoformans</i>	Negativo	Negativo
Perfil inmunológico		
Complemento C3 (mg/dl)	124	NR
Complemento C4 (mg/dl)	20	NR
Factor reumatoideo (UI/mL)	8,9	NR
Anticuerpos <i>Treponema pallidum</i>	Negativo	Negativo
Anticuerpos VIH 1 y 2	Negativo	Negativo
Varicela zóster anticuerpos Ig G	RP**	5,35
Varicela zóster anticuerpos Ig M	RP	0,32
FilmArray® Panel Meningitis/encefalitis	VZV detectado	VZV detectado

*NR: no realizado. **RP: resultado pendiente.

Fuente: elaboración propia

En esta infección del SNC, a pesar de ser generalmente benigna, se han descrito complicaciones graves que incluyen secuelas neurológicas e incluso la muerte, por lo que es importante un diagnóstico temprano así como un tratamiento oportuno (5).

Las manifestaciones más graves surgen cuando el VZV invade la médula espinal o las arterias cerebrales tras la reactivación del virus, lo que provoca enfermedades como mielitis y vasculopatías focales (6). Entre las manifestaciones neurológicas de presentación de la infección por VZV se encuentran la ataxia cerebelosa aguda con un síndrome vermiano, que puede estar acompañado por irritabilidad, cefalea, vómitos y temblor, así como alteración del estado de conciencia, afasia, alucinaciones, neuropatía craneal múltiple y trastornos del comportamiento o de la marcha (7). La vasculitis asociada con VZV puede incluso hacer mímica con el ataque cerebrovascular y presentarse como un déficit focal motor o sensitivo acompañado por cefalea y fiebre. Con menor frecuencia se han descrito aneurismas y hemorragias desencadenados por la infección (8).

En el primer caso se presenta a un paciente en el que se confirma un síndrome de Ramsay-Hunt, con una triada clásica de otalgia, exantema en pabellón auricular o cavidad oral ipsilateral y parálisis de Bell (figura 2), síndrome típica-

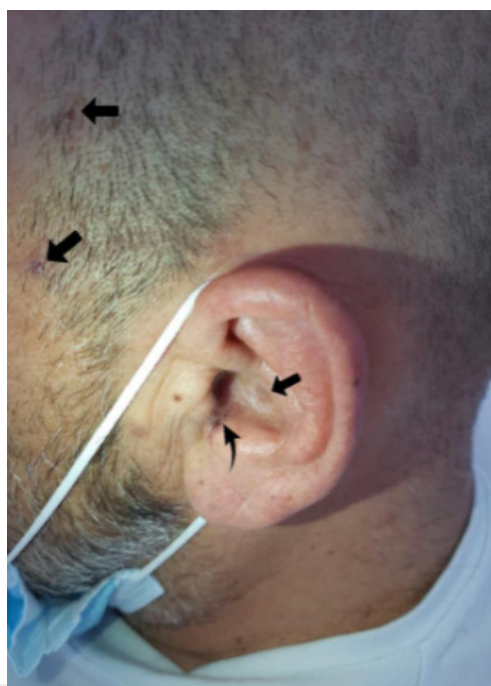


Figura 2. Lesiones vesiculares en región temporal y conducto auditivo externo izquierdo, sugestivas de herpes zóster

Fuente: elaboración propia

mente relacionado con el VZV (9). Se destaca que ambos pacientes habían cursado recientemente con infección leve a moderada por SARS-CoV-2, lo cual de acuerdo con la literatura pudo haber facilitado la reactivación del VZV en el organismo (10). Se cree que la disregulación en la respuesta inmune por la infección por SARS-CoV-2 puede haber generado inmunosupresión debido al agotamiento de las células T, o por alguno de los medicamentos usados para su tratamiento como los corticoides o los bloqueadores del receptor de IL-6 (11). Hasta el momento, en la literatura empiezan a aparecer reportes de casos esporádicos de reactivación de VZV con compromiso de SNC posterior a infección por SARS CoV2 (11,12). Un estudio en Brasil encontró asimismo un incremento en la incidencia de HZ de 35,4% durante la pandemia (marzo-agosto del 2020), en comparación con el mismo periodo durante los años 2017 a 2019 (13), y se estableció el debut de HZ desde el segundo día de la aparición de los síntomas Covid-19 hasta 70 días después (14).

En cuanto al diagnóstico, es indispensable un estudio de líquido cefalorraquídeo que evidencie hiperproteino-rraquia moderada en el citoquímico, pleocitosis linfocítica con hipoglucorraquia o glucosa normal, como es característico de cualquier proceso viral (15). Históricamente, se ha considerado que la meningitis por VZV es un cuadro típico del paciente inmunocomprometido, tanto que se hace necesario la búsqueda de cáncer en casos en los que esta patología reaparece luego de la suspensión del tratamiento (16). Sin embargo, la disponibilidad de las técnicas de detección molecular basadas en PCR permiten identificar al patógeno en pacientes inmunocompetentes, de modo tal que se puede reducir drásticamente el tiempo diagnóstico de esta patología a menos de 72 horas luego de la admisión del paciente (17), por lo que se convierte en estándar de oro para detectar virus tales como HSV1, HSV2, VZV, Epstein Barr y citomegalovirus, con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 99%. También conviene, preferiblemente, una RMN cerebral en búsqueda de compromiso de las estructuras del sistema límbico (18,19).

Una de las bases para el enfoque diagnóstico de los pacientes presentados previamente fue la presencia de cefalea con signos de alarma, en tanto que los criterios utilizados para definir esta entidad son los que se presentan en la mnemotecnica SNOOP 10 (20,21) (tabla 2).

Finalmente, con respecto al tratamiento, el aciclovir a dosis de 10 mg/kg endovenoso cada ocho horas, por 14 a 21 días, ha mostrado una reducción de la morbimortalidad ligada a la patología. Sin embargo, no existen ensayos clínicos que evalúen las diferencias entre el tratamiento con aciclovir y el manejo conservador (22), aunque en la literatura se menciona que el tratamiento empírico con este

medicamento en encefalitis asépticas disminuye la mortalidad y la probabilidad de que el paciente presente secuelas luego de la infección (23,24).

Conflicto de interés

Los autores no presentan conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Tabla 2. Signos de alarma en cefalea, nemotecnica SNOOP 10

S: “Systemic symptoms” Síntomas sistémicos	Fiebre, escalofríos, pérdida de peso, infección por VIH, antecedentes de cáncer
N: “Neurological signs or symptoms” Signos o síntomas neurológicos	Confusión, cambio en el estado mental, reflejos asimétricos u otras anomalías en el examen
N: “Neoplasm in history” Historial de neoplasias	Neoplasias cerebrales y metástasis
O: “Onset” Inicio	“Trueno” agudo, repentino o en una fracción de segundo, hemorragia subaracnoidea y otros dolores de cabeza atribuidos a trastornos vasculares craneales o cervicales
O: “Older patient” Paciente de edad avanzada	Paciente de 50 años con dolor de cabeza de nueva aparición o progresivo
P: “Previous headache history” Historial previo de cefalea	Primer dolor de cabeza o diferente (cambio en la frecuencia, gravedad o características clínicas del ataque)
P: “Positional headache” Dolor de cabeza posicional	Hipertensión o hipotensión intracraneal
P: “Precipitated by sneezing, coughing, or exercise” Precipitado al estornudar, toser o ejercicio	Malformaciones de la fosa posterior; malformación de Chiari
P: “Papilledema” Papiledema	Neoplasias, trastornos intracraneales no vasculares, hipertensión intracraneal
P: “Progressive headache and atypical presentations” Cefalea progresiva y presentaciones atípicas	Neoplasias y otros trastornos intracraneales no vasculares
P: “Pregnancy or puerperium” Embarazo o puerperio	Dolores de cabeza atribuidos a trastornos vasculares craneales o cervicales, dolor de cabeza pospunción dural, preeclampsia, trombosis del seno cerebral, hipotiroidismo, anemia, diabetes
P: “Painful eye with autonomic features” Ojo doloroso con rasgos autónomos	Patología en fosa posterior, región pituitaria o seno cavernoso; síndrome de Tolosa-Hunt, causas oftálmicas
P: “Posttraumatic onset of headache” Inicio postraumático de cefalea	Dolor de cabeza postraumático agudo y crónico, hematoma subdural y otros dolores de cabeza atribuidos a trastornos vasculares
P: “Pathology of the immune system such as HIV” Patología del sistema inmunológico como el VIH	Infecciones oportunistas
P: “Painkiller overuse or new drug at onset of headache” Uso excesivo de analgésicos o fármaco nuevo al inicio del dolor de cabeza	Dolor de cabeza por uso excesivo de medicamentos, incompatibilidad de medicamento

Fuente: elaboración propia

REFERENCIAS

1. Salamano R, Lewin S. Las encefalitis herpéticas: encefalitis producidas por la familia herpes. Arch Med Int. 2011;33(3):49-58. http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2011000300001&lng=es
2. Arruti M, Piñeiro LD, Salicio Y, Cilla G, Goenaga MA, López de Munain A. Incidence of varicella zoster virus infections of the central nervous system in the elderly: a large tertiary hospital-based series (2007-2014). J Neurovirol. 2017;23(3):451-9. <https://doi.org/10.1007/s13365-017-0519-y>.
3. Misiara Álvarez AE, Ruiz Hernández I, Vázquez Hurtado JF, Misiara Álvarez N. Encefalitis por virus varicela zoster: A propósito de un caso. Rev Med Electrón. 2009; 31(5). <http://>

- scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242009000500015&lng=es
4. Reichelt M, Brady J, Arvin AM. The replication cycle of varicella-zoster virus: analysis of the kinetics of viral protein expression, genome synthesis, and virion assembly at the single-cell level. *J Virol*. 2009; 83(8):3904-18. <https://doi.org/10.1128/jvi.02137-08>.
5. Grahm A, Studahl M. Varicella-zoster virus infections of the central nervous system - Prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect*. 2015;71(3):281-93. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.06.004>.
6. Gilden D. Varicella zoster virus and central nervous system syndromes. *Herpes*. 2004;11 Suppl 2:89A-94A.
7. Nakajima H, Hara M, Morita A, Kamei S. Neurologic complications of varicella-zoster virus infection. En: Thomasine R, editor. *Human herpesvirus infection - biological features, transmission, symptoms, diagnosis and treatment*. 2020; <https://doi.org/10.5772/intechopen.83036>
8. Outterryck O, Sénéchal O, Berteloot D, Delalande I, Mounier-Vehier F. Cerebral vasculitis secondary to Varicella-Zoster virus infection. *Rev Neurol*. 2005;161(8-9):836-9. [https://doi.org/10.1016/s0035-3787\(05\)85144-6](https://doi.org/10.1016/s0035-3787(05)85144-6).
9. Ramirez-Salas JE, Benito-Orejas JJ, Bauer M, Viveros-Díez P, Cifuentes-Navas VA, Duque-Holguera V. Manifestaciones clínicas del síndrome de Ramsay-Hunt en una serie de 20 casos. *Revista ORL*. 2020;12(1):3-17. <https://doi.org/10.14201/orl.22750>.
10. Sharifian-Dorche M, Huot P, Osheroov M, Wen D, Saveriano A, Giacomini PS, et al. Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci*. 2020;417:117085. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117085>.
11. Patel P, Undavia A, Choudry R, Zhang Y, Prabhu AM. COVID-19 Associated with concomitant varicella zoster viral encephalitis. *Neurol Clin Pract*. 2020;11(2):e219-e221. <https://doi.org/10.1212/cpj.0000000000000902>.
12. Ferreira A, Romão T, Macedo Y, Pupe C, Nascimento O. COVID-19 and herpes zoster co-infection presenting with trigeminal neuropathy. *Eur J Neurol*. 2020;27(9):1748-50. <https://doi.org/10.1111/ene.14361>.
13. Maia C, Marques N, de Lucena E, de Rezende L, Martelli D, Martelli-Júnior H. Increased number of Herpes Zoster cases in Brazil related to the COVID-19 pandemic. *Int J Infect Dis*. 2021;104:732-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.033>.
14. Algaadi SA. Herpes zoster and COVID-19 infection: a coincidence or a causal relationship? *Infection*. 2021;22:1-5. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01714-6>.
15. Tuppeny M. Viral meningitis and encephalitis. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2013;25(3):363-80. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2013.04.003>.
16. Nagel M, Niemeyer C, Bubak A. Central nervous system infections produced by varicella zoster virus. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33(3):273-8. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000647>.
17. Chen L, Xu Y, Liu C, Huang H, Zhong X, Ma C, et al. Clinical features of aseptic meningitis with varicella zoster virus infection diagnosed by next-generation sequencing: case reports. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):435. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05155-8>.
18. Tyler K. Acute viral encephalitis. *N Engl J Med*. 2018;379(6):557-66. <https://doi.org/10.1056/nejmra1708714>.
19. López-Amor L, Escudero D, Fernández J, Martín-Iglesias L, Viña L, Fernández-Suárez J et al. Diagnóstico de meningitis/encefalitis en UCI con sistema de PCR múltiple. ¿Es tiempo de cambio? *Rev Esp Quimioter*. 2019;32(3):246-53.
20. Nye B, Ward T. Clinic and emergency room evaluation and testing of headache. *Headache*. 2015;55(9):1301-8. <https://doi.org/10.1111/head.12648>.
21. Do T, Remmers A, Schytz H, Schankin C, Nelson S, Obermann M, et al. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice. *Neurology*. 2019;92(3):134-44. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006697>.
22. Debiasi R, Tyler K. Viral meningitis and encephalitis. *Continuum*. 2006;12:58-94. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000290450.11098.b1>.
23. Sigfrid L, Perfect C, Rojek A, Longuere K, Lipworth S, Harris E, et al. A systematic review of clinical guidelines on the management of acute, community-acquired CNS infections. *BMC Med*. 2019;17(1):170. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1387-5>.
24. Pahud, BA, Glaser CA, Dekker, CL, Arvin AM, Schmid, DS. Varicella zoster disease of the central nervous system: epidemiological, clinical, and laboratory features 10 years after the introduction of the varicella vaccine. *Infect Dis*. 2011;203(3):316-23. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiq066>.