

Oftalmoplejía infecciosa en un paciente con virus de la varicela-zóster

Infectious ophthalmoplegia in patients with varicella-zoster virus

Omaris Vera¹ <https://orcid.org/0000-0002-4914-3817>

Raúl Vallejo¹ <https://orcid.org/0000-0002-0692-5077>

Gonzalo Zúñiga¹ <https://orcid.org/0000-0002-8053-4998>

Camilo Murcia¹ <https://orcid.org/0000-0003-1366-8539>

Andres Arango^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1625-8503>

¹Universidad del Valle. Colombia.

* Autor para la correspondencia: andres.arango.aguirre@correounivalle.edu.co

RESUMEN

Introducción: Una de las complicaciones de la reactivación del virus de la varicela-zóster es el compromiso de los nervios craneales; sin embargo, es inusual que se presente como una oftalmoplejía completa.

Objetivo: Describir el caso de un adulto inmunocompetente que desarrolló una oftalmoplejía infecciosa por reactivación del virus de la varicela-zóster.

Caso clínico: El paciente presentó alteración completa de la motilidad de los músculos extraoculares del ojo izquierdo con compromiso del reflejo pupilar, disminución en la agudeza visual y neuralgia trigeminal concomitante; no tuvo signos o síntomas sugestivos de encefalitis o meningitis. Días antes de la oftalmoplejía aparecieron vesículas en la región frontal y periorbitaria izquierdas. Mediante el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) con panel para meningitis/encefalitis FilmArray® se documentó positividad solo para el virus de la varicela-zóster. El paciente fue tratado con aciclovir, esteroides y neuromoduladores, con lo cual obtuvo mejoría parcial de sus síntomas a las dos semanas. La discusión se realizó a partir de los pocos reportes de casos encontrados en diferentes bases de datos.

Conclusiones: Este caso amplía el entendimiento clínico y terapéutico de una manifestación inusual de esta enfermedad frecuente, que combina un compromiso patológico de varios nervios craneales por la reactivación del virus de la varicela-zóster.

Palabras clave: oftalmoplejía; virus varicela-zóster; polineuropatía; nervios craneales.

ABSTRACT

Introduction: Cranial nerve involvement is one of the complications of varicella-zoster virus reactivation; however, presenting complete ophthalmoplegia is unusual.

Objective: To describe the case of an immunocompetent adult who developed an infectious ophthalmoplegia due to varicella-zoster virus reactivation.

Clinical case: The patient presented complete alteration of the extraocular muscle motility of the left eye with pupillary reflex compromise, decrease in visual acuity and concomitant trigeminal neuralgia. The patient did not present signs or symptoms suggestive of encephalitis or meningitis. Days before the ophthalmoplegia, vesicles appeared in the left frontal and periorbital regions. Cerebrospinal fluid (CSF) examination with FilmArray® meningitis/encephalitis panel documented positivity for varicella-zoster virus only. The patient was treated with acyclovir, steroids and neuromodulators, resulting in partial improvement of his symptoms after two weeks. The discussion was based on the few case reports found in different databases.

Conclusions: This case broadens the clinical and therapeutic understanding of an unusual manifestation of this common disease, which combines pathologic involvement of several cranial nerves due to varicella-zoster virus reactivation.

Keywords: ophthalmoplegia; varicella-zoster virus; polyneuropathy; cranial nerves.

Recibido: 26/01/2022

Aceptado: 22/02/2022

Introducción

El virus de la varicela-zóster (VVZ), o herpes virus humano de tipo 3 (HHV-3), pertenece al subgrupo conocido como *Alfaherpesviridae*, el cual a su vez está incluido dentro de la familia *Herpesviridae*. Este virus es responsable de dos presentaciones clínicas distintas en la población general: la infección primaria, que corresponde a la varicela y que afecta principalmente a la población pediátrica⁽¹⁾ y el herpes zóster (HZ), como manifestación de una reactivación de la infección latente del virus, que permanece en los ganglios sensitivos de los nervios craneales o de la raíz dorsal de los nervios espinales durante décadas después de la primoinfección correspondiente.⁽²⁾

El HZ tiene, a su vez, dos manifestaciones clínicas principales: la primera es la cutánea, que se caracteriza por la formación de vesículas de base eritematosa, pruriginosas y que se distribuyen por un dermatoma; la segunda consiste en una presentación neurológica diversa que incluye neuropatía craneal y periférica.⁽²⁾ En un estudio retrospectivo de 330 pacientes con HZ asociado a manifestaciones neurológicas, el 48,5 % de ellos presentó neuropatías motoras, y fue la parálisis facial la más común y las oftalmoplejías las más raras.⁽³⁾

Para ampliar el conocimiento sobre la presentación semiológica, el manejo terapéutico y la evolución clínica, se reporta el caso de un hombre adulto inmunocompetente, quien desarrolló una polineuropatía craneal (oftalmoplejía completa) secundaria a la reactivación del VVZ.

Para el reporte y publicación de este caso, paciente firmó el consentimiento informado en el uso de sus plenas facultades mentales. La información ofrecida respetó las normas de confidencialidad y privacidad del paciente.

Caso clínico

Paciente masculino de 51 años, mestizo, originario del departamento de Putumayo en Colombia, quien consultó por un cuadro clínico de 3 semanas de evolución que inició con dolor tipo urente e intenso en la región frontal y malar izquierdas, asociado a hiperemia conjuntival, fotofobia, sensación de cuerpo extraño y dolor ocular. Más tarde aparecieron múltiples vesículas en la región frontal y periorbitaria izquierda asociadas a prurito.

En la valoración inicial se encontraron signos vitales normales. En la inspección se observaron vesículas de base eritematosa, agrupadas en racimos y lesiones costrosas que comprometían la región frontal izquierda, el aspecto lateral del dorso de la nariz y los párpados superior e inferior izquierdos, respetando la línea media.

En el examen neurológico el paciente no presentaba alteración del estado de consciencia ni de sus funciones mentales; se identificó la presencia de ptosis palpebral izquierda, midriasis ipsilateral con ausencia del reflejo fotomotor, limitación para la aducción, supravversión, infravversión, abducción y extorsión del ojo izquierdo. No se identificaron signos meníngeos. En el examen oftalmológico se identificó hiperemia conjuntival y disminución de la agudeza visual izquierda (20/400 que corregía a 20/150 en la prueba de Snellen); en la biomicroscopía se documentó la presencia de depósitos pigmentarios en el endotelio; el fondo de ojo izquierdo demostró una excavación del disco óptico del 50 %, sin alteraciones en la retina y la presión intraocular fue de 22 mmHg.

El hemograma y la función renal fueron normales, la serología para sífilis resultó no reactiva y la prueba para VIH de cuarta generación negativa.

Se realizó inicialmente una tomografía de cráneo simple la cual fue normal; se procedió a la realización de una punción lumbar, con presión de apertura normal: el LCR, incoloro, demostró un citoquímico con proteínas de 65 mg/dL, pleocitosis con linfocitos 65 /mm³ y células polimorfonucleares 10 /mm³, eritrocitos 0 /mm³, LDH 65 UI/L, glucosa 57 mg/dL, glucosa sérica 132 mg/dL. El panel meningitis/encefalitis (ME) FilmArray® (casa comercial bioMérieux) por reacción en cadena de polimerasa (PCR) (diseñado para detectar *Cytomegalovirus*, *Enterovirus*, *Herpes simplex virus 1 y 2*, *Herpes virus 6 humano*, *Parechovirus humano*, virus de la varicela zóster, *Escherichia coli K1*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Cryptococcus neoformans / gattii*) demostró positividad solo para el VVZ. Las pruebas VDRL y FTA-ABS fueron negativas, así como otros estudios para detectar infecciones en el LCR (Ziehl Neelsen, tinta china, antígeno para *Cryptococcus neoformans*, tinción de Gram y cultivos para bacterias).

Se realizó una imagen por resonancia magnética de cráneo con contraste, que evidenció la presencia de lesiones subcentimétricas en la sustancia blanca subcortical de los lóbulos

frontales, sin realce y sin restricción a la difusión. La angiografía por resonancia magnética en fase arterial y venosa fue normal.

Con base en los estudios realizados se hizo un diagnóstico de oftalmoplejía completa y polineuropatía craneal de causa viral por el VVZ, por lo que se inició tratamiento con aciclovir a una dosis de 10 mg/kg intravenoso (IV) cada 8 h, más prednisolona a 1 mg/kg/día vía oral (VO). La interconsulta con la especialidad de medicina del dolor realizó una formulación de tratamiento analgésico con carbamazepina a 200 mg cada 8 h por VO, hidromorfona a 0,4 mg cada 4 h IV y acetaminofén 1 g cada 8 h por VO. Con este tratamiento el dolor secundario a la neuralgia trigeminal mejoró. En la interconsulta con oftalmología se consideró que el paciente cursaba adicionalmente con una uveítis hipertensiva secundaria a la reactivación del virus e inició tratamiento tópico con hialuronato de condroitín, prednisolona, atropina, dorzolamida y timolol.

El paciente recibió atención intrahospitalaria con aciclovir intravenoso durante 14 días; tuvo seguimiento por las especialidades de neurología, medicina interna y oftalmología durante su hospitalización. Hubo mejoría significativa de sus lesiones vesiculares y parcial del compromiso del III nervio craneal, y presentó recuperación completa de la función de los nervios IV y VI; también tuvo recuperación significativa de su agudeza visual (20/100 que corregía a 20/80) y control adecuado del dolor. Se le dio egreso al día 16 de hospitalización con prednisolona a 50 mg al día por VO, con plan de desescalamiento semanal y manejo neuromodulador con carbamazepina y tapentadol a 50 mg cada 12 h por VO.

Discusión

La reactivación del VVZ puede ser la causante de una amplia variedad de manifestaciones clínicas dermatológicas y neurológicas.⁽²⁾ El compromiso de los nervios craneales en esta enfermedad es bastante común, y el nervio trigémino es el afectado con más frecuencia, hasta en un 57,9 % de los casos, con su rama oftálmica en el 31,8 % y la maxilar en un 13,3 %.⁽³⁾ Este compromiso fue evidente en este paciente, en quien se documentó la aparición de vesículas y neuralgia correspondientes en el territorio de las dos primeras divisiones del V par craneal.

En cuanto al compromiso de los nervios craneales motores, en un estudio de 330 pacientes se identificó que el nervio facial fue el afectado con mayor frecuencia en un 2,1 % de los casos. Los nervios oculomotores, troclear y abducens fueron los menos comprometidos, pues cada uno representó el 0,3 % del total de casos.⁽³⁾ Con respecto a los pacientes con herpes zóster oftálmico, que corresponden al 10-20 % del total de casos de HZ, el 30 % presenta parálisis de los nervios motores oculares.⁽⁴⁾ El paciente reportado presentó la inusual complicación de oftalmoplejía por reactivación del VVZ sin parálisis facial.

Con respecto a la presentación clínica de polineuropatía craneal, un estudio retrospectivo incluyó a 11 pacientes durante un periodo de 12 años. Se documentó una incidencia de 5 casos por 100 000 personas, con las combinaciones patológicas siguientes: compromiso de nervios VII y VIII en un 60 %; de nervios V y VII en un 28 %; nervios V, VII y VIII en un 8 %, y el compromiso de nervios IX y XII fue documentado en menos del 3 % de los casos; no se documentó compromiso combinado de los nervios III, IV y VI.⁽⁵⁾ En el caso del paciente estudiado presentó parálisis combinada de todos los músculos extraoculares. Otro estudio retrospectivo documentó la parálisis múltiple de los nervios craneales III, IV, V, VI y VII en el 0,3 % de los casos.⁽³⁾ Además de la oftalmoplejía, el paciente aquí reportado presentó ptosis palpebral y midriasis arrefléxica, lo cual se ha documentado hasta en el 100 % y 85 % de los casos de herpes zóster oftálmico, respectivamente.⁽⁶⁾

Se ha descrito que el factor de riesgo más importante para la reactivación del VVZ es la inmunodepresión; por lo que el uso de medicamentos inmunomoduladores, la infección por VIH, la diabetes, el cáncer, la desnutrición, el embarazo y la inmunosenescencia constituyen factores de riesgo.^(2,7) Sin embargo, algunos estudios no han podido determinar si realmente existe asociación específica entre estados de inmunosupresión y oftalmoplejía completa concomitante.⁽⁶⁾ En este caso, el paciente no presentaba comorbilidades ni tampoco inmunosupresión; no obstante, la edad del paciente sí representa un factor de riesgo, ya que a mayor edad aumenta la incidencia de HZ y de sus complicaciones.⁽⁸⁾

Aún no se conoce el mecanismo fisiopatológico de la parálisis de los músculos extraoculares por el VVZ, pero se han planteado varias teorías, entre las cuales se pueden mencionar la tromboflebitis, la inflamación contigua desde el seno cavernoso o desde la fisura orbitaria a lo largo del trigémino hasta pequeños vasos que irrigan los nervios craneales generando vasculitis oclusiva, una miositis o una polineuritis.⁽⁹⁾ En el paciente reportado no se

documentó compromiso vascular ni de seno cavernoso, miositis de los músculos extraoculares ni neuritis.

Con referencia a la evaluación del LCR, en un estudio retrospectivo publicado en el 2018 por el Departamento de Neurología de la Facultad de Medicina de Hannover, entre los años 2005 y 2019 que incluyó a 282 pacientes con manifestaciones neurológicas secundarias a la reactivación del VVZ, los análisis de LCR estuvieron disponibles para 85 del total de pacientes. Se incluyó a 11 pacientes que presentaron neuralgia del trigémino, del total de 142 con neuralgia (11/142), y tuvieron PCR negativa para el VVZ; en 21/65 casos con afección de raíces nerviosas dorsales solo 2 fueron positivas para esta prueba; de los 19/25 que se presentaron con parálisis facial, 3 tuvieron una PCR positiva. Esto contrasta con la evaluación a 34/34 pacientes con infección del sistema nervioso central (encefalitis, meningitis y mielitis), de los cuales en 23 de ellos se detectó el virus mediante este método diagnóstico en el LCR.⁽¹⁰⁾ En este caso se documentó positividad en la detección del VVZ en el LCR, sin manifestación clínica ni imagenológica indicativa de la existencia de meningitis o encefalitis. Otro estudio retrospectivo publicado en 2009 reportó que de 97 pacientes con síntomas neurológicos y detección del VVZ por PCR en el LCR, solo 20 presentaron compromiso de los nervios craneales y solo uno tuvo diagnóstico concomitante de encefalitis.⁽¹¹⁾

En cuanto al tratamiento farmacológico, se ha informado mejores resultados con el uso combinado de aciclovir y un esteroide sistémico, debido a que la acción terapéutica dual proporciona un tiempo de recuperación más corto para estos pacientes, con una tasa de recuperación a un mes del 88,4 %, mientras que la monoterapia con aciclovir proporciona una tasa del 40 %.⁽³⁾ A su vez, un metaanálisis de 50 casos con oftalmoplejía relacionada con el VVZ, publicado en 2021, reportó una recuperación clínica en el 25 % de los pacientes tratados con esteroides; esta mejoría solo fue registrada en el 7,1 % de los pacientes sin corticoterapia.⁽¹²⁾ Nuestro paciente recibió tratamiento con aciclovir a 10 mg/kg IV cada 8 h por 14 días más prednisolona como esteroide sistémico a una dosis de 1 mg/kg/día por VO por una semana, con disminución gradual de la dosis en las semanas siguientes y suspensión total en 4 semanas. Con este esquema se alcanzó buenos resultados una vez culminado el tratamiento.

El tiempo promedio de recuperación de los pacientes reportados varía entre 15 días a 18 meses,⁽⁸⁾ con tasas de recuperación completa hasta de un 81 %.⁽⁵⁾ Al egreso de la

hospitalización, nuestro paciente presentó mejoría parcial del compromiso del III nervio craneal y completa de los IV y VI nervios craneales; tuvo recuperación significativa de su agudeza visual (20/400 a 20/100), pero persistió la ptosis palpebral.

Conclusiones

Se aporta a la literatura un nuevo caso de oftalmoplejía completa unilateral secundaria a reactivación del VVZ en un paciente inmunocompetente, su tratamiento y resultados clínicos. Se destaca la rara frecuencia con la que ocurre esta presentación clínica.

Referencias bibliográficas

1. Cohen JI. Herpes Zoster. *N Engl J Med.* 2013;369(3):255-63. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1302674>
2. Kennedy PG, Mogensen TH. Determinants of neurological syndromes caused by varicella zoster virus (VZV). *J Neurovirol.* 2020;26(4):482-95. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00857-w>
3. Tsau PW, Liao MF, Hsu JL, Hsu HC, Peng CH, Lin YC, *et al.* Clinical Presentations and Outcome Studies of Cranial Nerve Involvement in Herpes Zoster Infection: A Retrospective Single-Center Analysis. *J Clin Med.* 2020;9(4):946-54. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9040946>
4. Kedar S, Jayagopal LN, Berger JR. Neurological and Ophthalmological Manifestations of Varicella Zoster Virus. *J Neuroophthalmol.* 2019;39(2):220-31. DOI: <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000721>
5. Pupić-Bakrač J, Pupić-Bakrač A, Terkeš V, Baraka I. Cranial polyneuropathy caused by herpes zoster infection: a retrospective single-center analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278(2):517-23. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06279-y>
6. Sanjay S, Chan EWE, Gopal L, Hegde SR, Chang BCM. Complete unilateral ophthalmoplegia in herpes zoster ophthalmicus. *J Neuro-Ophthalmology.* 2009;29(4):325-37. DOI: <https://doi.org/10.1097/WNO.0b013e3181c2d07e>

7. Chen LK, Arai H, Chen LY, Chou MY, Djauzi S, Dong B, *et al.* Looking back to move forward: a twenty-year audit of herpes zoster in Asia-Pacific. *BMC Infectious Diseases*. 2017;17(1):213-51. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2198-y>
8. Ying XH, Wagle AM, Tan L, Sanjay S, Hedge SR, Chew YC, *et al.* A rare case of herpes zoster ophthalmicus with complete ophthalmoplegia. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(11):2160-2. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01996.x>
9. Kaufman AR, Myers EM, Moster ML, Stanley J, Kline LB, Golnik KC. Herpes Zoster Optic Neuropathy. *J Neuro-Ophthalmology*. 2018;38(2):179-89. DOI: <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000607>
10. Skripuletz T, Pars K, Schulte A, Schwenkenbecher P, Yildiz Ö, Ganzenmueller T, *et al.* Varicella zoster virus infections in neurological patients: a clinical study. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3137-2>
11. Persson A, Bergström T, Lindh M, Namvar L, Studahl M. Varicella-zoster virus CNS disease-Viral load, clinical manifestations and sequels. *J Clin Virol*. 2009;46(3):249-53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2009.07.014>
12. Li A, Tandon A, Dinkin M, Oliveira C. The Use of Systemic Steroids in the Treatment of Herpes Zoster Ophthalmicus-Related Ophthalmoplegia: Case Report and Case Meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2021;223:241-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.10.022>

Conflicto de interés

Los autores no tienen conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Omaris Vera, Gonzalo Zúñiga.

Investigación: Raúl Vallejo, Andrés Arango.

Administración de proyecto: Omaris Vera.

Recursos: Omaris Vera.

Supervisión: Raúl Vallejo, Gonzalo Zúñiga.

Redacción - borrador original: Omaris Vera, Raúl Vallejo, Gonzalo Zúñiga, Camilo Murcia, Andrés Arango.

Redacción - revisión y edición: Raúl Vallejo, Gonzalo Zúñiga, Camilo Murcia, Andrés Arango.