

## Síndrome de varicela fetal

Rodrigo Salas N.<sup>1</sup>, Cecilia Silva F.<sup>1</sup>

### Resumen

El síndrome de varicela fetal (SVF) es una fetopatía provocada por el virus varicela-zoster (VVZ) antes de las 25 semanas de gestación. Se caracteriza por lesiones en piel con distribución metamérica, hipoplasia de extremidades, alteración ocular y daño neurológico. El diagnóstico es altamente sospechoso en embarazada con varicela y recién nacido (RN) con cuadro clínico característico; puede confirmarse detectando la presencia del VVZ en líquido amniótico, serología específica positiva en el RN y/o herpes zoster postnatal. El daño fetal se puede atenuar o prevenir con el uso de antivirales, inmunoglobulina y vacuna antivariela. *Caso clínico:* Nacido a término cuya madre padeció varicela durante el tercer mes de embarazo, presenta una lesión cicatricial facial con hipoplasia de la zona subyacente y cataratas bilaterales entre otras lesiones. La inmunoglobulina G antivariela fue positiva en la madre y el niño. La tomografía cerebral y estudio TORCH fueron normales, la tomografía de oídos muestra hipoplasia del peñasco derecho. Evolucionó con daño pulmonar por bronconeumonias a repetición, reflujo gastro-esofágico severo, trastorno de succión-deglución y compromiso neurológico. Falleció a los 7 meses de edad por enterocolitis necrotizante y falla multisistémica. *Comentario:* El SVF es un cuadro poco conocido y mal manejado por equipos perinatológicos, con secuelas graves y que en gran medida puede ser evitado o atenuado. Este ilustrativo caso se suma a otras complicaciones graves por VVZ en edad pediátrica que hacen necesario un debate en políticas de salud para evaluar la incorporación de la vacuna antivariela al Programa Ampliado de Inmunización.

(**Palabras clave:** varicela, embarazo, virus varicela-zoster).

Rev Chil Pediatr 74 (3); 299-303, 2003

### Foetal Varicella Syndrome

Foetal varicella syndrome (FVS) is a foetopathy caused by the Varicella-Zoster virus (HVZ) and is characterised by dermatomal skin lesions, limb hypoplasia, and damage to the eye and central nervous system. FVS is suspected in a pregnant woman, with less than 25 weeks of gestation, infected with HVZ and a neonate with clinical symptoms. FVS can be confirmed by detection of HVZ in the amniotic fluid, serological testing of the newborn and or the presence of HVZ in early childhood. Fetal damage can be attenuated or prevented using antiviral drugs, immunoglobulin or varicella vaccine. *Case report:* A term neonate was born to a mother affected by chicken-pox during the third month of pregnancy. He had a facial scar with hypoplastic skin surrounding it and bilateral cataracts. IgG anti-varicella was positive for both mother and child, TORCH studies were negative. Cerebral CT was normal, but the right petrous bone was hypoplastic.

1. Médico Pediatra. Servicio de Neonatología. Hospital Barros Luco Trudeau.

The child suffered repeated bronchopneumonias with posterior control lung damage, had severe gastro-esophageal reflux, with suction-deglutition dysfunction and neurological damage. The child died from necrotizing enterocolitis and multisystem failure at 7 months. *Comments:* FVS is a less well known complication of HVZ with poor management by perinatal teams. HVZ produces other severe paediatric complications and for these reasons we recommend the inclusion of the varicella vaccine in the Chilean immunization programme.

**(Key words:** varicella, pregnancy, HVZ).

Rev Chil Pediatr 74 (3); 299-303, 2003

## INTRODUCCIÓN

En 1947 Laforet y Lynch publicaron por primera vez las anomalías congénitas asociadas con varicela durante la primera mitad del embarazo<sup>1</sup>. Desde la década de los '80 con el advenimiento de nuevas técnicas de diagnóstico inmunológico, replicación viral, ultrasonido y pruebas histológicas ha sido posible estudiar esta patología en su etapa pre y post natal, de esta manera se pudo describir mejor las manifestaciones clínicas y microscópicas de los casos reportados que hasta hoy suman más de un centenar.

El síndrome de varicela fetal o congénita es el daño fetal provocado por el VVZ en la primoinfección materna durante los dos primeros trimestres de embarazo, principalmente entre las 8 y 20 semanas. Se transmite al feto por vía placentaria y por vía ascendente ante lesiones genitales.

El 10% de las mujeres fértiles no poseen anticuerpos antiváricela, por lo que son susceptibles de contraer varicela durante el embarazo con una incidencia de 0,1 a 0,7 por 1 000 nacidos vivos<sup>2</sup>. El virus se transmite al feto en un 25% y de estos la mitad presenta serología positiva post natal. El 1-3% de los embarazos con varicela antes de las 25 semanas presentarán SVF lo cual equivale a 1-2 casos por 100 000 nacidos vivos, de éstos niños el 25% fallece antes de cumplir un año<sup>3,4,5</sup>.

El síndrome se caracteriza por lesiones en piel, alteraciones neurológicas, oculares y otras. La presentación clínica de este cuadro es variable, desde lesiones leves a incompatibles con la vida. Las lesiones en piel son de tipo cicatricial con distribución dermatomérica e hipoplasia subyacente de alguna zona corporal que generalmente son extremidades. Las alteraciones oculares incluyen cataratas, coriorretinitis, microoftalmia, opa-

acidad corneal, mácula pálida o atrofia del nervio óptico. El daño neurológico se puede manifestar como microcefalia, atrofia cerebral, calcificaciones o encefalitis necrotizante, acompañado de retraso del desarrollo psicomotor. También pueden presentarse retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) y anomalías digestivas o genitourinarias<sup>3,6</sup>.

Para la confirmación diagnóstica prenatal se puede realizar primero una ecografía fetal siendo posible observar RCIU o hipoplasia de miembros. El agente causal se puede detectar con cultivo viral y/o reacción de polimerasa en cadena (RPC) en líquido amniótico (LA) o sangre fetal, también es posible detectar anticuerpos IgM específica antiváricela en sangre por cordocentesis. El diagnóstico postnatal se confirma con IgM antiváricela o por curva de IgG antiváricela cuantitativa en madre e hijo, cuyo recuento disminuye significativamente en la madre a los 7 meses y persiste alto en el niño. El cultivo viral o RPC no se hacen en sangre del recién nacido puesto que en este período ya no hay viremia. A través de la autopsia también es posible hacer diagnóstico por histología de placenta y tejidos fetales donde predominan infiltrados de linfocitos e histiocitos en áreas de necrosis e inclusiones virales con necrosis miliar y depósito central de calcio que es radiopaco<sup>7,8</sup>. El diagnóstico diferencial debe hacerse con otros agentes como toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus y virus herpes simples.

Existen tres alternativas terapéuticas con lo cual se puede prevenir o atenuar las lesiones producidas por este síndrome que son: antivirales, inmunoglobulina específica y la vacuna antiváricela.

Nuestro objetivo es dar a conocer este síndrome y las alternativas de diagnóstico disponibles en nuestro medio y abrir el debate sobre la inmunización masiva para pre-

venir las infecciones y secuelas provocadas por el VVZ.

### CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un recién nacido de término con antecedentes de embarazo controlado cuya madre padeció varicela durante el tercer mes de gestación. Nace en Buin por parto eutócico, test de Apgar 9-9, peso de nacimiento 3 500 grs. Es trasladado al Hospital Barros Luco Trudeau por distrés respiratorio diagnosticándose al ingreso bronconeumonía connatal de etiología bacteriana. Al examen físico destacaban lesiones con aspecto de herpes-zoster en etapa de costra sobre una lesión facial de tipo cicatricial con eritema y fibrosis que se extendía desde la comisura labial hasta el cuero cabelludo derecho (dermatoma C-2) con retracción de la comisura labial además de atresia del conducto auditivo externo, microoftalmía y leucocoria derecha, micrognatia, estridor laringeo, soplo cardíaco sistólico y pulsos saltones (figura 1).

A los 15 días de vida es evaluado por otorrinolaringólogos quienes concluyen laringomalacia leve y Síndrome de Pierre-Robin incompleto (micrognatia y glosoptosis sin fisura). La tomografía axial computarizada (TAC) cerebral fue normal y la TAC de oídos mostró hipoplasia del peñasco derecho con atresia del conducto auditivo externo. La serología cualitativa fue positiva para Inmunoglobulina G (IgG) a virus varicela-zoster en madre e hijo y negativa para el resto del estudio de TORCH. El estudio del



Figura 1.

líquido cefalorraquídeo fue normal. El estudio oftalmológico al mes de vida reveló en el ojo derecho una microoftalmía, microcórnea, catarata e hiperplasia congénita del vítreo, y en el ojo izquierdo subluxación del cristalino, catarata, pliegue retinal por brida vítrea hacia el cristalino; de mal pronóstico visual, se plantea aspiración del cristalino izquierdo y su exploración bajo anestesia general, lo cual no alcanzó a realizarse.

Evolucionó con insuficiencia cardíaca izquierda, confirmándose por eco cardiografía la presencia de un ductus arterioso persistente amplio con gran repercusión hemodinámica, el cual se cierra quirúrgicamente a los 34 días de vida. A los 2 meses fue evaluado por neurólogo quien confirmó compromiso neurológico evidenciado por reclinación cefálica permanente, reflejos primitivos muy disminuidos y severo trastorno de la succión-deglución; a raíz de un episodio convulsivo único se indicó tratamiento con fenobarbital hasta que el electroencefalograma fue normal. Presentó episodios recurrentes de bronconeumonía intra hospitalaria quedando con daño pulmonar crónico y oxígeno dependencia desde los tres meses.

Al cuarto mes se solicitó evaluación quirúrgica por trastorno de la succión-deglución, reflujo gastro-esofágico severo y desnutrición (Peso = 3 700 g), realizándose una yeyunostomía en Y de Roux para manejo nutricional. A los 5 meses se produjo evisceración de la yeyunostomía por lo que debe ser reoperado. Evoluciona con intolerancia alimentaria planteándose una suboclusión intestinal alta y se trasladó al Hospital Exequiel González Cortés para su manejo quirúrgico; finalmente se concluyó que es un íleo séptico que evolucionó favorablemente. Mejoró el estado general, se alimentó por sonda nasoyeyunal y se previno aspiraciones lácteas con sonda orogástrica conjunta, consiguiendo buen incremento ponderal (sube 700 grs en un mes) y fue dado de alta a los 6 meses. Reingresó a los 4 días por febrículas y viraje de la proteína C reactiva, se inició esquema antibiótico con cloxacilina y cefotaxima. A los 12 días de tratamiento presentó shock séptico secundario a un cuadro de abdomen agudo evidenciándose a la laparotomía una enterocolitis necrotizante extensa que requirió de resección amplia de íleon y colon. Falleció a los 7 meses de edad por falla multisistémica. Los padres no autorizaron la autopsia.

## DISCUSIÓN

El SVF es un cuadro potencialmente grave y poco conocido entre los equipos perinatológicos lo que dificulta su oportuna prevención y tratamiento.

Los defectos congénitos del SVF pueden ser similares a los producidos por otros agentes infecciosos, sin embargo, los signos clínicos ya descritos y en especial las lesiones congénitas de piel con distribución dermatomérica asociado al antecedente de varicela materna antes de las 25 semanas constituyen el eje del diagnóstico. Si bien el estudio serológico específico a VVZ es un pilar importante en la confirmación del síndrome, no es el único, y en la literatura internacional sólo el 27% de los casos se han confirmado por esta vía. Otro pilar diagnóstico es la presencia de herpes zoster al nacer o en el período de lactantes<sup>5,6</sup>.

La mayoría de los casos en nuestro medio se diagnostican clínicamente ya que sólo se dispone de serología IgG cualitativa para infección por VVZ. En el paciente presentado hubo historia de varicela materna al tercer mes de embarazo y se constataron al nacimiento alteraciones muy similares a las descritas en la literatura con compromiso cutáneo e hipoplasia subyacente (en este caso de ubicación facial), daño ocular y neurológico. Además de las alteraciones típicas del SVF se observaron lesiones tipo herpes-zoster en la región facial, lo cual no pertenece a este síndrome pero confirma la infección temprana por VVZ en el embarazo<sup>5</sup>. En cuanto a la serología la IgG específica fue positiva para VVZ en la madre y el niño; no fue posible realizar IgM o curvas de IgG cuantitativa dado que no se dispone de estos métodos diagnósticos en nuestro país.

Se ha demostrado que el efecto teratogénico del VVZ resulta de la replicación viral durante el embarazo temprano y no de la actividad viral posterior lo que es apoyado por la baja pesquisa de partículas virales en la segunda mitad del embarazo y post natal. El mecanismo patogénico se debería a la naturaleza neurotrópica del VVZ.

El método de elección para la detección del agente causal en el SVF es la reacción de polimerasa en cadena en LA con una sensibilidad mejor que el cultivo viral<sup>7,9</sup>. Este último, cuando es positivo se asocia a una RPC con alta tasa de replicación. La pre-

sencia del VVZ en LA no necesariamente refleja patogenicidad o secuelas en el feto y queda abierto el pronóstico. Los falsos negativos de RPC en LA se asocian con pronóstico favorable y buen desarrollo psicomotor. Actualmente el hallazgo ecográfico de lesiones compatibles con SVF asociado a una RPC positiva en LA y/o sangre fetal es el mejor predictor de daño severo por VVZ<sup>3,7</sup>.

Dentro de las alternativas terapéuticas se encuentran los antivirales, de los cuales el más utilizado es el Aciclovir cuyo efecto es limitado y con mala biodisponibilidad. Debe considerarse que a mayor extensión de las lesiones maternas mayor es la probabilidad de transmisión al feto y, por lo tanto, de presentación del SVF por lo que queda abierto el criterio de indicarlo en estos casos. Su efecto es mejor si se utiliza dentro de las 24 horas de iniciado el exantema. El Herpes Zoster materno no se asocia a viremia lo que se evidenció en un estudio de 366 embarazadas que no presentaron complicaciones por lo que no estaría indicado el uso de Aciclovir en estos casos. No hay estudios de terapia con aciclovir en embarazadas para prevenir el SVF<sup>4</sup>. Su uso está bien justificado en neumonía por varicela cuya mortalidad es del 40%, sin embargo, se ha utilizado en prevención secundaria y estudios preliminares no muestran efectos adversos en el feto. Otros estudios confirman que su paso a través de la placenta al feto es exitoso en prevenir el daño por virus herpes simple sin efectos adversos demostrados, incluso su uso en prematuros ha sido bien tolerado<sup>10</sup>.

La gamaglobulina humana hiperinmune antivari-cela-zoster, elaborada en base a plasma con altos niveles de anticuerpos específicos, se utiliza cuando se conoce o sospecha el contacto con un enfermo dentro de las primeras 72 horas de la exposición, su efecto dura 3 meses, no evita la viremia pero reduce significativamente la severidad de la varicela materna y por lo tanto la transmisión al feto. En Chile, sólo está disponible en la Posta Central por lo que su administración es restringida. La primera medida ante una embarazada no inmunizada que se expone al VVZ es administrar Inmunoglobulina antivari-cela antes de las 72 horas.

Finalmente, la vacuna antivari-cela aplicada dentro de los 3 primeros días post exposición da una protección del 90% a madres susceptibles, alcanzando buenos

niveles de IgM desde los siete días post administración. Tiene una alta tasa de seroconversión o inmunogenicidad, alcanzando un 95% en niños con una dosis y 99% en adultos con 2 dosis. La protección que se obtiene es de 85% (eficacia clínica) y de 95-100% para varicelas severas. La duración de la inmunidad es a lo menos 20 años en lugares donde circula el virus. Los efectos adversos son escasos y leves. El riesgo de encefalitis por virus vaccinal es de 1/600 000 contra 1,7/100 000 en enfermedad natural. El virus atenuado puede transmitirse a otros miembros de la familia en forma ocasional cuando se presenta exantema vesiculoso por vacuna, por eso se recomienda a las potenciales madres que se vacunen ellas o sus hijos antes del embarazo<sup>7,11</sup>. En todo caso el riesgo de SVF con virus vaccinal es menor que con la enfermedad natural; en 300 embarazadas vacunadas en forma inadvertida no se demostró en ningún caso daño fetal, aunque teóricamente podría presentarse.

En Estados Unidos se calculó que por cada dólar invertido en evitar las complicaciones graves por VVZ (SVF, varicela neonatal y en inmunodeprimidos, encefalitis, neumonía, sobreinfección bacteriana, etc) se ahorran 5 dólares por lo que actualmente la vacuna está indicada en forma obligatoria desde los 12 meses de edad. Se estima que si se vacuna en forma parcial a la población, éstos se contagiarán más tardíamente y podría aumentar la susceptibilidad en edad fértil, esto se invierte si antes de los 15 años el 80% de la población está inmunizada.

#### COMENTARIO

El SVF es un cuadro poco conocido y por lo tanto mal manejado por equipos perinatológicos, a esto se agrega la falta de métodos de confirmación diagnóstica por lo que es de suma importancia el reconoci-

miento clínico de esta patología. Sus secuelas son graves, sin embargo, con medidas preventivas adecuadas que incluyen la vacuna antivariela como prevención primaria y la inmunoglobulina en caso de contacto pueden ser evitadas o al menos atenuadas. Este ilustrativo caso se suma a otras complicaciones graves de la infección por VVZ, lo que justifica un debate en políticas de salud pública para evaluar la incorporación de la vacuna antivariela al Programa Ampliado de Inmunización.

#### REFERENCIAS

- 1.- *Da Silva O, Hammerberg O*: Fetal varicella syndrome. *Pediatr Infect Dis J*, 1990; 9: 854-5.
- 2.- *Preblud S*: Varicella: Complications and costs. *Pediatrics* 1986; 78: 728-35.
- 3.- *Sauerbrei A*: Varicella Zoster virus infections in pregnancy. *Intervirology* 1998; 41: 191-6.
- 4.- *Enders G, Miller E, Craddock-Watson J, Bolley I*: Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: Prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994; 343: 1547-50.
- 5.- *Sauerbrei A, Wutzler P*: The congenital varicella syndrome. *J Perinatol* 2000; 20: 548-54.
- 6.- *Alkalay A, Pomerance J, Rimoin D*: Fetal varicella syndrome. *J Pediatr* 1987; 111: 320-3.
- 7.- *Mouly F, Mirlesse V, Méritet J*: Prenatal diagnosis of fetal varicella zoster virus infection with polymerase chain reaction of amniotic fluid in 107 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 894-8.
- 8.- *Roberson N, Mc Keever P*: Fetal and placental pathology in two cases of maternal varicella infection. *Pediatr Pathol* 1992; 12: 545-50.
- 9.- *Hartung J, Enders G, Chaoui R*: Prenatal diagnosis of congenital varicella syndrome and detection of varicella-zoster virus in the fetus. A case report. *Prenat Diagn* 1999; 19: 163-6.
- 10.- *Grefte B, Dooley S, Deddish R*: Transplacental passage of acyclovir. *J Pediatr* 1986; 108: 1020-1.
- 11.- *Comité consultivo de inmunizaciones de la Sociedad Chilena de Infectología*. Vacuna antivariela en Chile. 2000. *Rev Chil Infect* 2001; 18: 225-9.