



Necrosis retinal aguda en un paciente pediátrico con leucemia aguda

Juan P. Torres T., Emma Concha V., Juan P. López G. y José Cofré G.

Acute retinal necrosis in an acute leukemia pediatric patient

Acute retinal necrosis (ARN) is a serious condition that can impair vision. It mostly occurs in adult patients, especially those severely immunocompromised, in association with a reactivation of a herpes virus infection. We present a 4 years old patient with high risk acute leukemia, whom during a course of intense chemotherapy acquired chickenpox with visceral involvement that affected the retina, causing unilateral blindness. Varicella-zoster virus was detected by PCR in the vitreous humor, in spite of previous acyclovir treatment. The contralateral vision remained undamaged.

Key words: acute retinal necrosis, varicella- zoster, pediatrics.

Palabras claves: necrosis retinal aguda, varicela-zoster, pediatría.

**Universidad de Chile,
Santiago, Chile**

Departamento de Pediatría Oriente
(JPTT)

**Hospital Luis Calvo Mackenna,
Santiago, Chile**

Servicio de Pediatría
Unidad de Oncología (ECV)
Unidad de Infectología (JCG)
Unidad de Oftalmología (JPLG)

**Hospital Del Salvador,
Santiago, Chile**

Servicio de Oftalmología
Departamento de Úvea (JPLG)

Recibido: 27 julio 2006

Aceptado: 11 abril 2007

Correspondencia a:

Juan Pablo Torres Torretti
jptorres@med.uchile.cl

Introducción

La NRA corresponde a una retinitis vasooclusiva necrosante que puede afectar, tanto a individuos inmunocompetentes como inmunocomprometidos, siendo más frecuente en estos últimos, y que puede terminar en la pérdida definitiva de la visión en ambos ojos.

Se presenta un caso de NRA causado por VVZ en un niño con leucemia aguda en tratamiento activo con quimioterapia.

Caso Clínico

Preescolar de 4 años 10 meses, a quien se diagnosticó en julio de 2002 una leucemia linfoblástica aguda (LLA) L1, común, t (1; 19) desbalanceada, de alto riesgo por falta de respuesta a prednisona. Recibió quimioterapia según el Protocolo Nacional PINDA (Programa Infantil Nacional de Drogas Anti-neoplásicas)-1996 para LLA de alto riesgo, que en forma resumida, incluye dexametasona, vincristina, metotrexato, citarabina, ciclofosfamida, asparaginasa, daunorrubicina, ifosfamida y etopósido. Con posterioridad a seis ciclos intensivos, (2 HR 1, 2 y 3 respectivamente) y estando en protocolo II, primera parte, que incluye dexametasona 10 mg/m²/día (2,5 mg cada 8 horas), se hospitalizó en enero de 2003 por la aparición de dos lesiones vesiculares en el cuero cabelludo y una en la región interna del muslo derecho, interpretadas como

varicela incipiente. Recibió aciclovir 500 mg/m² cada 8 horas durante 7 días por vía intravenosa siendo dado de alta para reiniciar la quimioterapia.

Al mes siguiente, fue re-hospitalizado por un nuevo episodio de exantema vesiculoso generalizado y compromiso pulmonar grave, interpretados como una reactivación de la varicela (Figuras 1 y 2). No se efectuó estudio virológico. Requirió tratamiento en UTI completado 13 días en ventilación mecánica convencional y de alta frecuencia. Recibió aciclovir en dosis convencional, intravenosa, esta vez durante 14 días. Presentó un neumotórax bilateral y simultáneamente una tiflitis, tratada con ayuno y antibioterapia asociada: ampicilina más cefotaxima más metronidazol, intravenosos, durante 10 días. Quince días más tarde presentó dos nuevas vesículas, una en cada pie, que fueran interpretadas nuevamente como de etiología varicelata, por lo cual reinició aciclovir en dosis convencional, se adicionó inmunoglobulina hiperinmune antivariela (IGVZ) y se obtuvo muestra de una vesícula para estudio virológico. Una RPC múltiple (efectuado en el Laboratorio de Virología del Instituto de Ciencia Biomédicas, Universidad de Chile) que incluía VHS 1, VHS 2, VEB, CMV y VHH 6 resultó positiva sólo para VHH 6. Con este informe se suspendió la terapia antiviral a los 6 días de reiniciada y se dio de alta. Tres días más adelante reingresó por referir disminución de la agudeza visual en el ojo derecho, aparentemente progresiva en las últimas dos semanas, hecho que había pasado inadvertido durante la reciente hospitalización.



La evaluación oftalmológica mostró una intensa uveítis anterior y vitreítis con hemorragias difusas e infiltrados blanquecinos en el humor vítreo del ojo derecho (OD), compatibles con retinitis viral: necrosis retinal aguda (NRA) del ojo derecho, causada por un herpesvirus. Por el antecedente de RPC positiva para VHH 6, infección que no fuera tratada con anterioridad, se inició ganciclovir 10 mg/kg/día. Se procedió a una paracentesis de humor acuoso y vítreo cuyo estudio detectó en el humor acuoso ADN de VVZ, VEB y VHH 6. Considerando el antecedente de un episodio reciente de varicela con compromiso visceral y la detección de ADN de VVZ en el humor acuoso, se atribuyó a éste el rol patógeno principal en la génesis de la NRA y los virus VEB y VHH 6 fueron considerados como acompañantes, de participación patógena discutible; se cambió entonces el tratamiento a aciclovir intravenoso en dosis convencionales + foscarnet en dosis de 60 mg/kg/dosis, cada 8 horas intravenoso, con la intención de frenar el proceso instalado sobre el ojo derecho y mantener la indemnidad del ojo izquierdo. Un estudio de RPC múltiple para herpesvirus en LCR fue negativo. Recibió terapia antiviral asociada durante 19 días, para continuar luego con valaciclovir, con el que enteró seis semanas de tratamiento. Como terapia local se empleó prednisolona acetato 1% y atropina 1% (colirio) a fin de controlar la uveítis anterior. No se utilizó terapia antiviral intraocular. Evolucionó con necrosis retinal total, hemorragia vítrea y desprendimiento de retina (Figuras 3-6) corroboradas en una ecografía (Figura 7), con pérdida significativa de la agudeza visual en el OD. Actualmente, a 36 meses plazo, presenta amaurosis de OD (Figura 8) e indemnidad del contralateral. Completó tratamiento de su LLA en agosto de 2004 y a julio de 2006, se encontraba en muy buenas condiciones, cursando tercer año de enseñanza básica y sin otro evento adverso.

Discusión

Se han descrito tres variantes evolutivas, respecto a la forma clásica de primoinfección por VVZ, en los pacientes inmunocomprometidos: diseminación visceral (en hasta 30% de los pacientes con leucemia linfoblástica)¹, varicela crónica que evoluciona en varias semanas a meses hasta ser controlada (comunicada en pacientes con SIDA en categoría C3 de la clasificación CDC)²⁻⁵ y reactivación de la infección, a pocos días de finalizar la terapia con aciclovir. En el presente caso se combinaron una diseminación visceral con una reactivación de la primoinfección.

La NRA, expresión de la diseminación visceral del virus VZ, es una patología muy infrecuente en niños,

incluso en poblaciones de pacientes inmunocomprometidos. No encontramos un reporte previo de NRA en población pediátrica en Chile. En nuestro país se diagnostican aproximadamente entre 400 a 480 casos nuevos de cáncer al año en niños y adolescentes bajo 15 años de edad. De ellos, alrededor de 350 a 380 (70 a 85%) son atendidos en el sistema público de salud, a través del PINDA. La leucemia representa, a su vez, el 39,5% de todos los cánceres y 70% de las leucemias corresponden a LLA. Alrededor de 10% de ellas se catalogan de alto riesgo. Nuestro hospital atiende aproximadamente a 200 nuevos pacientes seriamente inmunocomprometidos por año: con cáncer, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, defectos congénitos de inmunidad celular, sometidos a trasplante de órganos sólidos y precursores hematopoyéticos o tratamientos inmunosupresores por otras afecciones, los que representan una población cercana a 500 pacientes con inmunocompromiso celular en control activo. A pesar de ello, este es el primer caso de NRA registrado en el Hospital Luis Calvo Mackenna desde su descripción como entidad⁶ y, por tanto, constituía una entidad desconocida para el equipo médico tratante. El concurso de un oftalmólogo externo fue crucial en la identificación de esta complicación visceral, su certificación diagnóstica, el tratamiento y en el seguimiento.

Se trata de un paciente seriamente inmunocomprometido por su afección de base, y bajo el efecto de quimioterapia, que incluía dosis elevadas de corticosteroides. A consecuencia de ello, desarrolló una varicela con diseminación visceral expresada por de un grave compromiso pulmonar pese al empleo de aciclovir. En una primera instancia fue tratado con un esquema convencional de aciclovir -7 días-, plazo que se estima suficiente en la literatura médica (Demmler propone 5 a 7 días, más cicatrización de lesiones por 24-48 horas para suspender la terapia⁷, y la Academia Americana de Pediatría recomienda 7 a 10 días de tratamiento)⁸. La recomendación institucional en el Hospital Calvo Mackenna es prolongar el uso de aciclovir durante 14 días o más si se ha presentado alguna manifestación visceral junto al exantema. En forma retrospectiva, consideramos que el tratamiento fue oportuno pero insuficiente en su duración, aún cuando en su primer "brote de varicela" no presentara signos clínicos de compromiso profundo; la reaparición del exantema pocos días más tarde y la expresión de una neumonía varicelosa, dejaron de manifiesto la insuficiencia de este tratamiento. La interpretación a nuestro alcance para la evolución posterior es que, junto a la instalación del compromiso pulmonar, el virus VZ alcanzó a la retina donde fue generando un daño que pasó inadvertido hasta manifestarse como deterioro de la visión.



Figura 1. Radiografía de tórax obtenida al reingresar el paciente con dificultad respiratoria. Destaca el exudado algodonoso bilateral.

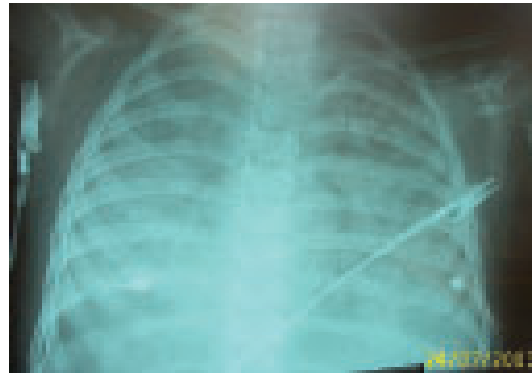
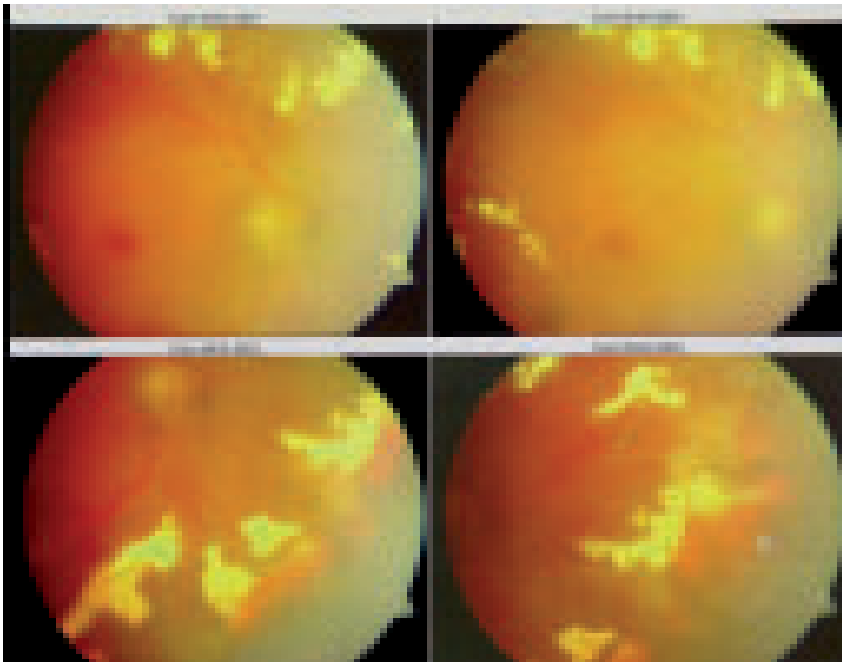


Figura 2. Mayor extensión del compromiso pulmonar varicelatoso, probablemente acompañado de distress respiratorio y sobreinfección bacteriana.



Figuras 3-6. Fondo de ojo OD en etapa aguda de NRA. Gran turbidez del vítreo que impide ver detalles de la retina, hemorragias retinales, papilitis, vasculitis oclusiva arteriolar y venosa (fotos superiores) y necrosis retinal periférica (fotos inferiores). Las manchas blanquecinas representan edema perivascular secundario a isquemia retinal severa.

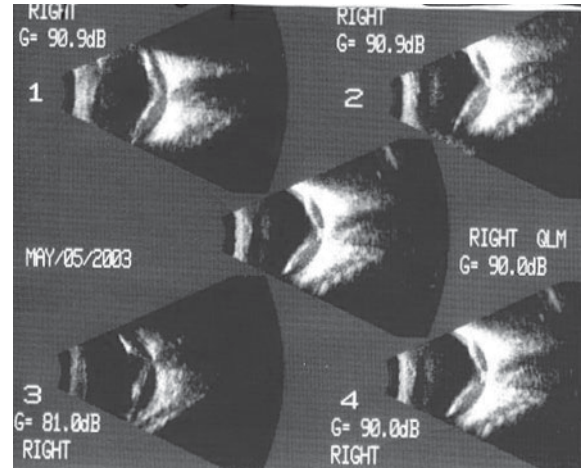


Figura 7. Ecografía B-Scan en etapa crónica. Imagen ultrasónica de la foto número 7. Se observa desprendimiento de retina total OD en forma de "T" acompañado de marcada turbidez del espacio subretinal, representando compromiso inflamatorio difuso. (Gentileza de Dr. Alex Papic, Servicio de Oftalmología Hospital del Salvador).

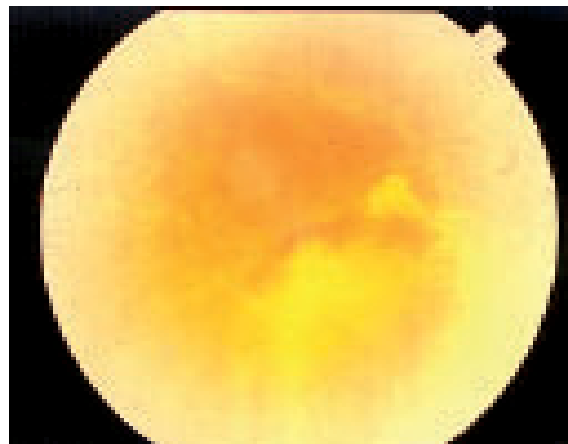


Figura 8. Fondo de ojo OD en etapa secuelar de NRA. Dos meses después del inicio de los síntomas se observa necrosis retiniana total con desprendimiento total de la retina y de hemorragia vítrea en reabsorción.



En la patogenia de la NRA, el daño es consecuencia directa de la replicación viral en la retina y su efecto citopático. Cohen⁹ ha distinguido dos entidades:

- una primera, acompañada de importante infiltrado inflamatorio, propia del paciente inmunocompetente o cuyo inmunocompromiso es menor, a la cual denominan necrosis retinal aguda propiamente tal, y
- una segunda, en que la invasión viral, multiplicación y daño retiniano no se acompaña de esa reacción inflamatoria, a la que denominan *progressive outer retinal necrosis* y que fuera descrita como consecuencia de la reactivación del virus VZ en adultos con SIDA e importante baja de CD4, y cuya respuesta a la terapia antiviral es muy pobre, requiriendo la adición de foscarnet al aciclovir.

Estos procesos patológicos han sido documentados en adultos como expresión de las reactivaciones tardías de VVZ, CMV o VHS. No encontramos descrita la NRA secundaria a primoinfecciones ni reactivaciones de VEB o de VHH 6. Con este antecedente, la detección en el test de RPC de ADN de VHH 6 indicaría contaminación de la muestra con sangre durante su obtención o, alternativamente aunque improbable, una contaminación en el laboratorio (falso positivo). Dado el alto estándar del laboratorio de biología molecular que efectuara la determinación, la primera interpretación dada es la más plausible. Del mismo modo, no encontramos descritas en una búsqueda bibliográfica lesiones vesiculosas causadas por VHH 6, cuyo ADN fuera pesquisado en el contenido de una vesícula cutánea, lo que orienta nuevamente hacia la presencia de sangre en la muestra.

Dos enseñanzas se desprenden de este caso clínico:

- la conveniencia de prolongar la terapia antiviral en pacientes que experimentan depresiones inmunológicas mayores, es el caso de quienes se someten a

trasplantes de órganos sólidos y de precursores hematopoyéticos, pacientes con linfomas y leucemias en etapas iniciales de tratamiento y SIDA en estadios avanzados, aún sin tener manifestaciones clínicas de un compromiso visceral. El plazo no ha sido establecido, proponemos prolongar el uso de aciclovir, en estas circunstancias, a 21 días.

- La necesidad de vigilar, junto con la diseminación neurológica y pulmonar, siempre presentes en la mente de los equipos tratantes, la afectación intraocular durante la primoinfección por VVZ en pacientes con inmunocompromiso

Es remarcable la utilidad diagnóstica que tuvo la técnica de RPC en detectar la etiología de la afección, pese a haberse finalizado recientemente un tratamiento con aciclovir.

Agradecimientos. A todo los colegas del Dpto. de Úvea del Hospital Del Salvador, por su colaboración en la discusión y atención de este paciente.

Resumen

La necrosis retinal aguda (NRA) es una afección grave que amenaza la visión. Se describe en adultos, en especial aquellos profundamente inmunocomprometidos, como consecuencia de la reactivación de virus del grupo herpes. Presentamos un paciente de 4 años de edad, con una leucemia de alto riesgo, que durante una quimioterapia intensa desarrolló una varicela con compromiso visceral, incluyendo la retina, lo que le causó ceguera unilateral. En el humor vítreo se detectó ADN de virus varicela-zoster, pese al tratamiento con aciclovir. La visión del ojo contralateral permaneció indemne.

Referencias

- 1.- Feldman S, Hughes W, Daniel C. Varicella in children with cancer: 77 cases. *Pediatrics* 1975; 80: 388
- 2.- Gershon Anne A. Chapter 167: Varicella-Zoster virus. En Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, editors. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases fifth ed*, 2004. Elsevier INC USA. Pp: 1962-71.
- 3.- Jura E, Chadwick E G, Josephs S H, Steinberg S P, Yogev R, Gershon A A, et al. Varicella-zoster virus infections in children infected with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 586-90
- 4.- Srugo I, Israeli V, Wittek A E, Courville T, Vimal V M, Brunell P A. Clinical manifestations of varicella-zoster virus infections in human immunodeficiency virus-infected children. *Am J Dis Child* 1992; 147: 742-5
- 5.- von Seidlein L, Gillette S G, Bryson Y, Frederick T, Mascola L, Church J, et al. Frequent recurrence and persistence of varicella-zoster virus infections in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr* 1996; 128: 52-7
- 6.- Urayama A, Yamada N, Sasaki T, et al. Unilateral acute uveitis with retinal periarteritis and detachment. *Jpn J Clin Ophthalmol* 1971; 25: 607-19.
- 7.- Demmler Gail J. Chapter 238: Antiviral agents. En Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, editors. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases fifth ed*, 2004. Elsevier INC USA. Pp: 3048-74.
- 8.- American Academy of Pediatrics. Antiviral drugs for non human immunodeficiency virus infections. En Pickering LK. *Red Book 2003; Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2003: 729.
- 9.- Cohen J I, Brunell P A, Strauss S E, Krause P R. NIH Conference. Recent advances in varicella-zoster virus infection. *Ann Intern Med* 1999; 130 (11): 922-32