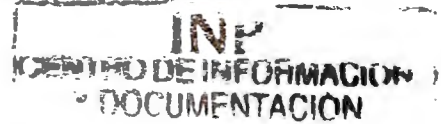




Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA



VARICELA HEMORRAGICA EN UN LACTANTE: REPORTE DE UN CASO Y
REVISION DE LA LITERATURA

TRABAJO DE FIN DE CURSO QUE PRESENTA

EDGAR CERVANTES TRUJANO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

PEDIATRIA

TUTOR DE TESIS: DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ



México, DF

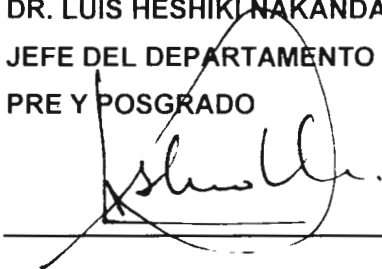
2003

**VARICELA HEMORRAGICA EN UN LACTANTE: REPORTE DE UN
CASO Y REVISION DE LA LITERATURA**

**DR. PEDRO A. SANCHEZ MARQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**



**DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE
PRE Y POSGRADO**



**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGIA
Y ASESOR DE TESIS**



AGRADECIMIENTOS

En verdad que ninguna disciplina al presente parece ser causa de gozo, sino de tristeza; pero después da fruto apacible de justicia a los que en ella han sido ejercitados

A DIOS

Quien en todo momento ha sido mi roca fuerte.

A MI MADRE

Profesora Silvia Trujano Moncada, quien me dio la vida y me inculco hacia el camino del estudio y superación diaria, recibe este presente como un homenaje a tu amor y dedicación.

A MIS HERMANAS

c M. en C. Ruth Cervantes Trujano y D. en C. Margarita Cervantes Trujano por su amor y cariño siempre recibido.

A MI PEQUEÑA PRINCESITA

Silvia Ruth Puerto Cervantes quien ha dado un toque mágico a nuestra familia y llenado de alegrías los últimos 10 años de mi vida, que el presente sea un aliciente para tus futuras metas.

A toda la *familia Trujano* presente, pasada y futura.

A MI NOVIA

Dra. Beatriz Verónica Álvarez Arana por haber llenado de amor mi vida, por la comprensión, apoyo y dedicación en la realización de este documento.

A MI TUTOR DE TESIS

Dr. Luis Xóchihua Díaz por haberme distinguido con su amistad así como por su paciencia y dedicación en la dirección de esta tesis.

A MI ALMA MATER

El Instituto Nacional de Pediatría quien me cobijo durante los últimos tres años de mi vida, permitiéndome realizar mi entrenamiento como pediatra

A mis compañeros de la generación 2000-2003 de Pediatría Médica quienes en todo momento compartieron conmigo alegrías y tristezas, en especial a la *Dra. Fernanda Tenorio Llano* y al *Dr. Jesús Ruiz Álvarez*.

A TODOS MIS AMIGOS

Que han sido partícipes y cómplices de mi historia, siéndome imposible de nombrar a todos ellos.

Por último pero no por ello menos importantes a todos mis pequeños pacientes que me permitieron obtener la enseñanza de la pediatría y me enseñaron lo mas valioso de la profesión médica.

INDICE

<i>Introducción</i>	1
<i>Historia</i>	2
<i>Incidencia</i>	4
<i>Virología</i>	5
<i>Patogénesis</i>	6
<i>Respuesta inmune</i>	9
Inmunidad humoral.....	9
Inmunidad celular.....	9
Inmunidad de memoria.....	9
<i>Manifestaciones clínicas</i>	11
Pacientes inmunocompetentes.....	11
Pacientes inmunocomprometidos.....	13
Embarazo y periodo neonatal.....	14
<i>Complicaciones</i>	16
Infección bacteriana.....	16
Neurológico.....	17
Respiratorias.....	17
Hepáticas.....	18
Hematológicas.....	18
Otras Complicaciones.....	20
<i>Diagnóstico</i>	22

Tratamiento	24
Esquemas de tratamiento.....	26
Fracaso al tratamiento.....	27
Mortalidad	28
Prevención	28
Profilaxis posexposición.....	31
Presentación del caso clínico	33
Discusión	40
Anexo de figuras	44
Conclusión	52
Bibliografía	54



INTRODUCCION

El virus de la varicela-zoster es el único virus herpes que es capaz de producir dos síndromes diferentes: varicela y herpes zoster. La asociación entre varicela y herpes zoster fue descrita por primera vez en 1888 cuando niños susceptibles desarrollaron varicela primaria después de la exposición con individuos con zoster agudo. La inoculación con líquido vesicular de lesiones de herpes zoster también demostró que producía varicela en personas susceptibles. La íntima relación fue confirmada por estudios in Vitro que reconocieron que era el mismo virus de pacientes con varicela y de pacientes con herpes zoster^[1-2].

Aunque la enfermedad tiene una distribución global, se observa más frecuentemente en climas templados que en climas tropicales. El virus de la varicela-zoster es endémico sin embargo puede ser epidémico a finales del invierno y principios de primavera. A diferencia del zoster, la varicela es una enfermedad primariamente de la infancia, el 90% de los casos ocurren en niños menores de 14 años de edad. Antes del empleo de la vacuna de la varicela se reportaba una incidencia que oscilaba entre 3.1 y 3.8 millones de casos por año en los Estados Unidos de Norteamérica. El promedio anual de incidencia es de 15 a 16 casos por cada 1000 personas y aproximadamente el 90% de los casos ocurre antes de los 10 a 14 años^[3]. Los rangos de transmisión de la varicela aguda en los contactos domiciliarios es del 80% al 90% haciéndola una enfermedad altamente transmisible mientras que los contactos limitados como en la escuela u oficina presentan un rango de transmisión del 10% al 35%^[1].

HISTORIA

En 1767 Heberden fue el primero en distinguir la varicela de la viruela ya que previamente se consideraba a la varicela como una forma leve de la viruela, su teoría era que la varicela es una enfermedad única y con etiología diferente a la viruela, esta tesis fue retomada años después por Osler en 1892 y Tyzzer en 1904.

En 1875 Steiner confirma que la varicela es una enfermedad infecto-contagiosa al producir la enfermedad en un niño sano posterior a la inoculación con el líquido de las vesículas de un niño que tenía varicela. La asociación entre la varicela y el zoster fue por primera vez reportado por Von Bokay en 1888, cuando él reporto el desarrollo de varicela en un paciente posterior a la exposición con un paciente con zoster activo y fue uno de los primeros en sospechar un mecanismo etiológico común en ambas enfermedades.

El siguiente descubrimiento fue hecho cuando Kundratiz logro producir lesiones similares a la varicela y varicela generalizada en niños al inocularlos con el líquido de las vesículas de pacientes con zoster. Netter y Urbain en 1926 usando pruebas de fijación del complemento probaron la hipótesis de Bokay al demostrar que la varicela y el zoster eran causados por el mismo virus.

Garland en 1943 fue el primero en proponer que el zoster era el resultado de la reactivación del virus de la varicela que se encontraba en fase latente. Esta relación fue finalmente confirmada en 1952 por Séller y Stoddard quienes mediante estudios in Vitro identificaron el mismo virus de las lesiones de varicela y zoster.

Posteriormente Weller en 1958 acuñó el término de virus de la varicela-zoster cuando el logro mediante técnicas in Vitro el cultivo del virus. En 1974 Takahashi desarrollo los primeros virus vivos atenuados de la cepa Okay.

En 1986 Davison y Scout fueron los primeros en reportar la secuencia completa del DNA del virus de la varicela-zoster, usando técnicas de restricción de endonucleasas, técnicas de secuenciación de cadenas terminales y bacteriófagos clonados.

El primer virus de la varicela-zoster genéticamente mutado fue creado en 1987 y en 1995 salio al mercado la primera vacuna comercial (Varivax)^[2-3].

INCIDENCIA

La varicela es una enfermedad primariamente de la infancia ya que el 90% de los casos ocurren en niños menores de 14 años, históricamente la gran mayoría de la población ha sido afectada, por ejemplo existe evidencia serológica de haber padecido la enfermedad en el 95% de las mujeres parturientas de la ciudad de Nueva York y el 95% en hombres HIV-positivo.

Los adultos con edades comprendidas entre 50 y 59 años tuvieron un rango de seroprevalencia del 99.8%. Por lo menos el 99% de los adultos con historia de infección por varicela tuvieron anticuerpos detectables contra el virus de la varicela zoster, mientras que aquellos que negaron historia de infección por varicela tuvieron una seroprevalencia del 70 al 90%. Otro estudio demostró que cerca del 99% de inmunidad para varicela, finalmente en un estudio de reclutas militares (con edades entre 17 y 19 años) la seronegatividad fue encontrada en 8.2%.

Rara vez se ha reportado recurrencia de varicela y esta probablemente es secundaria a diagnósticos erróneos (por ejemplo infección por virus coxsackie)^[2,3].

Se calcula que existen 4 millones de casos por año de varicela en Estados Unidos de Norteamérica^[4].

VIROLOGIA

Más de 100 diferentes virus herpes han sido identificados y se conoce que infectan un amplio rango de animales vertebrados. La presencia de esos virus data de por lo menos 200 millones de años, la mayor parte de los virus herpes infectan a una única especie. Estudios filogenéticos han demostrado que el origen del virus de la varicela-zoster ocurrió aproximadamente hace 60 a 70 millones de años^[3].

El virus de la varicela-zoster es miembro del género *Varicellovirus*, dentro de la subfamilia *alfa herpesviridae* junto con el virus herpes simple con el que está en íntima relación. El ser humano es el único huésped natural conocido de los *alfaherpesviridae* cuyas características incluyen rápido crecimiento, destrucción de las células infectadas, ciclos cortos de replicación y latencia infecciosa (neurotropismo). Por técnicas de microscopia electrónica ambos virus son idénticos pero clínica y antigénicamente son muy diferentes. Las diferencias clínicas importantes entre los dos incluyen mecanismos de transmisión (el herpes simple por contacto directo y el de la varicela zoster por partículas aerolizadas), frecuencia y severidad de la reactivación.

El genoma del virus de la varicela-zoster es el mas pequeño de los herpesvirus, esta constituido por ácido desoxirribonucleico (DNA) de doble cadena y lineal de 125000 pares de bases. El virión tiene un diámetro de 150 a 200 nanómetros y su proteína del core esta envuelto por una cápside icosaédrica. El genoma se encuentra dentro de la cápside y contiene 69 fragmentos de lectura (ORF) o genes, los cuales codifican para aproximadamente 80 proteínas^[1-3].

PATOGENESIS

La infección inicia cuando las glicoproteínas de la superficie viral atacan a los proteoglicanos de las células huésped, lo que permite la fusión de ambas membranas plasmáticas y la entrada del virus a la células huésped, para posteriormente penetrar al citoplasma, en donde el virión es descubierto y la nucleocápside es transportada al núcleo. El DNA viral lineal debe auto incorporarse a la maquinaria celular del huésped para iniciar la transcripción y traslación, la replicación del DNA inicia cuando se unen las proteínas ORF 51 por acción de las proteínas ORF 29, estos genes son los responsables de la codificación de las proteínas necesarias para la replicación viral (DNA polimerasa) y por lo tanto son el blanco de muchos medicamentos antivirales. Una vez que la replicación se ha completado el genoma viral es empacado a la nucleocápside dentro del núcleo de las células del huésped (etapa en que pueden ser vistos histológicamente como cuerpos de inclusión nuclear) y finalmente los nuevos viriones sintetizados son liberados de la célula. El ciclo de replicación del virus es de aproximadamente 14 a 18 horas, por lo que durante los 14 días del periodo de incubación ocurren aproximadamente 20 ciclos de replicación^[1,3].

El virus de la varicela-zoster es adquirido de pacientes con varicela primaria o de pacientes con herpes-zoster a través del contacto directo con líquido vesicular infectado o inhalación de secreciones respiratorias aerosolizadas. La transmisibilidad aérea ha sido confirmada por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la cual ha detectado DNA viral de la mucosa respiratoria (y de muestras de aire). Los estudios moleculares también han sugerido que el virus también puede ser transmitido de la mucosa respiratoria dentro de las 24 a 48 horas de la aparición del exantema^[1-2].

El periodo de incubación tiene un promedio de 14 días. El virus probablemente es inoculado en la mucosa conjuntival o del tracto respiratorio superior, posteriormente invade e infecta a las células epiteliales del huésped, es fagocitado por las células mononucleares y replicándose dentro de las mismas, las cuales los transportan a los nódulos linfáticos regionales en donde tiene lugar el primer ciclo de replicación viral entre los días 2 a 4 de la exposición. Los macrófagos y mocitos pueden ser infectados, pero experimentos recientes sugieren que el virus es linfotrófico, específicamente de las células T. Dentro de los 4 a 6 días después de la exposición se desarrolla una viremia inicial asociada a células mononucleares que lleva al virus a las células reticuloendoteliales de todo el cuerpo [1-2]. Posteriormente un segundo ciclo de replicación viral es llevado a cabo en el bazo, hígado, así como al epitelio de la piel, esófago, aparato respiratorio, intestinal, páncreas, glándulas suprarrenales y riñones[3], para finalmente tener lugar una segunda viremia con altos títulos víricos que tiene como resultado una amplia diseminación del virus en el organismo. Esta segunda etapa de viremia es detectable durante los últimos 4 a 5 días del periodo de incubación y por unos cuantos días posterior a la aparición del exantema característico, el cual es desarrollado como resultado de la invasión de las células mononucleares infectadas por el virus a las células endoteliales de los capilares vasculares, ganando acceso al tejido celular subcutáneo y finalmente a la epidermis, este mecanismo es desconocido, pero pueden estar involucrados en el transporte los linfocitos CD4 y CD8 o por vía de los melanocitos de la dermis basal. La infección cutánea inicia en la dermis y se disemina a la epidermis causando inicialmente inflamación de las células epiteliales seguida de una degeneración inflamatoria (células epiteliales multinucleadas, gigantes que se llenan de un exudado claro), este líquido contiene abundantes virus activos que perpetúan la infección de los individuos susceptibles.[2-3]. Las

características histológicas previamente descritas son fácilmente reconocibles por el método de Tzank. El exantema aparece aproximadamente entre el día 14 a 16 del contagio.

Después de que la infección primaria por varicela se resuelve, el virus migra centrifugamente (desconocemos el mecanismo real) y entra a una fase de latencia en la raíz dorsal de múltiples ganglios, siendo los más frecuentemente involucrados, los de la región torácica (87%) y el trigémino (53%). Estudios recientes demuestran que la latencia del virus de la varicela zoster tiene lugar tanto en las células neuronales como en las células satélites no neuronales.

Por definición la latencia es una baja regulación de los genes de expresión viral (responsables de la replicación durante la infección aguda), el virus y el huésped coexisten sin que haya destrucción viral o celular, el mecanismo exacto de la latencia es desconocido. Durante la infección latente 4 genes virales son expresados y proteínas virales son sintetizadas, sólo un pequeño porcentaje de células ganglionares son positivas para la transcripción del virus de la varicela zoster durante la latencia (0.01-0.15%).

El virus de la varicela zoster produce proteínas asociadas a la latencia, las cuales permanecen dentro del citoplasma del huésped durante este periodo y por mecanismos desconocidos suprimen la expresión de las proteínas de la clase I del complejo principal de histocompatibilidad, con lo que evita la vigilancia de las células inmunes con especificidad para el virus^[1,3].

RESPUESTA INMUNE

Existen dos tipos de inmunidad a la infección, que son la humoral y la celular. La inmunidad humoral es medida mediante equipos comerciales de ELISA que identifican las inmunoglobulinas G que se producen en el organismo posterior a la una infección, mientras que la inmunidad celular es medida mediante técnicas que cuantifican la proliferación de las células T que han sido expuestas a antígenos del virus de la varicela zoster y esto se expresa en índices de estimulación.

INMUNIDAD HUMORAL

A pesar de que el periodo de incubación es de 10 a 21 días posteriores al inoculo del virus, los anticuerpos específicos contra el virus de la varicela-zoster no son detectados hasta 3 días después de la aparición del exantema, siendo su pico máximo a las 4 a 8 semanas, usualmente se mantiene muy elevados de 6 a 8 meses posteriores a la infección para finalmente empezar a disminuir de 2 a 3 veces de sus valores iniciales.

INMUNIDAD CELULAR

La infección primaria por virus de la varicela zoster induce la proliferación de células CD4+ y CD8+ específicas contra el virus de la varicela-zoster, las cuales son capaces de reconocer las glicoproteínas de la superficie viral. Estas células liberan citosinas del tipo Th-1 que incluyen inter leucina 2 e interferón gamma los cuales tienen un efecto antiviral directamente sobre la replicación del virus.

INMUNIDAD DE MEMORIA

Se ha documentado persistencia prolongada de inmunoglobulina G, especialmente de la subclase IgG1 específica contra el virus de la varicela-zoster, así mismo de inmunidad mediada por células la cual permanece

positiva por muchos años, sin embargo la disminución de este tipo de inmunidad (celular) disminuye a la edad avanzada, iniciando aproximadamente a los 50 años.

Se han postulado dos mecanismos involucrados en la persistencia de la inmunidad, el primero refiere que la inmunidad contra el virus de la varicela zoster puede ser incrementada periódicamente debido a la re-exposición exógena al virus a través de contactos intra o extra domiciliarios. El segundo mecanismo para mantener la inmunidad es la reactivación subclínica o latente del virus endógeno de los ganglios sensoriales dorsales. Ya sea por uno u otro mecanismo o ambos se ha documentado el incremento en los indicadores de inmunidad humoral y celular^[4].

MANIFESTACIONES CLINICAS

PACIENTES IMUNOCOMPETENTES

La varicela aguda es generalmente autolimitada, el principio de la infección es caracterizado por fiebre, malestar y exantema pruriginoso generalizado, con una duración aproximada de 5 días. Los síntomas prodrómicos incluyen cefaleas, malestar, mialgias, anorexia, náuseas, vómitos y fiebre, la cual puede ocurrir 1 a 2 días previos al desarrollo del exantema en adolescentes y adultos, mientras que en niños el exantema, malestar y la fiebre generalmente ocurre al mismo tiempo y sin síntomas prodrómicos.

El exantema pruriginoso y la presencia de lesiones en varias etapas histológicas (macula, pápula, vesícula y costra) es la característica de la enfermedad, típicamente inicia en la cabeza, posteriormente se disemina al tronco y finalmente a las extremidades, donde el involucro proximal es mayor que el distal. Las lesiones por varicela evolucionan de maculas eritematosas a pápulas y a pequeñas vesículas de base eritematosa irregular que simulan gotas de rocío o pétalos de rosa. En las 24 a 48 hrs. de su formación las vesículas se transforman en pústulas que subsecuentemente forman costras, nuevas lesiones se incrementan sucesivamente durante un periodo de 2 a 5 días, produciendo la característica apariencia de lesiones diseminadas en varios periodos de evolución que es la clave para el diagnóstico. También pueden ocurrir lesiones oculares, en oro faringe y en vagina^[2]. Las lesiones oculares son menos comunes que en la infección por zoster y estas pueden causar lesiones vesiculares en los párpados, conjuntivitis, queratitis, iritis, iridociclitis, paresia de los músculos extra oculares, cataratas, corioretinitis y neuritis óptica, en un estudio 40% de los niños con varicela tuvieron afección ocular o de los párpados, siendo la manifestación más común la

iritis en el 26% seguida por la queratopatía superficial en el 12%^[3]. Típicamente las lesiones de varicela sanan sin cicatriz con formación de nuevo epitelio, sin embargo la hipo pigmentación, la piel en sacabocado y la formación de cicatriz queloide puede resultar especialmente en individuos de piel oscura.

El número de lesiones individuales durante la infección aguda generalmente indica la severidad de la infección, el rango usual en niños sanos es de 207 a 258 vesículas con un rango entre 100 a 300 lesiones^[3]. En general niños mayores y adultos desarrollan más lesiones que los niños pequeños. Los casos de varicela secundaria adquirida de contactos intradomiciliarios son también típicamente más severos que el caso primario, posiblemente por que el inóculo es mayor por un contacto íntimo con la persona afectada. Los individuos con traumatismos previos de piel, tales como el eczema o quemaduras por sol, pueden tener una mayor predisposición al desarrollo de un exantema más extenso^[1].

La varicela en adultos usualmente es mas severa, generalmente se asocia con un mayor número de lesiones en piel, fiebre mas elevada y prolongada, mayor compromiso sistémico y mayor riesgo de complicaciones como la neumonía, encefalitis y muerte que en niños. La infección en adultos representa únicamente el 1.5% de todos los casos de varicela primaria y el 17% de las hospitalizaciones por enfermedad. La disminución de la respuesta inmune mediada por células a los virus en los adultos en comparación con los niños puede ser la causa que explique las diferencias clínicas. La varicela subclínica se ha estimado que ocurre en un porcentaje tan alto como el 5% de la población^[1-2].

PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS

Estos pacientes tienen significativamente un mayor riesgo a desarrollar morbilidad y mortalidad asociada a varicela que los inmunocompetentes, estos pacientes pueden desarrollar una viremia persistente, un periodo febril prolongado y un exantema mas extenso (las lesiones pueden ser hemorrágicas o purpúricas) y hay comúnmente involucro pulmonar, hepático o del sistema nervioso central^[2]. Los individuos con alteraciones de la inmunidad mediadas por células (linfopenia ó pobre respuesta a la inmunidad por células) tales como los leucémicos y los transplantados de órganos tienen mayor riesgo de presentar varicela persistente, severa e incluso fatal^[4], la presentación atípica de la enfermedad es común en este tipo de pacientes, como lo ejemplifica Yagi y colaboradores al reportar la presencia de dolor abdominal como primera manifestación de la infección por el virus de la varicela-zoster en dos pacientes transplantados de médula ósea alogénica, la infección secundaria y la diseminación de la varicela con compromiso visceral son más comunes y generalmente fatales en estos pacientes^[5].

La varicela en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana puede ser complicada y en ocasiones fatal, como lo ejemplifica Perronne en un estudio de 421 pacientes, en los que encontró que el 3.5% presento varicela, que las principales complicaciones observadas fueron exantema intenso en 6 pacientes, exantema hemorrágico en uno, hepatitis en cinco pacientes, alteraciones pulmonares en un paciente, coagulación intravascular diseminada en un paciente y defunción en 1 paciente^[6].

Los pacientes que se encuentran recibiendo terapia inmunosupresora crónica son mas susceptibles a desarrollar complicaciones por la varicela, las cuales pueden ser tan comunes como la neumonía, sobre infección

bacteriana, etc. o bien tan raras y poco frecuentes como la rabdomiolisis, en donde el daño celular puede ser invasión directa al sistema músculo esquelético y/o por inducción de citosinas perjudiciales [7].

La varicela progresiva con formación de nuevas lesiones por más de un mes después del inicio de la enfermedad es más frecuente en los pacientes inmunocomprometidos, así como la varicela recurrente en donde las lesiones diseminadas reaparecen un mes o más después de la resolución de las lesiones iniciales y en ausencia de reexposición.

EMBARAZO Y PERIODO NEONATAL

La varicela aguda durante el embarazo ocurre sólo en el 0.05% a 0.07% de las embarazadas, el riesgo para la madre, especialmente cuando la infección ocurre en el tercer trimestre incluye neumonía por varicela y su consecuente morbilidad y mortalidad, la ventilación mecánica y la muerte en tales casos no es infrecuente.

La varicela materna en el primer trimestre principalmente entre la octava y décimo segunda semana conlleva el 2.2% de riesgo de síndrome de varicela congénita y las complicaciones fetales son más comunes, las cuales incluyen las cicatrices de la piel, las cuales son su más común manifestación, pero otras anomalías como la corioretinitis, microftalmia, cataratas congénitas, extremidades hipoplásicas, atrofia cortical, retraso psicomotor, retardo mental, retraso del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer y muerte han sido documentadas. Cuando el contacto ocurre después de las 20 semanas de gestación el riesgo de presentar malformaciones congénitas cambia aproximadamente al 2% [1-2].

La varicela periparto (5 días antes y 2 días después del nacimiento) tiene un alto riesgo para el neonato de desarrollo de varicela diseminada y muerte como resultado de la transmisión intrauterina del VVZ antes de la transferencia de los anticuerpos maternos protectores, sin embargo Ibáñez ha reportado la presencia de varicela neonatal cuya madre presentó varicela 20 días antes del nacimiento con el consiguiente desarrollo de varicela neonatal caracterizado por bronconeumonía y edema pulmonar hemorrágico^[8]. La varicela severa durante cualquier etapa del embarazo puede dar lugar a un aborto espontáneo o desarrollo de zoster en la infancia temprana.

COMPLICACIONES

Múltiples complicaciones pueden resultar de la infección primaria de la varicela, siendo el riesgo mucho mayor en pacientes inmunocomprometidos, neonatos y adultos, sin embargo, la mayoría de las hospitalizaciones por varicela (estimadas entre 4000 a 6000 por año en Estados Unidos de Norteamérica) son atribuidas a complicaciones en niños sanos. En orden de frecuencia las complicaciones en las principales series son la infección bacteriana, alteraciones neurológicas, respiratorias, hepáticas, hematológicas y misceláneas [1,2,9]. Sin embargo en un reciente y primer reporte de las complicaciones de la varicela en niños sanos en Alemania la complicación mas frecuente reportada fueron de tipo neurológico y en segundo lugar las infecciones bacterianas, en este trabajo se reporta una frecuencia de complicaciones del 8.5/100000 niños [10].

Existen varios casos reportados de severa infección por varicela con una o múltiples complicaciones en el mismo niño, en algunos casos sin haber causa precipitante [11] y en otros asociado al uso de esteroides nasales [12].

INFECCION BACTERIANA

Del 1 al 4% de niños sanos con varicela desarrollaron súper infección de la piel y tejidos blandos, siendo ésta la más común de las complicaciones por varicela. Las infecciones por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes* tales como el impétigo, furunculosis, celulitis, erisipela y linfadenitis son las más frecuentemente reportadas [1,9,10]. Peterson et al reporta que la infección de tejidos blandos ocurrió en el 54% de 287 niños previamente sanos, quienes fueron hospitalizados por complicaciones de varicela entre 1990 y 1994 [12]. La fascitis necrozante y su infección rápidamente progresiva de la piel y tejido subcutáneo también ha sido reportada. Los niños con varicela que desarrollan bacteriemia tienen un alto

riesgo de desarrollar neumonía bacteriana, meningitis, artritis y osteomielitis. La sepsis bacteriana, el choque y la coagulación intravascular diseminada también puede ocurrir^[1,4,9-12].

NEUROLOGICO

Las complicaciones neurológicas son la segunda causa más común de morbilidad relacionada con varicela en niños sanos, siendo la ataxia cerebelosa y la meningoencefalitis las principales. Los síntomas de la ataxia cerebelosa incluyen irritabilidad gradualmente progresiva, ataxia, nistagmus, y alteraciones del lenguaje, los cuales persisten por días o semanas pero normalmente remiten completamente tiempo después. La meningoencefalitis varicelosa o cerebritis se presenta con repentinos pero transitorios cambios neurológicos tales como alteraciones sensoriales, crisis convulsivas o signos meníngeos que usualmente resuelven en 24 a 72 horas. Otras raras complicaciones que involucran el SNC incluyen la mielitis transversa, encefalitis, neuritis óptica, poliradiculitis (por ejemplo síndrome de Guillain-Barré) y síndrome de Reye^[1,4,9,10]. Diep y colaboradores han reportado la presencia de encefalopatía necrosante asociada a infección por varicela^[14]. Cardo y colaboradores estudiaron 141 pacientes con enfermedad cerebral vascular, encontrando que en 7 casos se asocio a la infección por varicela como un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cerebro vascular^[15].

RESPIRATORIAS

La diseminación hematogena del virus a los pulmones puede resultar en neumonía varicelosa una infrecuente complicación en niños, pero ocasiona morbilidad y mortalidad en adultos, embarazadas e individuos inmunocomprometidos. Aproximadamente 1 de cada 400 adultos con varicela requiere hospitalización por esta complicación, los factores de

riesgo para el desarrollo de esta complicación incluyen edad avanzada, exantema extenso, inmunosupresión, embarazo (especialmente tercer trimestre), fumadores y enfermedad pulmonar obstructiva crónica [1,4].

HEPATICAS

La hepatitis transitoria asintomática con discreta elevación de transaminasas hepáticas comúnmente es vista en niños sanos con infección por varicela. La falla hepática fulminante causada por una extensa destrucción viral en los hepatocitos es poco frecuente pero usualmente asociada con varicela progresiva. El diagnóstico diferencial de la falla hepática en niños con varicela debe incluir síndrome de Reyé, encefalopatía hepática asociada con administración de salicilatos y enfermedades virales febriles [1].

HEMATOLOGICAS

Las complicaciones hematológicas son las complicaciones menos frecuentes que se reportan, su espectro clínico es muy amplio y varían desde la trombocitopenia secundaria hasta la coagulación intravascular diseminada. Charkes en 1961 clasifico a estas complicaciones en 5 síndromes purpúricos principales a saber: Púrpura febril, Varicela maligna con púrpura, Púrpura pos infecciosa, Púrpura fulminante y Púrpura anafilactoide (Henoch-Schoenlein) [16].

1) Púrpura febril: Charkes describe a este tipo de síndrome como la forma más común y benigna de la erupción hemorrágica de la varicela, generalmente puede aparece 5 días antes o 2 días después de iniciado el exantema. Los sitios más comunes de sangrado son a nivel de las vesículas o alrededor de la areola, en menor proporción se observan petequias en forma circunscrita a los tobillos. Las equimosis, epistaxis y melena pueden

desarrollarse, la cuenta plaquetaria usualmente esta disminuida, el tiempo de sangrado prolongado y los tiempos de coagulación son normales. La patogénesis esta relacionada con el incremento de la presión capilar secundaria a la hipertermia cutánea y la severidad de la trombocitopenia es directamente proporcional a la intensidad de la fiebre, el curso clínico y el pronóstico es bueno.

2) Varicela Progresiva o maligna con púrpura, está asociada a una severa infección por varicela. Los niños tienen una infección progresiva y su sistema inmunológico es ineficiente para terminar con la viremia, la diseminación del virus puede estar relacionada a una inadecuada producción de interferón. La mortalidad es mayor del 70% y es mucho mayor en pacientes inmunosuprimidos o terapia con esteroides. Los signos hemorrágicos siempre inician dentro de los primeros 5 días del inicio el exantema vesicular, pero pueden desarrollarse hasta el décimo día, las lesiones hemorrágicas jamás aparecen antes del exantema. Es frecuente el sangrado gastrointestinal, genitourinario y membranas mucosas, la neumonía es común y es el único tipo de púrpura por varicela en que la que la hemoptisis puede ocurrir.

3) Púrpura Post infecciosa. En este tipo de complicación el sangrado usualmente empieza una a dos semanas después de la aparición del exantema de la varicela. La característica clínica es la larga duración del sangrado (promedio 5 semanas) y la larga duración de la trombocitopenia. Se han propuesto varias teorías para explicar el mecanismo de la trombocitopenia como por ejemplo se ha documentado trombopoyesis normal, estudios cinéticos han demostrado disminución de la sobrevivencia de las plaquetas sin presencia de secuestro esplénico. El incremento en la respuesta de anticuerpos sugiere la posibilidad de mecanismos auto

inmunes. También se ha propuesto que la interacción directa entre el virus y las plaquetas da como resultado una temprana depuración de las plaquetas por el sistema retículo endotelial. Otros sugieren que la liberación de neuraminidase del virus ataca el ácido siálico de la membrana de las plaquetas, dando como resultado su destrucción. La mortalidad es rara pero se ha llegado a reportar.

4) Púrpura Fulminante, su primer signo es agrandamiento de la equimosis subcutánea de las piernas o del tronco, al final de la primera semana de la infección por varicela, la masa hemorrágica es dolorosa y gangrenosa, en unas pocas horas el niño tiene apariencia tóxica y aparecen equimosis similares en otras partes del cuerpo, es infrecuente el sangrado genitourinario, gastrointestinal y de mucosas. Se postula que es secundario a la coagulación intravascular diseminada causada por la deficiencia auto inmune de la proteína S, con una mortalidad muy elevada^[1,16].

5) Púrpura anafilactoide, puede presentarse después de la varicela aunque es más común en otro tipo de infecciones virales. La triada clínica característica es dolor abdominal, artritis y púrpura, generalmente se encuentra elevada la inmunoglobulina A, la micro hematuria ocurre en el 80% y el sangrado intestinal es común.

OTRAS COMPLICACIONES

Las lesiones por varicela pueden ocurrir en la conjuntiva pero usualmente sanan sin complicaciones, serias complicaciones oftalmológicas causadas por infección de varicela primaria tales como queratitis o uveítis anterior son muy raras. La artritis viral, miocarditis, pancreatitis, apendicitis, hepatitis, vasculitis tipo Henoch-Schonlein, neuritis óptica, queratitis, iritis, pericarditis, orquitis y glomérulo nefritis también han sido reportadas^[1-3].

De acuerdo a los estudios multicentricos, retrospectivos y nacionales realizados en Canadá (de 1991-1996) y Taiwán (1988-1998) vemos que el porcentaje de complicaciones por infección por varicela es mayor en niños sanos (56.7% y 83% respectivamente) que en los inmunocomprometidos (34.6% y 17% respectivamente) ^[17-18] esta relación también se conserva en el estudio de Rioza y colaboradores que reportan un porcentaje de complicaciones en niños sanos del 72.6% y 27% con enfermedad subyacente en un hospital de España ^[9].

DIAGNOSTICO

Típicamente la presentación clínica es clásica y suficiente para establecer el diagnóstico de varicela, la confirmación virológica únicamente es necesaria cuando la presentación clínica es atípica, la resistencia a medicamentos se sospecha o el diagnóstico de infección de varicela no es posible realizarlo por la clínica. En un individuo con un exantema difuso característico, historia reciente de exposición a un contacto con varicela y en ausencia de vacunación contra varicela, el diagnóstico se realiza sin equivocación.

El diagnóstico diferencial de la varicela incluye herpes zoster diseminado, exantemas virales (infecciones por Coxackie virus y Echo virus), impétigo, picadura de insectos, escabiasis, eritema multiforme, urticaria papular, erupción medicamentosa, y otras dermatosis vesiculares tales como la dermatitis herpetiforme.

El cultivo viral sigue siendo el estándar de oro para la confirmación virológica, el virus puede ser cultivado fácilmente del líquido vesicular si es tomado dentro de los primeros 5 días de inicio de los síntomas o antes de la aparición de la costra en las lesiones, sin embargo el cultivo solo es positivo en el 30% a 60% de todos los casos. En forma alternativa el tradicional método de Tzanck el cual se realiza raspando la base de una vesícula reciente, colocando el material obtenido en un portaobjetos, el cual es teñido con hematoxilina y eosina, colorante Giemsa, Wright o azul de toluidina, al observarse en el microscopio se identifican las células gigantes multinucleadas y células epiteliales que contienen inclusiones intranucleares ácidofilas, sin embargo este método no permite diferenciar entre el virus del herpes simple y el virus de la varicela-zoster^[1-2]. En los casos en los que exista duda diagnóstica se pueden realizar estudios adicionales como por ejemplo titulación de anticuerpos IgM o IgG específicos contra varicela en la

fase aguda y en la fase convaleciente, inmunofluorescencia directa, hibridación dot-blot y reacción en cadena de la polimerasa, para lo cual se utilizan las lesiones de la piel, las células mononucleares de sangre periférica u otros tejidos ^[1-4].

TRATAMIENTO

La varicela en niños sanos típicamente es una enfermedad benigna y autolimitada, el tratamiento ha sido tradicionalmente dirigido a aliviar el prurito para lo cual se utiliza loción de calamina, compresas frías, etc. y el mantenimiento de la higiene de la piel para evitar la sobre infección bacteriana, el uso de antipiréticos será únicamente en caso de fiebre, sin embargo la aspirina está contraindicada durante la fase aguda de la varicela debido al riesgo de desarrollar síndrome de Reye.

En virtud de la modificación de la historia natural de la enfermedad y el bajo riesgo de reacciones adversas la Administración de drogas y alimentos (FDA por sus siglas en inglés) ha aprobado el uso del aciclovir oral en niños sanos. El tratamiento con aciclovir (análogo de la guanosina) permite acortar el periodo de formación de nuevas lesiones, y una mas rápida curación pero sólo es efectivo si se utiliza dentro las primeras 24 a 48 hrs. del inicio del exantema, ya que la replicación viral ocurre durante los primeros días del mismo. Los síntomas constitucionales tales como la fatiga, anorexia y letargia también se reducen y la defervescencia de la fiebre generalmente ocurre al primer día de haber iniciado el tratamiento con aciclovir, lo cual permite un rápido regreso a la escuela así como al trabajo por parte del paciente y el padre respectivamente. El incremento en la resistencia al aciclovir como inicialmente se considero, no a ocurrido con una terapia acorto plazo para la varicela.

En los casos no complicados de varicela en niños sanos, la terapia con aciclovir ha demostrado tener beneficios clínicos y económicos, sin embargo no se ha demostrado que disminuya la tasa de complicaciones en este grupo. Así mismo por su alto riesgo de complicaciones, la administración de aciclovir oral dentro de las 24 hrs. del inicio del exantema se considera que

tiene mas beneficios que costos en los recién nacidos (menores de 2 semanas), recién nacidos pretérminos, adolescentes mayores de 13 años y adultos (incluyendo embarazadas), quienes desarrollan varicela no complicada. El aciclovir oral también esta indicado para niños con enfermedades crónicas de la piel, los cuales son especialmente susceptibles a la sobre infección de la piel y quienes padecen enfermedades pulmonares por el elevado riesgo de exacerbación de la enfermedad.

El aciclovir intravenoso esta indicado en el tratamiento de varicela en pacientes inmunocomprometidos ^[1-2] ya que acortan el curso de la enfermedad cutánea y en la prevención de la diseminación del virus de la varicela -zoster. La terapia debe de ser iniciada tan pronto como sea posible, de preferencia antes de las 72 horas de iniciado el exantema, ya que después de este tiempo la probabilidad de diseminación a los órganos es elevada.

El tiempo de tratamiento recomendado es de 5 a 10 días o hasta que las últimas lesiones nuevas tengan 48 hrs. de haber aparecido, se debe de considerar cambio de dosis o de agente antiviral o vía de administración si no hay adecuada respuesta clínica ^[1-2].

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO ^[1]

NIÑOS (peso menor de 40 Kg.)

Inmunocompetentes

Aciclovir 20 mg/Kg. (dosis máxima 800 mg) vía oral cuatro veces al día por 5 días ^a

Inmunocomprometidos ^b

Aciclovir 500 mg/m²/día vía intravenosa cada 8 hrs. por 7 a 10 días ^a

ADULTOS

Inmunocompetentes

Aciclovir 800 mg vía oral 5 veces al día por 7 días ^a

Valaciclovir 1000 mg vía oral tres veces al día por 5 a 7 días

Famciclovir 500 mg vía oral tres veces al día por 5 a 7 días

Inmunocomprometidos ^b

Aciclovir 10 a 12 mg/Kg. vía intravenosa cada 8 hrs. por 7 a 10 días ^a

Aprobado por la FDA ^a

Pacientes con alto riesgo o inmunocomprometidos, incluyendo quienes son no inmunes, neonatos con historia de varicela materna (5 días antes o 2 días después del nacimiento), infantes pretérminos (< 28 semanas de gestación, < 1000 grs., hospitalizados sin historia materna de varicela o títulos negativos para el VVZ) y terapia inmunosupresora (esteroides > 1 mg/Kg. /d por mas de 1 mes, quimioterapia) ^b

FRACASO AL TRATAMIENTO

La terapia antiviral usualmente es recomendada por 5 a 10 días (en el caso de varicela primaria), sin embargo si las lesiones cutáneas continúan apareciendo después de 48 hrs. de iniciado el tratamiento, el paciente puede no responder bien al tratamiento, por lo que la dosis puede requerir incrementarse, cambiar la vía de administración o seleccionar otro agente antiviral. Las concentraciones sanguíneas de aciclovir sub óptimas en personas infectadas por VIH pueden estar relacionadas a la función gastrointestinal disminuida y pobre absorción. La resistencia al aciclovir es mas frecuentemente encontrada en pacientes inmunosuprimidos o en los que han tenido profilaxis a dosis bajas por largo tiempo, lo que sugiere que la replicación viral en presencia de dosis bajas de aciclovir puede propiciar la aparición de cepas resistentes al aciclovir. La resistencia usualmente se desarrolla a nivel de la cinasa de la timidina viral y debe de ser confirmada con cultivo viral y estudios de sensibilidad, el uso de foscarnet intravenoso (antagonista pirofosfato) es la droga de elección cuando la resistencia al aciclovir se ha desarrollado y se debe de continuar hasta que las lesiones cutáneas hayan curado por completo^[1]. Si no hay una adecuada respuesta al tratamiento con aciclovir a dosis convencionales, de manera alternativa se pueden emplear una infusión de aciclovir a dosis de 2 miligramos por kilogramo por hora, lo cual ha sido reportado con buenos resultados^[19]. En los casos raros de resistencia al aciclovir y al foscarnet se ha reportado tratamiento eficaz base de cidofovir en pequeñas series y en varios reportes de casos.

MORTALIDAD

Aproximadamente se reportan 100 muertes por varicela anualmente, más de la mitad son niños pero los rangos de fatalidad son mucho mayores en adultos e infantes. La causa más común de la infección letal por varicela es la neumonía seguida por infección secundaria, complicaciones del SNC y complicaciones hemorrágicas [1].

PREVENCION

Como sea mencionado previamente la inmunidad mediada por células inmunológicas es esencial en la protección de la infección primaria del virus de la varicela-zoster y su recurrencia, es por esto que la vacunación con virus vivos atenuados es una manera eficaz de prevenir la varicela. En 1970 Takahashi fue el primero en aislar el virus de la varicela-zoster del líquido de las vesículas de un masculino de 3 años (llamado K. Oka) quien tenía una infección por varicela.

La atenuación del virus requiere de varios pasos, el primero consiste realizar 11 transferencias del virus en células humanas embrionarias de pulmón a una temperatura de 34° C, posteriormente se realizan 12 transferencias en fibroblastos de cobayo, las cuales son las únicas células de especie no-primate susceptibles al virus de la varicela-zoster. Finalmente se realizan 2 transferencias en células diploides humanas (WI-38), el material viral es transferido adicionalmente en 3 ocasiones en una línea celular diploide humana (MRC-5) [4].

Se estima que actualmente en los EU ocurren 4 millones de casos de varicela, 9900 complicaciones serias y 100 muertes anuales, con impacto económico de 530 millones de dólares por año. El programa de vacunación esta proyectada para tener un ahorro de 384 millones de dólares

anualmente en los primeros 30 años de la vacunación. A mediados de los 90's la vacunación contra el virus de la varicela-zoster fue recomendado para todos los individuos susceptibles de 12 meses de edad o mayores, la amplia diseminación de la vacuna desde mediados de los 90's ha cambiado drásticamente la epidemiología de la incidencia de la varicela. La literatura actual sugiere que la vacuna es claramente una vía para prevenir en más del 94% los casos de varicela primaria. Estudios recientes en niños con leucemia y receptores de órganos también sugieren que la incidencia de herpes zoster es marcadamente disminuida en los pacientes que han sido vacunados.

La vacuna permite inmunización activa por medio de la utilización de virus atenuados, pertenecientes a la cepa Oka, siendo esta muy eficaz (96% de seroconversión en niños sanos) y muy segura, sin embargo la vacuna puede desarrollar viremia por lo que debe evitarse en personas de alto riesgo. Un estudio reciente ha reportado que la infección por varicela ocurre en un 14% de niños vacunados en los centros de cuidados infantiles contra el 88% de los niños no vacunados [2].

Se recomienda antes de la vacunación la confirmación serológica en personas mayores de 12 años en quien existe la duda de haber tenido la enfermedad, porque la infección subclínica puede ocurrir, ya que ¾ partes de los pacientes que refirieron historia clínica negativa de varicela, tuvieron positivos los anticuerpos específicos contra el virus de la varicela-zoster [1]. En otro estudio de mujeres embarazadas con historia negativa o indeterminada de infección por varicela, se demostró que en el 81% tenía evidencia serológica de haber padecido infección subclínica [2].

Los efectos adversos de la vacunación son mínimos, pero incluyen fiebre de bajo grado, leve malestar en el sitio de la inyección y un exantema variciforme o maculopapular limitado (3 a 5 lesiones) en el sitio de la inyección dentro del primer mes después de la vacunación. Si este exantema ocurre es un indicio de la exposición al virus salvaje de la varicela-zoster, ya que la cepa de la vacuna rara vez se ha aislado de las lesiones cutáneas.

La amplia difusión de la vacuna ha evitado la aparición de nuevas variantes de varicela, que ocurre en el 20% de los vacunados expuestos al virus salvaje de la varicela-zoster, los cuales desarrollan un síndrome de varicela like que es típicamente leve con pocos o ningún componente sistémico, complicaciones y lesiones en piel que resuelve rápidamente, la formación de vesículas es muy rara. Este síndrome es menos infeccioso que la varicela clásica (rango de transmisión del 12% vs. 80% al 90%), con pocos casos secundarios.

La vacunación en los lactantes menores y el refuerzo en los adultos continúan siendo controversiales. Actualmente no hay recomendaciones o estudios en lactantes quienes tuvieron varicela en el primer año de vida. Estos lactantes pueden requerir vacunación por que su inmunidad específica contra el virus de la varicela-zoster puede no ser protector en virtud de que su sistema inmune es inmaduro y los anticuerpos IgG maternos están aún presentes cuando ellos desarrollaron varicela. En pacientes adultos la revacunación puede permitir estimulación antigénica intermitente que mantiene adecuados niveles de inmunidad específica contra el virus de la varicela zoster que previenen el desarrollo de herpes zoster, sin embargo, la revacunación no ha sido aprobada por la FDA. Es bien conocido que la desregulación inmune se desarrolla con la edad y la

incidencia de herpes zoster se incrementa. Recientes estudios también sugieren que la continua exposición de pacientes infectados con el virus de la varicela-zoster ha sido asociada con disminución de la incidencia del herpes zoster y que la vacuna incrementa la inmunidad mediada por células específicas contra el virus en las personas mayores de edad

La vacuna esta contraindicada si esta presente historia de varicela, inmunodeficiencias congénitas, discrasias sanguíneas, leucemias (que estén en remisión), linfoma, otras neoplasias, que estén recibiendo dosis altas de esteroides (>2 mg/Kg./d por mas de 1 mes), embarazo, exposición a la varicela o al zoster 21 días previos, alergia a la neomicina, enfermedades intercurrentes, transfusión de IgG o de otros productos sanguíneos (en los últimos 5 meses previos a la vacunación) y administración de salicilatos (en las últimas 6 semanas)

PROFILAXIS POSEXPOSICION

En Vista de la naturaleza altamente contagiosa y el riesgo asociado a complicaciones por infección del virus de la varicela-zoster se recomienda la profilaxis en pacientes especiales. La evaluación de riesgo y la recomendación de la profilaxis son basadas en el tipo de exposición, estado inmune del paciente, y tiempo transcurrido de la exposición. La probabilidad de la transmisión del virus de la varicela zoster se incrementa con los contactos intradomiciliarios y contacto directo con la persona infectada. Los individuos con alto riesgo de morbilidad asociada al virus de la varicela-zoster incluye pacientes inmunocomprometidos, neonatos, de término y pretérmino e individuos que reciben terapia con esteroides crónica o quimioterapia, de lo contrario los niños sanos son considerados de bajo riesgo.

Los individuos de alto riesgo deben de recibir inmunización pasiva con gammaglobulina hiperimmune específica del virus de la varicela-zoster (dosis recomendada 125U/10 Kg.)^[2] dentro de las 96 horas posteriores a la exposición, los estudios han demostrado que del 30 al 50% de los pacientes que recibieron la gammaglobulina hiperimmune específica desarrollaron clínicamente la infección, sin embargo, ésta puede ser menos severa con pocas complicaciones que si los pacientes no reciben la profilaxis. Los pacientes de bajo riesgo deben ser vacunados dentro de los tres primeros días de la exposición al virus para proveer inmunización activa. Para los pacientes que se les ha pasado el tiempo de aplicación de la profilaxis con gammaglobulina deben de recibir altas dosis de aciclovir (40-80 mg/kg por 7 días) iniciando a los 7 a 9 días después de la exposición, por otro lado también es recomendable en pacientes en quienes está contraindicada la vacunación. Ni la vacunación ni las altas dosis de aciclovir han sido aprobadas por la FDA como profilaxis pos exposición al virus de la varicela-zoster, por lo que estudios adicionales son recomendables ^[1].

PRESENTACION DEL CASO CLINICO

Se trata de lactante menor de 10 meses de edad, originaria y residente de la ciudad de México, Distrito Federal. Previamente sana la cual quien acudió con su médico particular a finales del mes de Octubre por un padecimiento de 24 horas de evolución caracterizado por la presencia pápulas, vesículas localizadas en un principio en tronco y posteriormente en las extremidades, hiporexia, mal estado general y fiebre de 38° a 39° (axilar), por lo que se le hace el diagnóstico de varicela por lo que se le prescribe metamizol, polvo de haba y baño con jabón de azufre.

A las 72 horas de iniciado el exantema presenta nuevo brote de lesiones, las vesículas se encuentran con un halo eritematoso (descritas como quemaduras de cigarrillos) y posteriormente presentan fondo necrótico, 24 horas después (96 horas de iniciado el exantema) el líquido de las vesículas es sustituido por sangre, por lo que presenta sangrando, hay incremento de la fiebre a 39.6° C, por lo que acuden nuevamente con su médico particular quien diagnóstica varicela hemorrágica e inicia manejo con aciclovir, metamizol y paracetamol sin que haya mejoría clínica, ese mismo día la madre nota a la niña mas grave, fría del cuerpo, hipo reactiva y edema generalizado por lo que se comunica con su médico particular, quien es refiere al Instituto Nacional de Pediatría .

A su ingreso al departamento de urgencias se recibe con los siguientes signos vitales: Frecuencia cardiaca de 179 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 36 respiraciones por minuto, tensión arterial de 96/51 milímetros de mercurio, temperatura 36° C (axilar), oximetría de pulso de 95% con aporte de oxígeno a 2 litros por minuto, peso 8.300 kilogramos (porcentila 25), talla 72 centímetros (porcentila 75). A la exploración física con cráneo normo céfalo, sin endostosis ni exostosis óseas, no se palpa la

fontanela anterior por edema importante a nivel de cuero cabelludo, edema de tejidos blandos, apertura palpebral limitada por edema bpalpebral (figura 1), pupilas de 2 milímetros, isocóricas normorrefléxicas, narinas permeables sin secreción, cavidad oral con lesión ulcerosa en paladar duro, blanquecina de menos de 0.5 centímetros circunscrita, faringe normal, conducto auditivo externo izquierdo permeables con lesiones hemorrágicas y edema del mismo, no se visualiza membrana timpánica, cuello con lesiones múltiples, una esfacelada, sin ingurgitación yugular ni adenomegalias. Tórax con movimientos espontáneos, campos pulmonares bien ventilados con tiros intercostales discretos, no estertores bronco alveolares ni ningún otro fenómeno agregado, ruidos cardiacos rítmicos sin soplos, abdomen globoso, a la palpación blando, depresible con induración de las lesiones de la piel, hepatomegalia no plastrones, aparentemente no doloroso, a la auscultación con periltálsis disminuida en intensidad y frecuencia, genitales con edema, lesiones cutáneas de labios mayores y región inguinal izquierda con eritema, edema e induración de 3x4 dolorosa a la palpación, con ulceraciones compatible con celulitis. Extremidades con pulsos palpables intensos, llenado capilar un segundo, godette (+), fuerza muscular 4/5 simétrica, tono +, reflejos osteotendinosos (+) rotulianos. Neurológico con actitud libremente escogida, hipo activo, hipo reactivo, Glasgow de 14 con apertura palpebral a la voz, movimientos con propósito esporádicos, no focaliza no convulsiona, babinsky y clonnis negativos, sin datos de deterioro Infecciosamente con dermatosis diseminada a todos los segmentos corporales, incluyendo palmas, plantas y piel cabelluda, dermatosis constituida por múltiples lesiones de tamaño variable entre 1 a 1.5 mm de diámetro, conformado por costras hemáticas, vesículas de contenido claro y otras en mayor cantidad vesículas hemorrágicas con centro necrótico y halo eritematoso, algunas acompañadas de costras mieliscéricas y secreción purulenta (figura 2).

Los exámenes de laboratorio y de gabinete muestran una biometría hemática con hemoglobina de 10.5 gr./dL, hematocrito de 33%, leucocitos 9500/mm³ linfocitos 23%, neutrófilos 61%, bandas 6%, plaquetas 41000/mm³ tiempo de protrombina (TP) 52%, tiempo parcial de tromboplastina (TTP) de 44.8 segundos, fibrinógeno de 238, potasio de 5.6 mEq/L, sodio de 130 mEq/L, cloro de 100 mEq/L, Calcio de 7.6 mEq/L, glucosa 161 mg/dL, urea de 87.7 mg/dL, nitrógeno ureico 41 mg/dL, creatinina de 0.7 mg/dL, proteínas por índice de refracción (PIR) de 3.8 mg/dL, gasometría arterial con pH de 7.41 PaO₂ 155 PaCO₂ 21.7 HCO₃ 21.7 exceso de base (EB) -9.9 saturación de oxígeno 99%, índice de kirbing (IK) de 387, radiografía de tórax sin la presencia de infiltrado, consolidación o derrame. Se toma muestra de las vesículas para realización de método de Tzank y muestra sérica para determinación de IgM e IgG específica de varicela.

Durante su estancia en el departamento de urgencias se mantiene ventilatoriamente con vía aérea permeable fisiológica, campos pulmonares con buena entrada y salida de aire sin fenómenos agregados, con discreta polipnea (FR entre 35 y 45) y tiros intercostales aislados, sin datos de dificultad respiratoria, saturando 97% sin oxígeno suplementario. Hemodinámicamente con datos de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) caracterizados por taquicardia, polipnea, sin datos de choque pulsos palpables, llenado capilar un segundo, TA 90/70 por lo que se coloca catéter venoso central mediante venodisección en vena yugular externa y se realizan diferencias arteriovenosas encontrándose en 3 lo que reflejan hiperdinámia. Infeccioso piel con lesiones papulo-vesiculares, costrosas, hemorrágicas, algunas confluentes y necróticas, diseminadas a cara, cuello, tronco y extremidades, área genital con aumento de volumen compatible con celulitis. Neurológicamente con Glasgow alternante de 14 por apertura

palpebral a la voz sin deterioro. Se inicia manejo con soluciones a 3000/50/40 por la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), aciclovir a 1500 mgm²sc/día como tratamiento de varicela, clindamicina 40 mg/Kg./día y PGSC 100000Uikd ante la posibilidad de desarrollar choque tóxico, infusión de tramadol a 1 mg/Kg./dosis para manejo del dolor, fomentos de sulfato de cobre y mupirocina tópica para las lesiones, se indica aislamiento estricto, metabólicamente con hiperkalemia de 5.6 (trazo electrocardiográfico sin datos de repercusión), hipocalcemia de 7.6 por lo que se inicia manejo con gluconato de calcio a 100 mg/Kg./día, hiponatremia de 130. Hematológicamente con trombocitopenia, prolongación de tiempos de coagulación con sangrado cutáneo, genitourinario e intestinal por lo que se inicia transfusión de hemoderivados (plasma fresco congelado, paquete globular y plaquetas) y se traslada al departamento de Infectología.

Al primer día de estancia hospitalaria (5º día de inicio el exantema) ventilatoriamente se incrementa la polipnea, hay presencia de tos y sibilancias respiratorias, incremento de los tiros intercostales, por lo que se toma nueva gasometría arterial que muestra un índice de Kirbing de 156 (daño pulmonar agudo) con aporte de oxígeno con Fracción expirada de oxígeno (FIO₂) del 60%, se toma radiografía de tórax en la que se encuentra infiltrado intersticial, considerándose que la paciente cursa con una neumonitis por varicela. Por la polipnea persistente e importante se decide realizar intubación orotraqueal profiláctica dejándose los parámetros del ventilador con una FIO₂ 50%, relación inspiración/expiración 1:2.6 PI/PEEP 10/2, manteniéndose gasometrías de control dentro de parámetros normales. Hemodinámicamente con datos de fuga a tercer espacio, se disminuye aporte de líquidos a 2800 ml/m²sc/día. Dermatológicamente con múltiples lesiones en el centro necróticas, de bordes irregulares

exantemáticos, en donde previamente se encontraban las lesiones de varicela. Hematológicamente continua con trombocitopenia y datos de sangrado con evacuaciones melénicas y hematuria por lo que se transfunde 2 concentrados plaquetarios, por alteraciones de los tiempos de coagulación se transfunde 2 unidades de plasma y por el sangrado importante que presenta se transfunde 2 unidades de paquete eritrocitario.

Al segundo día de estancia hospitalaria (6º día de iniciado el exantema) se mantiene sin cambios en el manejo ventilatorio, persistiendo con daño pulmonar agudo (IK 160), hemodinámicamente con frecuencias cardiacas, tensiones arteriales y presión venosa central por elevadas para su edad por lo que se restringen líquidos a 60 ml/Kg./día y se inicia manejo con furosemide, continua con manejo de hemoderivados por sangrado microscópico a nivel de evacuaciones y hematuria macroscópica.

Al tercer día de estancia hospitalaria (7º día de iniciado el exantema) empieza haber remisión de la neumonitis con incremento del IK a 209, continuando con hiperdinamia de 1.9, por lo que se continua con el manejo dinámico ventilatoria y hemodinámicamente. Dermatológicamente con presencia de múltiples lesiones necróticas, que confluyen hacia el pubis, se continúa con transfusión de plasma, plaquetas y paquete globular.

Al cuarto día de estancia hospitalaria (8º día de iniciado el exantema) el daño pulmonar agudo secundario a la neumonitis ha remitido lo que permite dejar el ventilador en moda de CPAP con IK de 278, hemodinámicamente con disminución importante del edema (figura 3), con persistencia de presión venosa central y tensiones arteriales incrementadas para las edad, diferencias arteriovenosas en normo dinamia de 3.6 dermatológicamente piel con lesiones necróticas las cuales se encuentran mas confluentes que

el día de ayer, algunas vesículas aisladas, ya sin datos de sangrado por lo que se suspende transfusión de hemoderivados.

Al quinto día de estancia hospitalaria (9º día de iniciado el exantema) se realiza extubación electiva sin complicaciones, radiografía de tórax y gasometría de control sin alteraciones (IK de 300 el cual es normal), hemodinámico con frecuencias cardiacas, tensiones arteriales y presión venosa central en límites normales por lo que suspende furosemide, menos edema en relación a día previo, diferencias arteriovenosa en normo dinamica (3.7) En relación a la varicela se encuentra en fase de costra, sin sangrados. Neurológico alerta, reactiva, pares craneales sin alteraciones.

A partir del sexto día de estancia hospitalaria (10º día de iniciado el exantema) la evolución fue hacia la mejoría, sin compromiso a nivel ventilatorio ni hemodinámico, se inicio la tolerancia a la vía oral, la cual fue adecuadamente aceptada hasta llegar a sus requerimientos calóricos, las lesiones de la varicela fueron evolucionando hacia costras hemáticas, las cuales se fueron cayendo dejando lesiones en sacabocado (figura 4) con bordes limpios sin secreciones sin presentar datos de sobre infección bacteriana neurológicamente en buenas condiciones sin datos de retraso en el neurodesarrollo, así mismo se inicio manejo con factor de transferencia como inmunoestimulante. Al décimo primer día de estancia hospitalaria (15º día de iniciado el exantema) se suspende el tratamiento con aciclovir y PGSC las cuales recibió durante 10 días a dosis ya especificadas, en este día con todas las lesiones de varicela en fase de costra. Continúa con tratamiento antibiótico con clindamicina la cual se llevara a 21 días. Al día 13 de estancia hospitalaria (19º día de iniciado el exantema) se decide su egreso del servicio por tener adecuada evolución con tratamiento a base de dicloxacilina a 50 mg/kg/día en sustitución de la clindamicina hasta

completar 21 días de tratamiento (este día en el día 13 de tratamiento), bactroban ungüento y factor de transferencia.

Se le dio seguimiento a la paciente por la consulta externa de Infectología, a la semana de su egreso se documentó sobre infección de una lesión dérmica localizada en la región occipital (figura 5), la cual requirió desbridamiento y continuar manejo antibiótico con dicloxacilina a 100 mg/Kg./día por 10 días más, la cicatrización de las heridas fue adecuado (figura 6). Así mismo se le realizó una valoración de Gessel por parte del departamento de salud mental en busca de posibles secuelas por la varicela hemorrágica, esta valoración no demostró datos de retraso en su neurodesarrollo, también fue valorado posteriormente por el departamento de inmunología quien no encontró datos clínicos ni de laboratorio (determinación de inmunoglobulinas y del complemento sérico y componentes C3 y C4 del mismo) que sugieran inmunodeficiencia. Actualmente la paciente se encuentra sana, quedándole como única secuela cicatriz tipo queiloide en los sitios en donde estuvieron las lesiones en sacabocado por varicela (figura 7).

DISCUSION

En nuestro país existe la creencia de que es bueno que los niños se contagien de varicela a partir de un caso índice, lo cual es erróneo, ya que como es sabido, los contactos intra domiciliarios tiene mayor riesgo de presentar infección mas severa y por consiguiente mayor índice de complicaciones^[1], como se ejemplifica en el caso clínico aquí presentado en donde nuestro paciente fue contacto tanto de la hermana mayor que inicialmente empezó con la varicela como de su hermano que fue el segundo caso de varicela en la familia lo cual condiciono en la paciente un inoculo mayor del virus de la varicela-zoster.

En virtud de la gran familiaridad que existe con el curso clínico no complicado de varicela y el poco conocimiento de las complicaciones de la misma, en especial de las complicaciones hemorrágicas (que usualmente son fatales) es importante alertar al clínico en el reconocimiento temprano de los signos y síntomas que nos indiquen la presencia de estas complicaciones, como en el caso de nuestro paciente, el cual presento a las 72 horas de iniciado el exantema un halo eritematoso (parecido a las quemaduras de cigarro) alrededor de las vesículas, que constituye (en este caso) la primera manifestación de la complicación hemorrágica por lo que cuando se presente este signo es necesario referir al paciente al hospital; la siguiente manifestación fue la presencia de un fondo necrótico en las vesículas, que se presento a las 96 horas de iniciado el exantema, posteriormente la presencia de sangre en el interior de las mismas y sangrado, con estas características clínicas no debe de existir la duda de que el paciente esta cursando con una varicela hemorrágica por lo que la conducta a seguir es internar al paciente y no dejar que la enfermedad siga evolucionando, ya que de hacerlo así la progresión hacia el estado de choque es muy elevado.

Las complicaciones hematológicas son las complicaciones menos frecuentes que se reportan su espectro clínico es muy amplio y varían desde la trombocitopenia secundaria hasta la coagulación intravascular diseminada [1,4,9-12,18]. Han sido clasificadas por Charkes en 5 síndromes clínicos previamente descritos, considerándose a la púrpura febril como la forma más común y benigna de complicación hematológica, la cual no requiere de manejo específico [16], la segunda causa de complicación hematológica la constituye la púrpura post infecciosa, se han descrito 33 casos en la literatura internacional, en los que se ha empleado una amplia gama de tratamientos que incluyen el aciclovir, altas dosis de metilprednisolona, gamma globulina intravenosa [20-24], afecta ambos sexos (21 niños y 12 niñas), tienen un amplio rango de edad de presentación que va desde los 9 meses a los 18 años (media 6 años) y aparece aproximadamente a los 8 días de iniciado el exantema (entre los 2 y 19 días) [24]. En algunas ocasiones se ha asociado a una deficiencia transitoria de proteína C y S [23,24], en otra se ha reportado la presencia de anticuerpos dirigidos contra la glicoproteína V de la superficie plaquetaria la cual es autolimitada [23]. Por último tenemos a la varicela hemorrágica, que corresponde a la varicela progresiva o maligna propuesta por Charkes, la cual es de las complicaciones más raras y por consiguiente la de menor reportes en la literatura internacional con dos reportes [11,25]. El caso que describimos en este documento corresponde a este tipo de complicación.

Nuestro paciente ingreso al departamento de urgencias del Instituto Nacional de Pediatría con datos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, el cual se define como la respuesta del organismo ante un factor desequilibrante de la homeostasis, que en este caso fue la varicela hemorrágica, este síndrome no es exclusivo de esta patología en cuestión, también se presenta con la sepsis, quemaduras, pancreatitis, traumatismos,

etc. el manejo inicial puede ser con el incremento de líquidos (como se hizo en nuestro paciente) pero el tratamiento definitivo es erradicar el factor desencadenante, por lo que en este caso se inicio tratamiento con aciclovir intravenoso el cual esta indicado ante la presencia de una complicación por varicela, así mismo por la extensión de las lesiones y necrosis que presentaban la posibilidad de sobre infección bacteriana es muy elevada y por consiguiente el desarrollo de un choque tóxico (cuyos dos agentes causales son el *Staphylococcus aureus* y el *Streptococcus pyogenes*) se inicio cobertura antimicrobiana empíricamente con antibiótico inhibidor de la síntesis proteica (clindamicina) y otro antibiótico que inhiba la síntesis de la pared bacteriana (PGSC), lo que nos permite detener la producción de toxinas, ya que este es el mecanismo de producción del choque tóxico. En este tipo de pacientes el empleo empírico de antibióticos esta justificado y no es necesario tener el reporte de cultivo para iniciarlo, ya que esto implica retardar de 24 a 72 horas la terapéutica antimicrobiana lo que puede significar en el deceso del paciente.

El diagnóstico de la varicela como ya se comento previamente es clínico, pero en el caso de nuestro paciente por fines de investigación se documento la infección mediante la prueba de Tzank, realizada en el departamento de patología, en la que se observo los típicos cambios regenerativos y necróticos con cambios focales citopáticos con células gigantes, lo que confirma el efecto citopático viral de tipo herpes/varicela, así mismo mediante técnica de ELISA se le realizo determinación de inmunoglobulinas M y G específicas para varicela, las cuales fueron positivas.

Debido a la presencia de sangrado gastrointestinal y urinario, trombocitopenia persistente, anemia y prolongación de tiempos de coagulación fue necesaria la transfusión de paquete globular, de plasma fresco congelado y concentrado de plaquetas, los cuales se hicieron conforme a los requerimientos del paciente.

Otra complicación que presento nuestro paciente fue la presencia de neumonitis por varicela (al 5º día de iniciado el exantema), la cual condiciono daño pulmonar agudo documentado por un índice de kirbing de 160, requiriendo manejo con ventilación mecánica por 4 días, al remitirse la neumonitis el índice de kirbing se normalizo (300) y por lo tanto ya no requirió de ventilación mecánica.

La paciente no presento secuelas de tipo funcional, de manera similar a otros reporte de complicaciones por varicela, pero si presenta secuela de tipo estético por cicatriz tipo queuloide (figura 7) al igual que lo reportado en otras series.

ANEXO DE FIGURAS

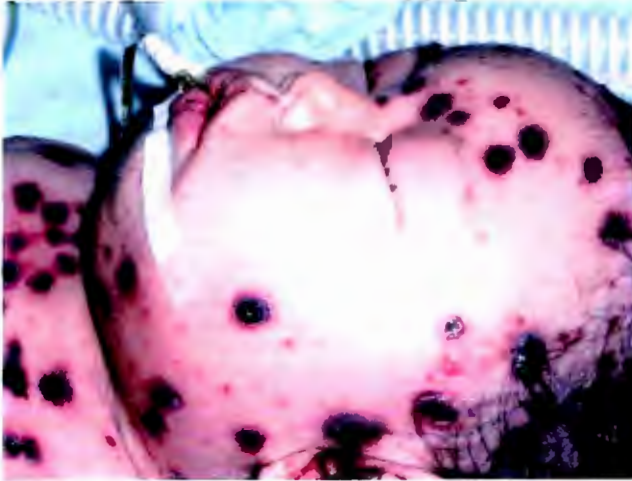


Figura 1 Edema facial (02/NOV/02)



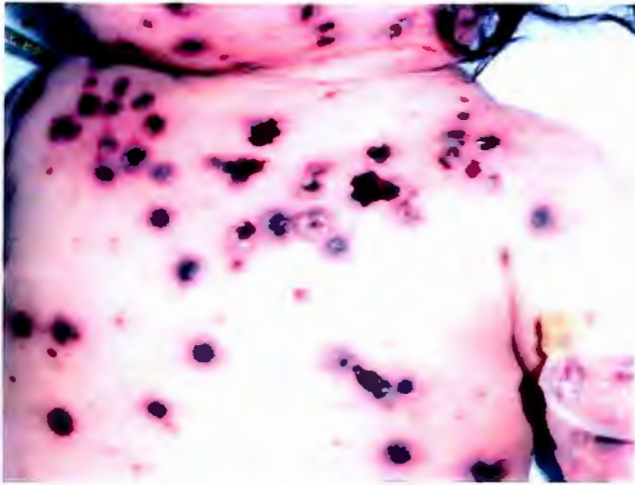


Figura 2 Exantema de varicela hemorrágica y características de la misma (02/NOV/02)





**Figura 3 Disminución del edema y evolución de las lesiones
(07/NOV/02)**





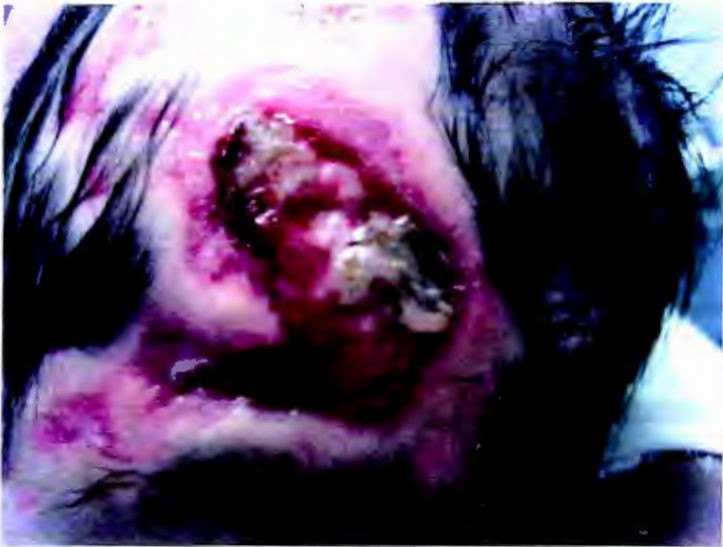
**Figura 4 Descostración de las lesiones e imágenes en sacabocado
(13/NOV/02)**



(25/NOV/02)



(02/DIC/02)



(02/DIC/02)



(09/DIC/02)



(10/ENE/03)

Figura 5 Sobre infección de lesión en región occipital y su evolución



Figura 6 cicatrización de las heridas en sacabocado (25/NOV/02)





Figura 6 Cicatriz tipo queloide (10/ENE/03)



(15/ENE/03)

CONCLUSION

La varicela es una enfermedad infecto-contagiosa ocasionada por el virus de la varicela-zoster, el cual es un virus DNA de doble cadena que pertenece a la familia alfa herpesviridae, que tiene la facultad de producir dos tipos de enfermedad en los seres humanos: Varicela y Herpes Zoster. La varicela generalmente se presenta durante la infancia (más del 90% de los casos), es benigna y autolimitada en sujetos sanos

El diagnóstico es esencialmente clínico, pero en los pacientes inmunocomprometidos la presentación atípica puede hacer un verdadero reto el diagnóstico, aunque la varicela típicamente sigue un curso no complicado en niños, los pacientes adultos e inmunocomprometidos pueden desarrollar complicaciones que involucren varios órganos, algunas de estas complicaciones pueden ser fatales, sin embargo estas complicaciones no son exclusivas de este tipo de pacientes, ya que los niños previamente sanos e inmunocompetentes también pueden presentar complicaciones graves. Dentro de las principales complicaciones de la varicela se encuentran en orden de frecuencia: 1) sobre infección bacteriana, 2) complicaciones neurológicas, 3) complicaciones respiratorias, 4) hepáticas, 5) hematológicas y 6) misceláneas.

La presencia de un exantema hemorrágico o con celulitis, sangrado, taquipnea, vómitos, ataxia o alteraciones del estado de alerta deben de alertar al médico de primer contacto de que posiblemente se encuentren ante un paciente que presenta complicaciones graves por varicela por lo que la referencia a un centro hospitalario especializado no debe de retardarse. La prevención de la enfermedad con la vacuna es ideal.

Cuando la infección con varicela ocurre debe iniciarse un tratamiento adecuado dependiendo de la edad y del estado inmune del paciente y tener acuciosidad clínica para identificar tempranamente las complicaciones de la varicela.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Minsue T, George S, Woodruff C, Hsu S. Clinical manifestations of varicella-zoster virus infection. *Dermatologic Clinics* 2002; **20**(2):
- [2] McCrary M, Severson J, Tyring S. Varicella Zoster Virus. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1999; **41**(1):
- [3] Starr C, Pavan-Langton D. Varicella-zoster virus: mechanisms of pathogenecity and corneal disease. *Ophthalmology Clinics of North America* 2002; **15**(1):
- [4] Chartrand S. Varicella Vaccine. *Pediatric Clinics of North America* 2000; **47**(2):
- [5] Yagi T, Karasuno T, Hasegawa T, et al. Acute abdomen without cutaneous sing of varicella zoster virus infection as a late complication of allogeneic bone marrow transplantation: importance of empiric therapy with acyclovir. *Bone Marrow Transplant* 2000; **25**(9): 1003-5
- [6] Perrone C, Lazanas M, Leport C, et al. Varicella in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 1990; **126**(8): 1033-6
- [7] Hollenstein U, Thalhammer F, Burgmann H. Disseminated intravascular coagulation (DIC) and rhabdomyolysis in fulminant varicella infection--case report and review f the literature. *Infection* 1998; **26**(5): 306-8
- [8] Ibáñez. Varicela neonatal: a propósito de un caso con bronconeumonía y edema hemorrágico pulmonar. *An Esp Pediatr* 2001; **55**(1): 58-60
- [9] Rianza G, De la Torre E, Mencía B, et al. Complicaciones de la varicela en niños. *An Esp Pediatr* 1999; **50**: 529-62
- [10] Ziebold C, Von Kries R, Lang R, et al. Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: A 1-year survey. *Pediatrics* 2001; **108** (5):
- [11] Arredondo G, Mendoza L, Hernández P et al. Complicaciones de la varicela. *Bol. Med. Hosp. Infant.* 1978; **35**(1): 177-87

- [12] Abzug M, Cotton M. Severe chickenpox after intranasal use of corticosteroids. *J Pediatr* 1993; **123**: 577-9
- [13] Peterson CL, Mascola L, Chao SM, et al. Children hospitalized for varicella: A prevaccine review. *J Pediatr* 1996; **129**: 529
- [14] Diep T, Kubota M, Takeshita K, et al. Varicella-associated acute necrotizing encephalopathy with a good prognosis. *Brain & Development* 2001; **23**: 54-7
- [15] Cardo E, Pineda M, Vilaseca MA, et al. Risk factors in cerebrovascular disease in childhood. *Rev Neurol* 2000; **30**(1): 21-7
- [16] Charkes N. Purpuric chickenpox: Report of a case, review of the literature and classification by clinical features. *Ann Intern Med* 1961; **54**: 745-59
- [17] Law B. The immunization monitoring program active (IMPACT) prospective five year study of Canadian children hospitalized for chickenpox or an associated complication. *Pediatr Infect Dis J* 2000; **19**(11): 1053-9
- [18] Tseng HW. Complications of varicella in children: emphasis on skin and central nervous system disorders. *J Microbiol Immunol Infect* 2000; **33**(4): 248-52
- [19] Kakinuma H, Itoh E. A continuous infusion of acyclovir for severe hemorrhagic varicella. *N Engl J Med* 1997; **336**(10): 732-3
- [20] Hara T, Mizuno Y, Igarashi H, Ueda K. Intravenous gamma globulin therapy for thrombocytopenic purpura associated with active varicella infection. *Eur J Pediatr* 1987; **146**(5): 531-2
- [21] Yeager AM, Zinkham WH. Varicella-associated thrombocytopenia: clues to the etiology of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Johns Hopkins Med J* 1980; **146**(6): 270-4
- [22] Nguyen P, Reynaud J, Pouzol P, et al. Varicella and thrombotic complications associated with transient protein C and protein S deficiencies in children. *Eur J Pediatr* 1994; **153**(9): 646-9

- [23]Mayer J, Beardsley D. Varicella-associated thrombocytopenia: Autoantibodies against platelet surface glycoprotein V. *Pediatr Res* 1996; **40**: 615-619
- [24] Kayemba K, Francois P, Pollack B, et al. Localized thrombotic purpura: A rare complication of chickenpox. *J Pediatr* 1997; **130**: 655-7
- [25] Miller H, Stephan M. Hemorrhagic varicella: A case report and review of the complications of varicella in children. *Am J Emerg Med* 1993; **11**: 633-638

