

ISSN 0120-4157

# Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

## PUBLICACIÓN ANTICIPADA EN LINEA

El Comité Editorial de *Biomédica* ya aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta los conceptos de los pares académicos que lo evaluaron. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo.

Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos pero, por favor, recuerde que la versión impresa final y en formato pdf pueden ser diferentes.

### Citación provisional:

**Corti M, Villafañe MF, Correa J.** Síndrome de Ramsay Hunt: A propósito de dos casos con identificación del genoma de herpes virus varicela-zoster en el líquido cefalorraquídeo. *Biomédica*. 2022;42 (1).

Recibido: 02-02-21

Aceptado: 15-07-21

Publicación en línea: 19-07-21

**Síndrome de Ramsay Hunt: A propósito de dos casos con identificación del genoma de herpes virus varicela-zoster en el líquido cefalorraquídeo**

**Ramsay Hunt syndrome: Report of two cases with identification of the varicella-zoster herpes virus genome in cerebrospinal fluid**

**Síndrome de Ramsay Hunt**

Marcelo Corti <sup>1,2</sup>, María F. Villafañe <sup>1,2</sup>, Jorge Correa <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Medicina, Orientación Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> División VIH-Sida, Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

**Correspondencia:**

Marcelo Corti, Departamento de Medicina, Orientación Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

**Incluir contacto telefónico**

marcelocorti@fibertel.com.ar

**Contribución de los autores:**

Todos los autores contribuyeron en la recopilación de la información relevante, el análisis de los datos clínicos, los resultados de laboratorio, la búsqueda bibliográfica ampliada y la redacción del manuscrito.

Como los otros alfa-herpes virus, el (VZV) establece un estado de latencia en los ganglios neurales que sigue a la infección primaria (varicela). La reactivación de una infección latente por VZV desde los ganglios de la raíz dorsal da como resultado el herpes zóster (HZ). La erupción debida a HZ se caracteriza por lesiones cutáneas metaméricas que se acompañan de dolor neurítico y comprometen con mayor frecuencia a ancianos y sujetos inmunocomprometidos, en especial aquellos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Las complicaciones que se observan en esta población de pacientes incluyen neumonía, hepatitis y compromiso del sistema nervioso central (meningitis y encefalitis). Distintos síndromes clínicos se asocian al HZ de localización craneal, incluyendo la parálisis facial periférica y el síndrome de Ramsay Hunt. El síndrome de Ramsay Hunt es la segunda causa en frecuencia de parálisis facial periférica, con una gran variedad de presentaciones clínicas. La parálisis facial acompaña al 60% a 90% de los casos de síndrome de Ramsay Hunt, puede preceder o presentarse con posterioridad a las lesiones cutáneas y tiene peor pronóstico que la parálisis de Bell. En este trabajo se describen dos casos de HZ del ganglio geniculado con parálisis facial periférica que coincidió temporalmente con la aparición de las lesiones cutáneas vesiculosas en conducto auditivo externo y pabellón auricular (síndrome de Ramsay Hunt multimetamérico). En ambos casos se identificó el genoma del VZV por PCR en el LCR.

**Palabras clave:** Herpes zoster; HIV; síndrome de inmunodeficiencia adquirida; parálisis facial; líquido cefalorraquídeo.

Like other alpha-herpesviruses, varicella-zoster virus (VZV) establishes latency in neural ganglia following primary Infection (varicella). Reactivation of latent VZV infection from dorsal root ganglia results in herpes zoster (HZ). HZ eruption is characterized by a localized cutaneous lesions accompanied by neuralgic pain that occurs most commonly in older and immunocompromised persons, especially human immunodeficiency virus (HIV) infected patients. Commonly reported complications include VZV pneumonia, meningitis, encephalitis, and hepatitis. Distinct neurologic syndromes have been described associated with HZ as a variety of cranial and peripheral nerve palsies, including Bell's palsy and Ramsay Hunt syndrome. Ramsay Hunt syndrome is the second most common cause of peripheral facial paralysis, with a varied clinical presentation. The facial paralysis in this syndrome occurs in 60-90 % of cases, is peripheral and may precede or appear after of the cutaneous lesions with a worse prognosis than idiopathic Bell paralysis. Here we present 2 cases of HZ of geniculate ganglia with peripheral facial paralysis coinciding with vesicular herpetic otic lesions (multimetameric Ramsay Hunt syndrome). In the two cases amplifiable varicella-zoster viral DNA was found in cerebrospinal fluid by RT-PCR Multiplex.

**Key words:** Herpes zoster; HIV; acquired immunodeficiency syndrome; facial paralysis, cerebrospinal fluid.

El virus varicela-zóster (VZV) o herpes virus humano tipo 3 (HHV-3) pertenece al género *Varicellovirus*. El genoma es el más pequeño de todos los miembros de la familia *Herpesviridae*. Las especies de esta familia se agrupan en 3 subfamilias de acuerdo con las características de su genoma, estructura, tropismo tisular, efecto citopático y células en las que se mantienen como infección latente. Estas familias se denominan alfa, beta y gamma *Herpesvirinae*. El VZV pertenece a la alfa *Herpesviridae* (1). Cuando el VZV ingresa por primera vez al organismo de un hospedero susceptible, produce la primoinfección o varicela, de patogenia exógena, cuya primera modalidad de diseminación es la hemática (viremia), que ocurre en la erupción máculo-pápulo-vesículo-costrosa característica de esta enfermedad. La segunda forma clínica, o reactivación endógena, es el herpes zóster, que ocurre luego de un período de latencia variable en las células neurales (neuronales y gliales) de los ganglios sensoriales. Esta afección se observa predominantemente en pacientes inmunocomprometidos y ancianos, a partir de la migración del virus por vía axonal hasta la piel, provocando una erupción, generalmente metamérica y, con frecuencia, diseminación a otros órganos como pulmón, hígado y sistema nervioso central (SNC) (2).

## **Casos clínicos**

### **Caso 1**

Paciente varón de 46 años con antecedentes de enfermedad HIV/sida, criptococosis y tuberculosis meníngeas en tratamiento de mantenimiento y consolidación, respectivamente. Ingresa a la Unidad 10, División B del Hospital de Referencia en Enfermedades Infecciosas de CABA, F. J. Muñiz, por presentar

lesiones máculo-pápulo-vesiculosas localizadas en la hemicara derecha, pabellón auricular y dorso de la lengua homolateral, compatibles con herpes zoster multimetamérico. El paciente había iniciado recientemente el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) con un esquema en base a dolutegravir 50mg/día, emtricitabina 200mg/día y tenofovir desoxifumarato 300mg/día. El recuento de linfocitos T CD4+ fue de 134 cél/uL (8%). A su ingreso se realiza tomografía computada (TC) de cerebro, se descartan lesiones ocupantes de espacio y se realiza punción lumbar (PL). Se obtiene líquido cefalorraquídeo (LCR) claro, discreta pleocitosis 8 cél/mL (100% mononucleares); glucorraquia: 40 mg/dL; e hiperproteinorraquia: 1,88 g/L. Se realizó reacción en cadena de la polimerasa para herpes virus en LCR (PCR multiplex) que resultó positiva para la detección del genoma de VZV y negativa para el resto de los herpesvirus. Con diagnóstico de síndrome de Ramsay Hunt estadio I se inicia tratamiento con aciclovir intravenoso a la dosis de 2 gramos por día por 14 días con buena evolución clínica y mejoría de las lesiones de piel y mucosas. Se descartó compromiso ocular y de la audición. Evoluciona favorablemente y se lo externa para su seguimiento en forma ambulatoria.

## **Caso 2**

Paciente varón de 55 años, con diagnóstico de HIV/sida de larga data, con mala adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) que había reiniciado dos meses antes con un esquema en base a dolutegravir 50mg/día, emtricitabina 200mg/día y tenofovir desoxifumarato 300mg/día. Consulta por otalgia, tinnitus, paresia moderada en hemicara izquierda con dificultad para el

cierre ocular (figura 1), asociado a lesiones vesículo-costrosas en pabellón auricular homolateral de 15 días de evolución (figura 2). Se interpreta como erupción por VZV con compromiso de más de un par craneal y síndrome de Ramsay-Hunt estadio III. Al examen físico se constata, paresia moderada en hemicara izquierda con dificultad en el cierre ocular asociado a lesiones vesiculo-costrosas en pabellón auricular homolateral. El recuento de linfocitos T CD4+ fue de 111 cél/ $\mu$ L (3%) y la carga viral para VIH indetectable:  $< 40$  copias/mL ( $\log_{10} < 1,60$ ). Se realizó TC de cerebro donde se descartan lesiones ocupantes de espacio; se efectúa PL obteniéndose LCR claro, normotenso, con 5 cél/mL; glucorraquia: 74 mg/dL; proteínas: 0.33 g/L. La PCR multiplex en LCR resultó positiva para la detección del genoma del VZV y negativa para el resto de los herpesvirus. Se inicia tratamiento con aciclovir intravenoso (IV) a dosis de 2 gramos por día por 14 días con buena evolución clínica y con mejoría de las lesiones de piel y mucosas. Durante internación intercorre con falla renal y síndrome vertiginoso por lo que se agregan corticoides a la dosis de 1 mg/kg/día. Requiere cuidados intensivos para manejo de función renal por 72 horas. Se completa tratamiento con aciclovir IV por 14 días.

Al finalizar el tratamiento, se realizó nueva PL de control con 3 cél/mL; glucorraquia: 102 mg/dL, proteínas: 0.35 g/L. La PCR para VZV resultó negativa. Con mejoría clínica y de la función renal se da de alta para continuar seguimiento y control ambulatorio.

### ***Consideraciones éticas***

Se obtuvo la autorización de los pacientes para publicar los casos clínicos y la autorización del paciente del caso 2 para la publicación de la iconografía.

### **Discusión**

El IX par craneal o nervio glossofaríngeo, se origina en el ganglio geniculado, en la superficie lateral del bulbo, cerca del primer codo del VII par craneal y de los núcleos de origen de los nervios vago (X par) y espinal o accesorio. Contiene fibras motoras y sensitivas. Las fibras motoras inervan el músculo estilo-faríngeo y el músculo constrictor superior de la faringe. Las sensoriales, transmiten la sensibilidad general de la orofaringe y la sensación gustativa del 1/3 posterior de la lengua. El herpes zóster ótico, descrito por Ramsay Hunt en 1907, es un síndrome que asocia parálisis facial periférica y erupción cutánea pápulo-vesiculosa que puede comprometer la membrana timpánica y el conducto auditivo externo homolateral. En ocasiones la erupción se extiende al pabellón auricular ipsilateral o la mucosa oral, como consecuencia de la afectación del ganglio geniculado por el VZV (3). La parálisis facial es muy parecida a la llamada parálisis de Bell. La afectación de los ganglios de Corti y Scarpa se acompaña de vértigo, tinnitus, nistagmus, náuseas, vómitos e hipoacusia neurosensorial, por el compromiso del VIII par craneal por proximidad (4). Se estima que este síndrome incluye entre el 7% al 16% del total de las parálisis faciales periféricas unilaterales no traumáticas; la afectación facial suele aparecer entre 4 y 15 días después de la erupción, y su evolución es más severa que la parálisis facial de Bell. La recuperación completa sólo sucede en el 50% de los adultos (5).



Los sujetos inmunodeprimidos están particularmente expuestos a desarrollar esta enfermedad, especialmente aquellos que reciben un tratamiento inmunosupresor, individuos infectados por el virus VIH (como los casos que se describen) y los portadores de enfermedades malignas hematológicas (6). La presentación clínica es muy variada, y clásicamente se clasifica a esta enfermedad en 4 estadios: estadio I: incluye otalgia y erupción de vesículas en el territorio del nervio facial; estadio II: incluye además de lo anterior, una parálisis facial periférica homolateral; estadio III o síndrome de Sicard, con la triada de dolor-erupción-parálisis facial a la que se añaden acúfenos e hipoacusia perceptiva de difícil recuperación y, a veces, episodios de vértigo. El estadio IV se caracteriza por la afectación de otros pares craneales, en especial, el V par, por lo que se trataría de una polineuropatía craneal<sup>7</sup>. La presentación del síndrome de Ramsay Hunt como una polineuropatía de varios pares craneales fue descrita por Aviel y Marshak (7) que comprobaron la participación de los siguientes nervios en orden decreciente: VII, VIII, IX, V, X y VI, siendo rara la participación del resto de los pares craneales.

Las manifestaciones clínicas dependen del territorio o territorios que inervan los pares craneales afectados, siendo su característica esencial la de ser estrictamente unilateral, deteniéndose en línea media, como en toda erupción zosteriana. La sobreinfección de las lesiones, sobre todo las cutáneas, es frecuente. El diagnóstico en la mayoría de los casos es clínico, por su evolución las lesiones cutáneas típicas en el oído externo y a veces en otras zonas de la cabeza y el cuello con carácter metamérico (6). En general, la erupción vesiculosa precede a la parálisis facial; sin embargo, en un 14% de los casos esta erupción

es posterior y complica el diagnóstico (8) En otros pacientes, las vesículas herpéticas no llegan a aparecer; a esta forma clínica se la conoce como *zoster sine herpete* y, en algunos estudios, supone el 16% del total de las parálisis faciales periféricas (9). De esta manera, una pequeña proporción de pacientes diagnosticados inicialmente de parálisis idiopática de Bell, podrían ser en realidad *zoster sine herpete* o síndrome de Ramsay Hunt atípicos (6,10).

Aunque el diagnóstico es eminentemente clínico, es posible detectar serologías específicas para el VZV hasta en el 25 % del total de parálisis faciales. Mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha podido detectar el genoma de VZV en el 89 % de los casos de Ramsay Hunt estudiados, pero son técnicas que confirman el diagnóstico tardíamente y no están disponibles en todos los centros (6). La única prueba útil y para evaluar las lesiones cutáneas, por su rapidez de ejecución y sencillez de interpretación, es el citodiagnóstico de Tzanck (11).

Cualquier persona que haya padecido varicela es susceptible de presentar un síndrome de Ramsay Hunt. La reactivación del VZV puede causar varicela en los contactos si estos no han transcurrido una varicela o no han sido vacunados previamente.

Como tratamiento, los antivirales más aconsejables son: aciclovir 30 mg/kg/día de 10 a 14 días, famciclovir 500 mg/cada 8 h durante 7 días o valaciclovir 1 g/cada 8 h durante 5 días. Estos dos últimos tienen la ventaja de su menor frecuencia de dosificación y la menor duración del tratamiento (12). Con respecto al uso de corticosteroides en estos casos, Coulson S y col. (13) en un estudio retrospectivo sobre factores de pronóstico en 101 pacientes con síndrome de Ramsay Hunt

concluyen que, el uso temprano de los mismos asociados al tratamiento antiviral, tuvo mayores beneficios en comparación con aquellos que no los habían recibido. Una explicación posible para este hallazgo es que el efecto antiinflamatorio de los esteroides es más beneficioso en el momento de mayor inflamación sobre los nervios craneales por VZV. En los dos casos que se describen, el uso de esteroides fue necesario en el paciente número 2 por el gran componente vertiginoso que formaba parte del cuadro clínico. En los 2 pacientes que se presentan se utilizó la formulación intravenosa de aciclovir por la detección del genoma viral en el LCR por PCR. La evolución fue muy favorable en ambos casos.

### **Conclusión**

En conclusión, las complicaciones neurológicas del VZV son mucho más frecuentes en los pacientes inmunocomprometidos y, dentro de ellos, los infectados por VIH. En estos casos se observan formas cutáneas diseminadas (que simulan una varicela) y compromiso visceral, incluyendo el SNC. A este nivel, lo más común es el compromiso vascular (vasculitis/angeítis granulomatosa de grandes vasos) que puede simular un accidente cerebrovascular agudo (encefalitis de grandes vasos) y la hemiparesia contralateral tardía denominada así porque generalmente ocurre algunas semanas después de un episodio de herpes zóster que compromete la primera rama del V par (trigémino) (14-16). La afectación de las meninges como quedó comprobada en los dos casos que se presentan es muy infrecuente y está escasamente citada en la literatura médica (17,18).

### **Conflicto de intereses**

Los autores no tienen conflicto de intereses para declarar.

## Financiación

No se recibieron recursos económicos para esta publicación.

## Referencias

1. **Ferrés M.** Características de la familia *Herpesviridae*. En: Carballal G, Oubiña JR. *Virología Médica*. 4ª ed. Buenos Aires: Ed Corpus; 2015. p. 394-5.
2. **Ferrés M.** Virus varicela zóster (VZV) (Herpes virus humano 3). En: Carballal G, Oubiña JR. *Virología Médica*. 4ª ed. Buenos Aires: Ed Corpus; 2015. p. 401-3.
3. **Sweeney CJ, Tilden DH.** Ramsay Hunt syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71:149-54.
4. **Kuhweide R, Van de Steene V, Vlaminck S, Casselman JW.** Ramsay-Hunt syndrome: pathophysiology of cochleovestibular symptoms. *J Laryngol Otol*. 2002;116:844-8. <https://doi.org/10.1258/00222150260293691>
5. **Peitersen E.** Bell's palsy: the spontaneous course of 2500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2002;594:4-30.
6. **Martínez Oviedo A, Lahoz Zamarro MT, Uroz del Hoyo JJ.** Síndrome de Ramsay-Hunt. *An Med Interna (Madrid)*. 2007;24:31-4.
7. **Aviel A, Marsahak G.** Ramsay Hunt syndrome: a cranial polyneuropathy. *Am J Otolaryngol*. 1982;3:61-6. [https://doi.org/10.1016/s0196-0709\(82\)80035-5](https://doi.org/10.1016/s0196-0709(82)80035-5)
8. **Murukami S, Honda N, Mizobuchi M, Nakashiro Y, Hato N, Gyo K.** Rapid diagnosis of varicella zoster virus infection in acute facial palsy. *Neurology*. 1998;51:1202-5. <https://doi.org/10.1212/wnl.51.4.1202>

9. **Morow MJ.** Bell's palsy and herpes zoster oticus. *Curr Treat Options Neurol.* 2000;2:407-16. <https://doi.org/10.1007/s11940-000-0039-5>
10. **Orgaz Gallego MP, Curbelo del Bosque JM, Tricio Armero MA, Pérez Sanchez S.** Síndrome de Ramsay Hunt. A propósito de un caso. *Rev Clin Med Fam.* 2016;9:119-22.
11. **Bianchi M, Santiso G, Lehmann E, Walker L, Arechavala A, Maiolo E,** et al. Utilidad del citodiagnóstico de Tzanck en un hospital de enfermedades infecciosas de la ciudad de Buenos Aires. *Dermatol Argent.* 2012;18:42-6.
12. **Bhupal HK.** Ramsay Hunt syndrome presenting in primary care. *Practitioner.* 2010;254:33-53.
13. **Coulson S, Croxson GR, Adams R, Oey V.** Prognostic factors in Herpes Zoster oticus (Ramsay Hunt Syndrome). *Otol Neurotol.* 2011;32:1025-30. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e3182255727>
14. **Hilt DC, Buchholz D, Drumholz A, Weiss H, Wolinsky JS.** Herpes zoster ophthalmicus and delayed contralateral hemiparesis caused by cerebral angiitis: diagnosis and management approaches. *Ann Neurol.* 1983;14:543-53. <https://doi.org/10.1002/ana.410140509>
15. **Metta HA, Mammana L, Redini L, Bruggesser F, Bouzas MB.** Difficulties in the diagnosis of delayed contralateral hemiparesis due to varicella-zoster virus in an HIV-positive patient. *Int J Infect Dis.* 2009;13:e329-30. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2008.12.006>
16. **Gilden DH, Kleinschmidt-De Masters BK, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ.** Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus.

N Engl J Med. 2000;342:635-45.

<https://doi.org/10.1056/NEJM200003023420906>

17. **Corti M, Trione N, Villafañe MF, Risso D, Yampolsky C, Mamanna L.** Acute meningoencephalomyelitis due to varicella-zoster virus in an AIDS patient: report of a case and review of the literature. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011;44:784-6. <https://doi.org/10.1590/s0037-86822011000600026>
18. **Corti M, Villafañe MF, Vittar N, Banco MC, Priarone M, Mamanna L, et al.** Meningoencephalitis due to varicella zoster virus in AIDS patients. Report of eleven cases and review of the literature. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2015;57:505-8. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652015000600007>

**Figura 1.** Parálisis facial periférica izquierda con imposibilidad para el cierre palpebral y caída de la comisura labial.





**Figura 2.** Erupción vesículo-costrosa en C A Externo y pabellón auricular por HZ.