

LIBRO PARA LA FORMACIÓN DE LOS RESIDENTES EN OFTALMOLOGÍA

CÓRNEA

8

Herpes zóster oftálmico

Lara Borrego Sanz

Unidad de superficie e inflamación ocular. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE OFTALMOLOGÍA

INTRODUCCIÓN

El virus varicela-zóster (VVZ o virus del herpes humano tipo 3) muestra una distribución geográfica mundial y causa 2 síndromes virales distintos. Por un lado, la primoinfección que se presenta como varicela y constituye la principal enfermedad contagiosa infantil, generalmente benigna, que aparece durante las epidemias anuales de primavera en climas templados. Por otro lado, el herpes zóster (HZ o culebrilla), que se manifiesta típicamente en forma de dolor localizado en la distribución de un dermatoma acompañado de erupción vesicular. Habitualmente ocurre en edades avanzadas, sin patrón estacional y es fruto de la reactivación del VVZ latente dentro de los ganglios sensoriales espinales o craneales. La afectación ocular puede ocurrir en ambos casos, así como en asociación con la propia vacunación.

DEFINICIÓN

La afectación por el HZ de la primera división o rama oftálmica (V1) del nervio trigémino (V) es lo que se denomina herpes zóster oftálmico (HZO), y es aproximadamente 20 veces más común que la afectación de la segunda (V2) o de la tercera división (V3). (Afectación > en rama oftálmica > maxilar > mandibular) (fig. 1).

A su vez, la división oftálmica da lugar a tres ramas terminales: la rama frontal, que es la más comúnmente involucrada en el HZO, seguida de la nasociliar y la lagrimal. El nervio frontal inerva el párpado superior, la frente, y parte de la conjuntiva superior. El nasociliar inerva la piel de la punta de la nariz y se divide posteriormente en los nervios ciliares largos, proporcionando inervación sensorial al globo ocular, incluida la esclera, córnea y úvea. Por esta razón, la afectación de la punta o de los lados de la nariz, también conocida como signo de Hutchinson's, está altamente correlacionada con la afectación ocular. La enfermedad se presenta típicamente como una erupción vesicular aguda y dolorosa, distribuida a lo largo de un único dermatoma que no cruza la línea media, y generalmente tras un período prodrómico de fiebre, malestar, parestesias, cefalea y dolor ocular. El desarrollo de nuevas lesiones ocurre durante la primera semana mostrándose una posterior resolución



Figura 1: HZ en la distribución cutánea de la primera rama del nervio trigémino (V1).

de las mismas de 2 a 6 semanas después. La afectación ocular también puede ocurrir en ausencia de erupción cutánea (zóster sine herpete).

FACTORES DE RIESGO

La incidencia y gravedad del HZ aumentan con la edad, siendo los pacientes mayores de 60 años los de mayor riesgo. Aproximadamente del 20% al 30% de la población desarrolla HZ en algún momento de su vida, llegando a afectar al 50% de las personas que viven hasta los 85 años. El HZO supone aproximadamente el 10% al 20% de los casos de HZ, y de ellos el 50% sufren compromiso ocular si no se tratan con antivirales. Los individuos inmunodeprimidos como los VIH, tienen un riesgo 15 veces mayor de desarrollar HZ, y es más probable que padezcan un curso más prolongado, con más recurrencias y probabilidad de desarrollar complicaciones severas como mielitis y vasculopatía. El HZ es inusual en niños menores de 10 años, siendo el principal factor de riesgo sufrir varicela adquirida durante el primer año de vida o la infección por VVZ intra útero por contagio de varicela durante la gestación. En niños mayores de 10 años, al igual que en los adultos, el HZ se relaciona con estados de inmunosupresión, neoplasias, trastornos sanguíneos, infección por VIH o uso de inmunosupresores sistémicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- **Párpados:** se han descrito manifestaciones como el edema palpebral, formación de vesículas, cambios cicatriciales (ptosis, ectropión o entropion), blefaritis, triquiasis, lagofthalmos y necrosis palpebral (fig. 2).
- **Conjuntiva:** Entre los posibles hallazgos conjuntivales se incluyen la hiperemia conjuntival, petequias, vesículas, conjuntivitis folicular, pseudomembranas y simbléfaron.
- **Córnea:** la afectación ocular más frecuente es la queratitis herpética, pudiendo alcanzar el 65% de los casos. Se pueden distinguir varias formas de afectación corneal:
 - Queratitis epitelial punteada: hallazgo temprano, precursor de las pseudodendritas ocasionado por la replicación viral con destrucción epitelial (fig. 3).
 - Pseudodendritas: aparecen a los pocos días del inicio del rash cutáneo y se resuelven en 4-6 días. Destaca su carácter transitorio y su capacidad para migrar alrededor de la córnea, mostrando una mínima tinción y a diferencia de las den-

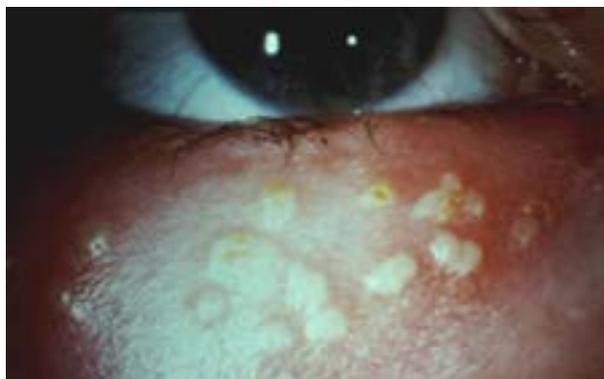


Figura 2: Múltiples vesículas palpebrales en un paciente con infección por HZ.

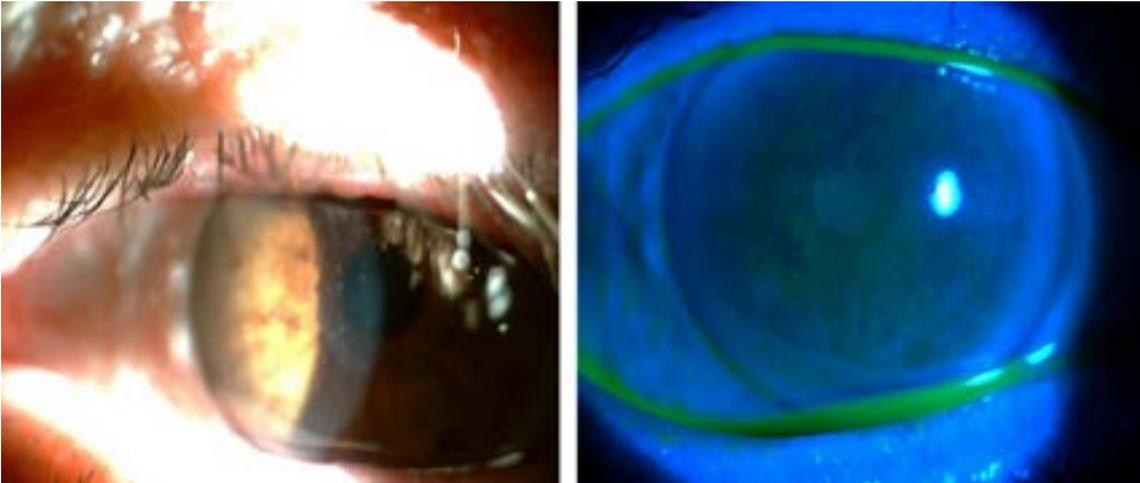


Figura 3: Queratitis epitelial microdendrítica durante un episodio de HZO observada mediante iluminación directa y tinción con fluoresceína.

dratas por virus herpes simple (VHS) no poseen bulbos terminales (fig. 4 y 5) En ocasiones es necesario hacer diagnóstico diferencial con otras entidades que causan lesiones pseudodendritiformes como la queratitis por *Acanthamoeba* o la tirosinemia tipo 2.

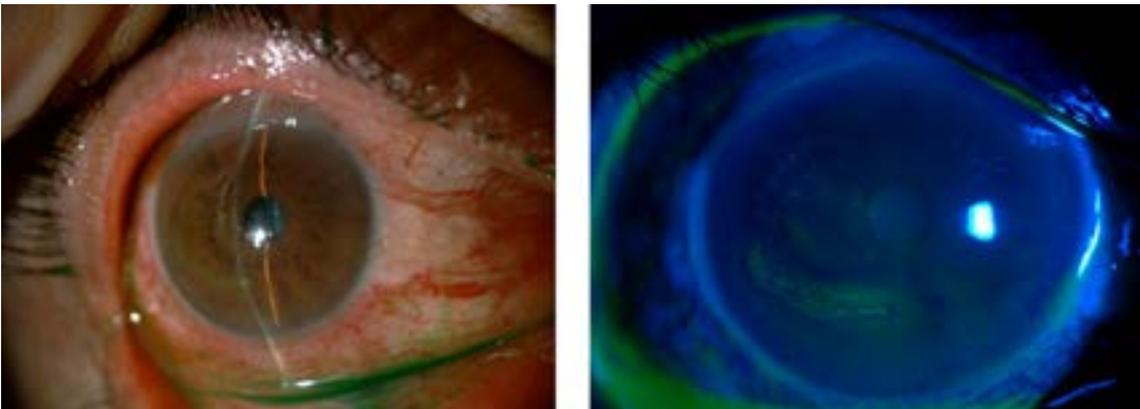


Figura 4: Lesión pseudodendritiforme, sin bulbos terminales y menos ramificaciones que las dendritas por VHS, observada mediante luz directa y tinción con fluoresceína.

- Queratitis ulcerativa: producidas por respuesta inmune, suelen ser lesiones periféricas y pueden llegar a perforarse.
- Placas de moco dendritiformes: aparecen en el 5% de los casos, a veces meses después del cuadro agudo. Se caracterizan por la aparición de placas de moco elevadas en el epitelio, que sobre todo tiñen con rosa bengala. Pueden ser

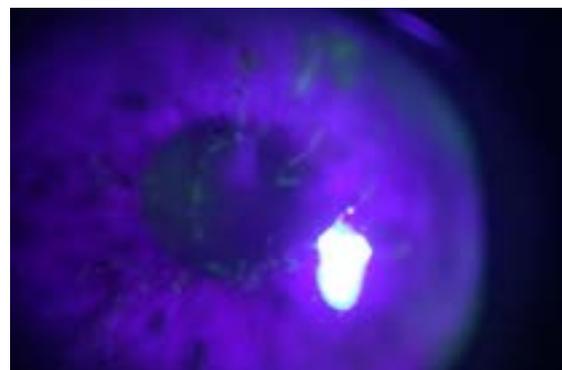


Figura 5: Lesiones pseudodendritiformes dispersas que tiñen débilmente con fluoresceína típicas de HZ.

lineales o ramificadas, están bien delimitadas y no representan replicación activa del virus (fig. 6).

- Queratitis estromal: aparece en el 50% de los casos con afectación epitelial durante las primeras 1 a 3 semanas. La queratitis estromal anterior es el resultado de una respuesta inmunomediada al virus y se caracteriza por la aparición de gránulos numulares subepiteliales. La queratitis estromal profunda se presenta con un edema corneal marcado y si se cronifica conduce a una degeneración lipídica. Pueden desarrollarse también anillos estromales inmunes.
- Endotelitis o queratitis disciforme: inflamación endotelial primaria que da lugar a un edema corneal central o paracentral, redondeado y bien delimitado, acompañado de precipitados queráticos (Prks), Tyndall y flare. Puede representar infección viral directa del endotelio o una reacción inmunitaria (fig. 7).

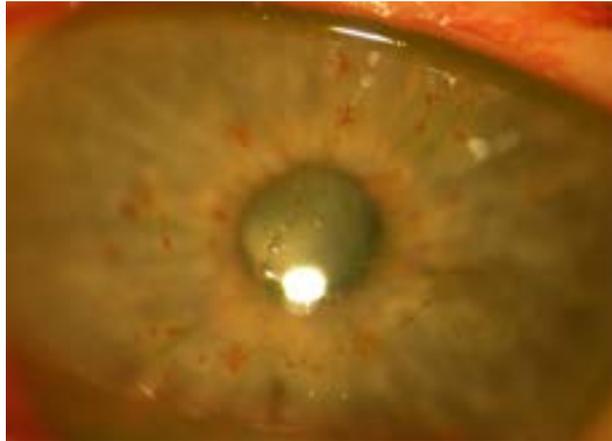


Figura 6: Placas de moco dendritiformes que tiñen con rosa bengala.

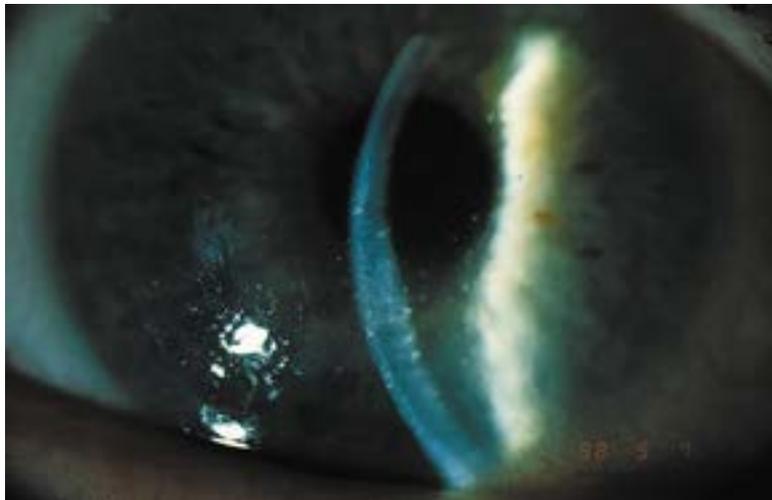


Figura 7: Endotelitis por VVZ con edema estromal y epitelial suprayacente acompañado de precipitados corneales.

- Queratopatía neurotrófica: aparece en el 20% de los casos por la disminución de la sensibilidad corneal y posterior pérdida de la integridad epitelial y disfunción lagrimal. En ocasiones se manifiesta como una epiteliopatía difusa y problemas superficiales crónicos, con la formación de úlceras severas y placas cálcicas.
- Otras formas: queratopatía por exposición asociada a anomalías cicatriciales palpebrales, pannus, vascularización corneal o leucomas.

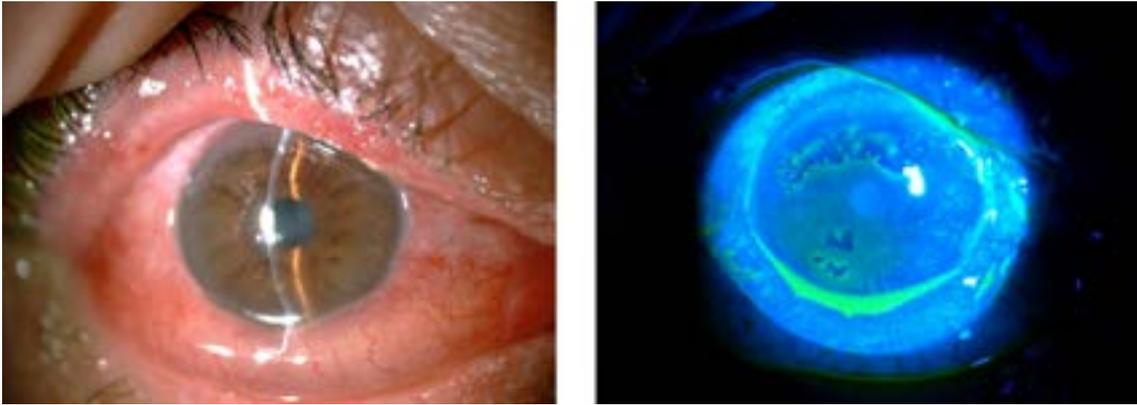


Figura 8: Escleroqueratitis difusa con quemosis inferior en HZO observada mediante iluminación directa y tinción con fluoresceína.

- **Epiescleritis/escleritis:** además de cuadros de epiescleritis y escleritis nodular o difusa, podemos encontrar vasculitis limbar, escleroqueratitis, atrofia escleral parcheada o escleritis posterior dolorosa (figs. 8 y 9).
- **Iris:** afectación en forma de atrofia segmentaria del iris debido a necrosis e isquemia vascular y pupila de Argyll-Robertson por compromiso del ganglio ciliar (figs. 10 y 11).
- **Uveítis:** suele aparecer 2-4 semanas tras el inicio del HZO y a menudo se acompaña de queratitis, cursa de manera crónica y unilateral. Entre sus características se encuentran los PrKs granulomatosos, la atrofia iridiana parcheada o sectorial, la distorsión pupilar, así como picos de hipertensión ocular muy sugestivos. El tratamiento se realiza mediante agentes antivirales sistémicos y corticosteroides tópicos (fig. 12).



Figura 9: Escleritis nodular producida por HZ.



Figura 10: Atrofia iridiana y borde irregular de la pupila tras uveítis por VVZ.

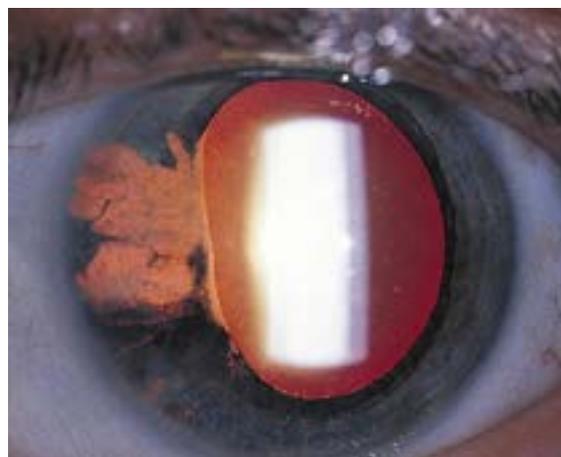


Figura 11: Gran atrofia del iris observada mediante retroiluminación.



Figura 12: Precipitados retroqueráticos granulomatosos y pupila irregular en uveítis crónica por VVZ.

- **Retina:** en segmento posterior podemos encontrar vasculitis retiniana, oclusiones de la arteria central de la retina o retinopatía necrotizante herpética. Esta última entidad, puede manifestarse mediante dos patrones clínicos reconocibles, la necrosis retiniana aguda y la necrosis retiniana externa progresiva. Por lo general, la primera ocurre en personas sanas o pacientes VIH con disfunción inmune leve y recuentos de CD4 elevados, mientras que la última generalmente se desarrolla en aquellos que están gravemente inmunodeprimidos.
- **Nervio óptico:** puede aparecer una neuropatía óptica isquémica.
- **Parálisis oculomotoras:** ocasionan diplopía y son frecuentemente observadas en episodios de HZO agudo si se realiza una exploración minuciosa, aunque generalmente poseen un curso transitorio. Puede haber participación del tercero (el más frecuente), cuarto o sexto par craneal, debido a vasculitis en el ápex orbitario (síndrome del ápex orbitario, que comprende la asociación de neuropatía óptica, oftalmoplejía y anestesia palpebral) o a la disfunción del tronco del encéfalo.

El síndrome de Ramsay Hunt se caracteriza por la erupción de vesículas de HZ a nivel auricular, parálisis facial y lesiones cocleovestibulares debido a la afectación del V y VII pc.

DIAGNÓSTICO

Principalmente clínico y basado en los hallazgos cutáneos y el examen con lámpara de hendidura. La evaluación de la AV, PIO, FO y la estesiometría corneal se realizan para determinar posibles complicaciones. El análisis del humor acuoso mediante el coeficiente de Goldmann-Witmer y la PCR del genoma del virus se utilizan para la confirmación diagnóstica, así como para distinguir entre las posibles etiologías virales que ocasionan uveítis anteriores (UA) hipertensivas. Otras pruebas como cultivos virales y test serológicos (Ac IgG), pueden ser necesarios en casos que entrañen mayor complejidad diagnóstica como el HZ sine herpete. El frotis de Tzanck adquiere un papel diagnóstico relevante en formas clínicas atípicas. En los pacientes con HZ diseminado (múltiples dermatomas involucrados), bilateralidad, progresión de curso grave o aquellos con factores de riesgo importantes, es razonable considerar realizar una prueba de VIH para descartar inmunodeficiencia adquirida.

TRATAMIENTO

- **Tratamiento sistémico:** todos los pacientes con HZO agudo deben recibir terapia antiviral oral para acortar el curso de la enfermedad y reducir la frecuencia y gravedad de las complicaciones oculares. La administración debe realizarse en las primeras 72 horas de aciclovir oral 800 mg cinco veces al día o valaciclovir 1.000 mg tres veces al día o famciclovir 500 mg tres veces al día durante 7 a 10 días. Valaciclovir y famciclovir, con mejor biodisponibilidad y una dosificación más manejable que aciclovir, han demostrado ser igual de eficaces en el tratamiento del HZO. Los antivirales sistémicos son capaces de alcanzar niveles óptimos de concentración en la cámara anterior, debiendo utilizarse en casos de iridociclitis o trabeculitis por VVZ crónicas al menos hasta que la enfermedad esté controlada. En estos casos, para disminuir las recurrencias puede ser necesaria la terapia de mantenimiento, administrándose dosis de aciclovir de 400 mg 2 veces al día o valaciclovir 1.000 mg 1 vez al día o famciclovir 500 mg 1 vez al día.
En pacientes inmunodeprimidos debe usarse aciclovir 10 mg/kg por vía intravenosa cada ocho horas durante al menos 7 días o Foscarnet 90 mg/kg intravenoso cada 12 horas (generalmente reservado para enfermedades graves o resistentes al aciclovir).
En cuanto a los corticoides orales, aunque su uso es objeto de controversia, se recomiendan para mejorar el control de dolor agudo, y en casos de importante afectación neurológica y oftalmológica, como en el síndrome de Ramsay-Hunt y las arteritis granulomatosas, en dosis de 1 mg/kg/día 1 semana disminuyendo progresivamente. Se ha visto que reducen la duración de la enfermedad, la severidad del dolor y la incidencia de neuralgia postherpética (NPH).
- **Tratamiento tópico:** los corticosteroides son necesarios para controlar la inflamación del segmento anterior. La dosis y duración del tratamiento debe decidirse individualmente en función de la actividad inflamatoria. El ciclopléjico se administra con el fin de reducir el dolor y prevenir la formación de sinequias posteriores. Los antibióticos tópicos pueden usarse como profilaxis de sobreinfección bacteriana. Se pueden considerar los agentes antivirales tópicos, aunque la evidencia es limitada sobre su utilidad en el manejo del HZO excepto cuando aparecen lesiones a nivel epitelial. Se recomienda comenzar a aplicarlos entre 3 y 5 veces al día para después ir disminuyendo la dosis hasta dejar una aplicación al día de mantenimiento.
- La PIO elevada puede tratarse con fármacos antiglaucomatosos tópicos y orales. Los análogos de las prostaglandinas deben evitarse ya que pueden reactivar la infección viral. Además, los corticosteroides tópicos y la terapia antiviral oral también contribuyen al control del aumento de PIO debido a su efecto antiinflamatorio sobre la malla trabecular.
- Tratamiento específico de posibles complicaciones oculares, como desbridamiento corneal en casos de queratitis epitelial recurrente o trasplante de membrana amniótica en casos de úlceras neurotróficas.

- Tratamiento de la NPH: se ha demostrado una disminución del dolor con el uso de gabapentina (Neurontin) y pregabalina (Lyrica), opiáceos como el tramadol y la morfina, y antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina o desimipramina. También se han utilizado la carbamacepina (Tegretol), la crema de capsaicina (inhibidor de la sustancia P) y la lidocaína en parche. En casos recalcitrantes pueden considerarse los bloqueos nerviosos regionales o las inyecciones de toxina botulínica.

Si es preciso realizar una cirugía planificada como una facoemulsificación o una técnica de filtración, el paciente debe estar inactivo, siendo necesario administrar previo a la intervención una terapia profiláctica antiviral oral.

PREVENCIÓN Y VACUNA

El uso de la vacuna contra el HZ se aconseja en todos los individuos mayores de 60 años. Actualmente se dispone de una vacuna viva atenuada y una vacuna recombinante inactivada, siendo esta última más recomendable debido a su mayor eficacia. Si bien la vacunación no protege completamente contra el HZ, las personas vacunadas muestran una disminución en la incidencia de la enfermedad (51%), un curso más corto y menos grave de la misma, reducción del dolor (61%) y de la NPH (67%). Todos los pacientes con HZ deben evitar el contacto con mujeres embarazadas, lactantes o niños que no hayan recibido protección inmunológica, así como con personas inmunodeprimidas.

PRONÓSTICO

El pronóstico en general es favorable en individuos inmunocompetentes que reciben un tratamiento precoz. Se han descrito pérdidas de AV leves o moderadas en el 10% de los casos a los 6 meses de la enfermedad, asociadas en su mayoría a daño en el nervio óptico, opacidades corneales y queratitis por exposición. También la aparición del signo de Hutchinson y las UA se han asociado como predictoras de peor pronóstico visual.

COMPLICACIONES

Aparecen en el 50% de los casos, siendo la complicación más frecuente e incapacitante la NPH.

- La NPH es un dolor neuropático que persiste o se desarrolla tras la resolución de las vesículas cutáneas. El principal factor de riesgo para su aparición es la edad avanzada, aunque también se ha asociado el dolor agudo severo producido por la erupción herpética, la gravedad de los pródromos, y la afectación ocular. La terapia antiviral disminuye la severidad y duración de la afectación cutánea por HZ, pero no previene el desarrollo de NPH. El dolor producido por el HZ puede llegar a ser

gravemente invalidante, especialmente en sujetos con cursos más prolongados de la enfermedad, y a mayor edad del paciente. La NPH se manifiesta en el 37% de los pacientes mayores de 60 años y casi en el 50% de los mayores de 70. Además, aparece en torno al 10-20% de los pacientes con HZO, resolviéndose la mitad en el primer mes y el 80% durante el primer año.

- Meningoencefalitis, mielitis y síndrome de Guillain-Barré: aunque poco frecuentes, pueden aparecer a los 7-10 días tras la erupción cutánea en forma de cefalea, fiebre, alucinaciones, alteraciones del habla, parálisis de pares craneales, convulsiones y déficit motor severo. Se han observado mayoritariamente en individuos con zóster craneal, enfermedad diseminada e inmunodeprimidos severos como pacientes con SIDA.
- Arteritis granulomatosa: consiste en una hemiparesia contralateral a las lesiones cutáneas que se manifiesta semanas o meses tras la enfermedad aguda, producida por una isquemia de la arteria cerebral media. Afecta en el 65% a mayores de 60 años y tiene mal pronóstico.

VARICELA

La primoinfección por VVZ o varicela, se asocia con un cuadro febril, mialgias, anorexia, dolor de garganta y un exantema infeccioso agudo con erupción vesicular. En cuanto a las manifestaciones oftalmológicas, la varicela puede acompañarse de conjuntivitis papilar o epiescleritis leve. Menos frecuentemente podemos encontrar una queratitis microdendrítica, numular, disciforme o iritis. Los cuadros de oftalmoplejía interna, neuritis óptica, neurorretinitis, retinitis y necrosis retiniana aguda son poco frecuentes, aunque deben tenerse en cuenta en niños inmunodeprimidos que padecen varicela. En general la enfermedad tiene un curso autolimitado y requiere tratamiento mínimo en niños sanos. Sin embargo, en recién nacidos, ancianos e inmunosuprimidos puede dar lugar a complicaciones graves como neumonitis y encefalitis. La incidencia de la enfermedad ha disminuido un 90% desde la implementación de la vacuna contra la varicela en 1995.

RESUMEN

El HZ es la segunda manifestación clínica del VVZ después de la varicela. El HZO aparece cuando la enfermedad se presenta en la división oftálmica del quinto par craneal. Sin el uso de terapia antiviral, aproximadamente el 50% de los pacientes con HZ desarrollan compromiso ocular a través de diversas manifestaciones clínicas, como la conjuntivitis, uveítis, epiescleritis, queratitis o retinitis. La afectación ocular puede ser debida al daño directo producido por la infección viral, o como resultado de vasculitis y reacción inmune a los antígenos virales. La complicación más frecuente independientemente de la distribución del dermatoma afectado es la NPH, un dolor neuropático, que persiste o se desarrolla después de que la erupción cutánea se haya resuelto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kanski J, Bowling B. Kanski's Clinical Ophthalmology. A systemic approach. 8th Edition. 2015
2. Liesegang TJ. Herpes zoster ophthalmicus: natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity. *Ophthalmology* 2008 Feb; 115(2 Suppl): S3-12.
3. Cohen EJ. Management and prevention of herpes zoster ocular disease. *Cornea* 2015 Oct; 34 Suppl 10: S3-8.
4. Tugal-Tutkun I, Cimino L, Akova YA. Review for disease of the year: Varicella zoster virus-induced anterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2018; 26 (2): 171-77.
5. Minor M, Payne E. Herpes zoster Ophthalmicus. 2020 Aug 10. In. StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020 Jan-.
6. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open*. 2014, 4(6):e004833.
7. Cohen EJ, Kessler J. Persistent dilemmas in zoster eye disease. *Br J Ophthalmol* 2016; 100 (1): 56-61.
8. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a longterm study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965; 58: 9-20.
9. Jordan DR, Noel LP, Clarke WN. Ocular involvement in varicella. *Clin Pediatr (Phila)*. 1984; 23(8): 434-436.
10. Fernández De Castro LE, Sarraf OA, Hawthorne KM, Solomon KD, Vroman DT. Ocular manifestations after primary varicella infection. *Cornea*. 2006; 25(7): 866-867.
11. Takase H, Kubono R, Terada Y, et al. Comparison of the ocular characteristics of anterior uveitis caused by herpes simplex virus, varicella-zoster virus, and cytomegalovirus. *Jpn J Ophthalmol*. 2014; 58(6): 473-482.
12. Liesegang TJ. Corneal complications from herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology*. 1985; 92(3): 316-324.
13. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(7): 922-928.

PREGUNTA TIPO TEST

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

- 1. Varón de 75 años acude a urgencias con una erupción vesicular dolorosa en la frente que se extiende alrededor de la superficie lateral derecha de la nariz. Afirma que ha tenido dolores de cabeza y se ha sentido más cansado de lo habitual durante los últimos días. Entre sus antecedentes destaca hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2, que están bien controladas con medicación. Señale en las siguientes respuestas si V o F.**
- a) Aunque el signo de Hutchinson a menudo precede a la afectación ocular en el herpes zóster oftálmico, pueden aparecer lesiones oculares en ausencia de este signo.
 - b) La complicación más frecuente que puede desarrollar este paciente es la pérdida de agudeza visual.
 - c) La rama frontal de la división oftálmica del nervio trigémino inerva la piel cerca de la punta de la nariz, así como el iris, la córnea, el cuerpo ciliar y la conjuntiva, razón por la cual las personas con el signo de Hutchinson a menudo también desarrollan enfermedad ocular
 - d) Es necesario iniciar un tratamiento mediante antivirales orales de inmediato.
 - e) Las uveítis anteriores asociadas a VHZ se relacionan con una menor edad de los pacientes afectados, unilateralidad, precipitados queráticos no granulomatosos, atrofia focal del iris e hipertensión ocular.