

*Caso clínico***ENCEFALITIS HERPÉTICA, MÉTODOS DIAGNÓSTICOS****Herpetic Encefalitis, diagnostic methods.**Alex Medina¹, Jeaneth Bú², Lázaro Molina³, Sofia Dubón⁴, Ricardo Galeano⁵**RESUMEN**

La encefalitis herpética es un tipo de encefalitis asociada al virus del Herpes Simple (VHS), es una enfermedad grave del sistema nervioso central. El objetivo de este estudio es realizar un análisis de los diferentes métodos diagnósticos de encefalitis herpética. **Caso Clínico:** paciente femenina de 45 años de edad, con antecedentes personales patológicos negativos; al momento del ingreso presenta cuadro agudo de cefalea, fiebre, alteraciones de conciencia y confusión mental. Con el diagnóstico de ingreso de meningitis bacteriana, previo a su traslado desde el Hospital de San Lorenzo al Hospital Escuela Universitario, fue tratada con antibióticos e ingresada a la sala de mujeres de medicina interna. A las 72 horas no presentó mejoría con los antibióticos administrados y se agregó vancomicina, al tiempo que presentó una crisis convulsiva tónico-clónica, por lo que se realizó punción lumbar encontrándose líquido cefalorraquídeo con predominio de linfocitos, no sangrado, glucorraquia normal, proteinorraquia normal. La Resonancia Magnética (RM), reveló características de encefalitis herpética, diagnóstico apoyado por el estudio electroencefalográfico. Confirmado el diagnóstico de encefalitis herpética con los exámenes realizados, se inició tratamiento con aciclovir, con lo que la paciente evolucionó de manera satisfactoria y su única secuela fue disfasia. **Conclusión:** La RM demostró encefalitis herpética, constituyéndose como el estudio de elección, sensibilidad de 90%-100%, en tanto que la sensibilidad del electroencefalograma es de 84% y la especificidad de 32%. En circunstancias especiales, para realizar el diagnóstico, se puede utilizar la RM

junto a la reacción en cadena de polimerasa para herpes, al ser ambas de muy alta sensibilidad.

Palabras clave: Encefalitis por herpes simple, neuroinfección, espectroscopía de resonancia magnética, resonancia magnética, electroencefalografía.

ABSTRACT

Herpetic encephalitis, is a type of encephalitis associated with herpes simplex virus (HSV) is a severe disease of the central nervous system. The purpose of this study is to analyze the different diagnostic methods for herpetic encephalitis. **Case Review:** A 45 years old woman, without important past medical history, was attended with acute headache, fever and altered mental status. With the admission diagnosis of bacterial meningitis prior to their transfer from Hospital San Lorenzo to Hospital Escuela Universitario, she was treated with antibiotics and interned in internal medicine room of women. After 72 hours didn't show improvement with the administered antibiotics so vancomycin was added, she presented a tonic-clonic seizure, a lumbar puncture was performed and cerebrospinal fluid was found with a predominance of lymphocytes, no bleeding, regular glycorrhachia, normal protein concentration. The magnetic resonance imaging (MRI) revealed characteristics of herpes encephalitis, diagnosis supported by electroencephalographic study. It was confirmed the diagnosis of herpes encephalitis with examinations, treatment was started with acyclovir, with this the patient progressed satisfactorily and only sequel was dysphasia. **Conclusion:** MRI showed herpes encephalitis, becoming the study of choice with a sensitivity of 90% -100%. Electroencephalogram sensitivity is of 84% and specificity of 32%. In special circumstances the diagnosis can be supported by MRI or polymerase chain reaction for Herpes due to the high sensitivity of both tests.

1 Residente de tercer año de Neurología

2 Neuroradióloga

3 Neurólogo

4 Neuróloga consulta externa neurología y postgrado de neurología

5 Médico General, Secretaria de Salud

Key Words: Encephalitis, Herpes Simplex; Neuroinfection, Magnetic Resonance Spectroscopy Magnetic Resonance, Electroencephalography.

INTRODUCCIÓN

La encefalitis herpética es un tipo de encefalitis asociada al virus del Herpes Simple (VHS), es una enfermedad grave del sistema nervioso central. Se estima que afecta 1/500,000 individuos por año. Desde la primera discusión sobre encefalitis por herpes en 1921 realizada por la Comisión Mathewson y la subsecuente descripción de los cambios histopatológicos en 1926 se ha reconocido como la causa más común de encefalitis fatal esporádica a nivel mundial.⁽¹⁾ El 90% de los adultos con encefalitis por virus herpes simple, presentan un área de aumento de señal en la RM, localizado en el lóbulo temporal, el cual se puede detectar a las 48 horas de síntomas; especialmente en secuencias FLAIR (Fluid Attenuated Inversión Recovery), T2 (Tiempo que tarda la magnetización transversal en descender) y DWI (Diffusion weight image).⁽²⁾

El virus del herpes simple es la causa más importante de encefalitis endémicas focales. El diagnóstico rápido y manejo temprano disminuye la mortalidad. El diagnóstico definitivo se establece por la Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) con una sensibilidad del 94% y especificidad de 98%, pueden existir falsos positivos si se realiza antes de las 72 horas o muy tarde cuando sobrepasa los 10 días o con 7 días de tratamiento debido a la presencia de inhibidores de PCR.⁽³⁾ La detección de anticuerpos no es específica ni sensible, por lo que su uso en la actualidad es limitado. Para la confirmación de encefalitis por herpes la sensibilidad y especificidad de la RM no ha sido estudiada en comparación con la reacción en cadena de la polimerasa en términos de eficacia.⁽⁴⁾

Existen dos tipos de herpes simple; tipo 1, generalmente adquirido en la niñez y el tipo 2, frecuentemente de transmisión sexual. El tipo 1 es responsable del 90% de los casos de encefalitis por herpes simple en los adultos.⁽⁵⁾ La encefalitis herpética afecta a hombres y a mujeres por igual, puede afectar a cualquier edad, usualmente es de localización unilateral y tiene predilección por la corteza orbitofrontal y el lóbulo temporal. El virus es capaz de infectar neuronas, glía y epéndima, reactivándose y viajando a través de los axones nerviosos hasta el tejido cerebral, el virus

permanece en un estado latente en los ganglios del nervio trigémino y por ciertos factores ambientales e inmunológicos ocurre la reactivación de la infección. La progresión de la enfermedad resulta en destrucción extensa, frecuentemente hemorrágica del cerebro.

La encefalitis herpética se presenta con una triada universal de cefalea, fiebre y alteraciones de la conciencia. Los cambios mentales varían entre confusión, psicosis, somnolencia, estupor o coma. Otros hallazgos clínicos son afasia, alteraciones en la memoria y papiledema.⁽⁶⁾

Los estudios de líquido cefalorraquídeo típicamente presentan pleocitosis por linfocitos con una mediana de 130 células, en ocasiones el conteo puede ser normal, también presentar eritrocitos si existió hemorragia. El conteo de proteínas puede estar normal a ligeramente elevado. Las concentraciones de glucosa suelen ser normales. La RM con o sin gadolinio es el procedimiento de imagen diagnóstico de elección. El objetivo de este estudio es realizar un análisis de los diferentes métodos diagnósticos de encefalitis herpética.

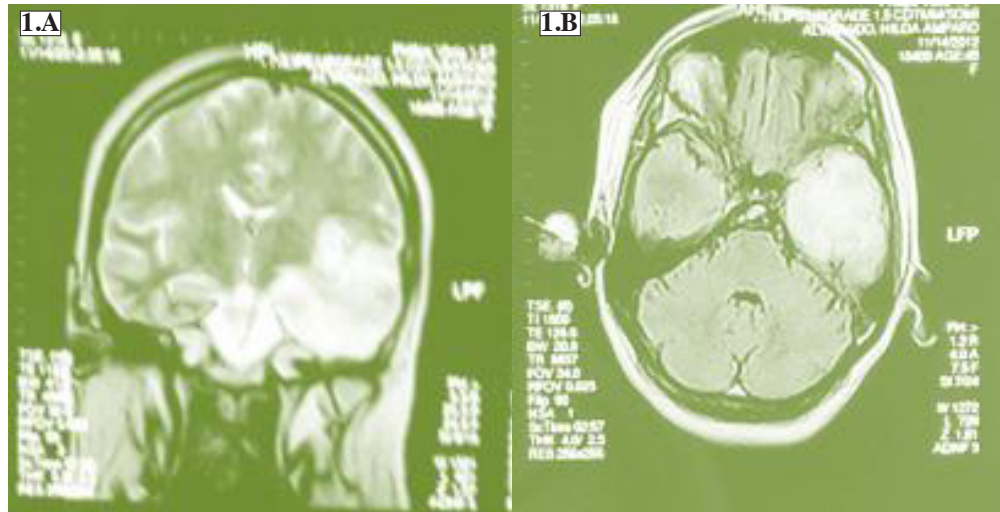
CASO CLÍNICO

Mujer de 45 años, ama de casa, casada, procedente de la región sur del país, sin comorbilidades, con cuatro días de evolución, presentó cefalea rápidamente progresiva, continua, no aliviada con analgésicos ni antibióticos automedicados y acompañada de fiebre de 24 horas de evolución, sin mejoría, con deterioro del estado de alerta, por lo que acude al Hospital Regional de San Lorenzo. Los síntomas que presentó al ingreso fueron: somnolencia, inatención e incoherencia. Se le aplicó ceftriaxona y penicilina cristalina y fue enviada al Hospital Escuela Universitario. Al momento de la evaluación se encontró con temperatura de 38.6 °C, taquicardica y Glasgow de 12. Se inició tratamiento con ceftriaxone y se agregó a las 72 horas por falta de mejoría, Vancomicina. Ese mismo día presentó crisis convulsiva generalizada y se solicitó estudio de imagen tomográfica cerebral, la cual fue normal. Se realizó punción lumbar con presión de apertura normal, pleocitosis 198 células, 98% linfocitos, glucosa de 70mg/dl. El resultado de los exámenes laboratoriales fue: hemograma sin anormalidades, electrolitos, glicemia, pruebas de función renal y hepáticas normales. Serología por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) negativo.

A las 48 horas posteriores se inició el tratamiento con Aciclovir, la paciente manifestó mejoría clínica, sin fiebre; presentó disfasia sensitiva como secuela, por lo que se solicitó RM y electroencefalograma. En la RM (corte coronal en secuencia T2) presentó

zona hiperintensa que compromete lóbulo temporal izquierdo, en la secuencia FLAIR axial se encontró zona hiperintensa en lóbulo temporal izquierdo, extendiéndose a región de la encrucijada temporo occipital. Se visualizó sutil hiperintensidad en lóbulo temporal derecho. Figura N°1

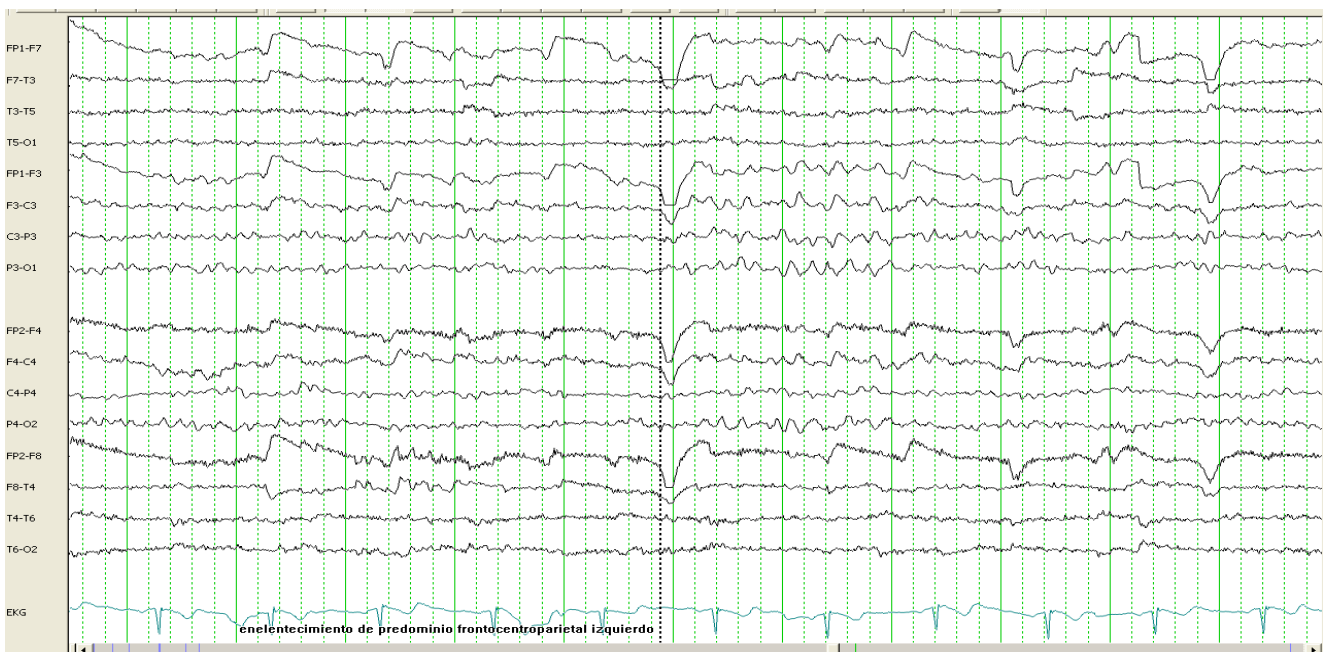
Figura No1 Resonancia Magnética realizada a la paciente en el Hospital Escuela Universitario



El electroencefalograma mostró actividad de fondo difusamente lenta actividad alpha 7-9 ciclos/segundo y enlentecimiento por la presencia de actividad de

5-6 ciclos/segundo de predominio en áreas frontales, centrales y parietales izquierdas. Figura N°2

Figura N°2 Electro encefalograma realizada a la paciente en el Hospital Escuela Universitario



Electroencefalograma digital de 32 canales montaje longitudinal bipolar con enlentecimiento de frontocentroparietal bilateral predominio izquierdo.

Al obtener estudios de imagen por RM compatibles con encefalitis y estudio electroencefalográfico sugestivo de encefalitis, se omitieron antibióticos y se continuó terapia con Aciclovir. Al egreso, la paciente presentó como única secuela disfasia sensitiva por lo que se inició terapia de lenguaje.

DISCUSIÓN

Los estudios por neurodiagnóstico han sido ampliamente utilizados para la evaluación de una sospecha diagnóstica de encefalitis por herpes. Las pruebas diagnósticas como el electroencefalograma la sensibilidad es de 84% y especificidad de 32%; la tomografía computarizada muestra hallazgos inespecíficos y áreas de baja densidad con efecto de masa.⁽⁷⁾ En el caso presentado la Tomografía Axial Computarizada (TAC) cerebral no presentó anomalía acorde a los hallazgos planteados en la literatura sobre dicha patología. Las características en RM, son anomalías que reflejan los signos de encefalitis necrotizante, las cuales involucran daños en la superficie orbital del lóbulo frontal, temporal inferomedial, corteza insular y capsula externa y en ocasiones el giro cingulado. Los ganglios basales, lóbulo occipital y parietal son los menos afectados. Los hallazgos aparecen como aumento de la intensidad de la señal en T2; la disrupción de la barrera hematoencefálica se puede demostrar por reforzamiento con medio de contraste después de la primera semana. La RM es el estudio de imagen de elección con sensibilidad de 90 al 100%.^(8,9) En este caso la RM presentó corte coronal en secuencia T2, zona hiperintensa que compromete el lóbulo temporal izquierdo, secuencia FLAIR axial zona hiperintensa en lóbulo temporal izquierdo apegado a los signos radiológicos que describe una encefalitis herpética. Los cambios en el sistema límbico se demuestran por RM mucho antes que se encuentren cambios en una TAC.

La utilidad del electroencefalograma se demuestra en las primeras 48 horas de iniciado los síntomas, periodo donde se identifican descargas epileptiformes periódicas lateralizadas y/o enlentecimiento temporal en el 90% de los pacientes con PCR positivo y en el 30% de los pacientes con PCR negativo. La sensibilidad disminuye a las 48 horas posteriores al inicio de síntomas. Los cambios en RM están presentes en el 86% de los pacientes con PCR positivo.⁽¹⁰⁾ En el caso de la paciente no se realizó PCR.

Con el advenimiento del Aciclovir la mortalidad se ha reducido de 70 a 28%. En la encefalitis herpética existen factores de riesgo que conducen a un peor pronóstico como son: inicio tardío de Aciclovir, edad avanzada y evidencia por RM de lesiones extensas. En el caso de los países en vías de desarrollo las tasas de mortalidad son más elevadas por los problemas económicos de la población en general, que no cuentan con los medios para costearse los exámenes diagnósticos radiológicos necesarios (RM y TAC).

El 30% de los pacientes presentarán déficit neurológico permanente, que pueden incluir crisis parciales o generalizadas, alteraciones de la memoria, afasia o déficit motora.⁽¹¹⁾ En el caso de la paciente presentó crisis convulsivas generalizadas y confusión mental al momento de su ingreso según historia clínica remitida del Hospital Regional de San Lorenzo ; a su egreso del Hospital Escuela Universitario presentó disfasia como secuela.

En circunstancias especiales para el diagnóstico se puede utilizar el PCR por su alta sensibilidad para herpes como también la RM. El 10% de pacientes no tendrá anomalías en la imagen por RM pero tendrá manifestaciones clínicas consistentes y el PCR será positivo. En caso de tener un PCR negativo que es de un 5-7% se puede encontrar cambios característicos en imagen por RM por lo que se puede considerar el PCR en esos casos como un falso negativo.⁽¹²⁾

El principal problema en el diagnóstico de infecciones del sistema nervioso central en los países en vías de desarrollo es que los protocolos diagnósticos utilizados en países industrializados no pueden ser cumplidos, por falta de técnicas de análisis en los laboratorios de los hospitales. Las meningitis agudas bacterianas parcialmente tratadas es un problema común y es un reto diagnóstico, ya que los antibióticos pueden comprarse sin prescripción médica y se estima que el 61% de los pacientes al momento de llegar al hospital han utilizado antibióticos, lo que cambia la celularidad en el líquido cefalorraquídeo, dando como resultado cultivos negativos y el resultado de un PCR negativo por herpes simple se vuelve un dilema diagnóstico.^(13,14) En el caso presentado, se evidenció que el estudio de imagen de RM fue un pilar fundamental y de suma importancia para poder realizar el diagnóstico y su respectivo manejo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Whitley RJ. Herpes Simplex Encephalitis: Adolescents and adults, *Antiviral Research*. (2006)71(2-3)141-148.
2. Greenlee JE. Encephalitis and postinfectious encephalitis. *Continuum Lifelong Learning in Neurology*. 2012;18(6):1271–1289.
3. Andrei G, Snoeck R. Herpes simplex virus drug- resistance: new mutation and insights. *Dis* 2013;26(6):551-560.
4. Riera-Mestre A, Gubieras L, Martínez-Yelamos S, Cabellos C, Fernández-Viladrich P. Adult Herpes Simplex Encephalitis: fifteen year experience. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(3):143-147.
5. Booss J, Esiri MM. Herpes simplex encephalitis. In: Booss J, Esiri MM, eds. *Viral encephalitis in humans*. Washington, DC: ASM Press; 2003: 41–60.
6. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis*. 2010;10 (12):835–844.
7. Kohno N, Kawakami Y, Hamada C, Toyoda G, Bokura H., Yamaguchi S, et al. A discrepancy between clinical course and magnetic resonance imaging in a case of encephalitis herpetic. *Neuro Int*. 2013;25;5(2)23-7.
8. Petrera E, Nittolo AG, Alche LE. Antiviral action of synthetic stigmasterol derivatives on herpes virus replication in nervous cells. 2014; 2014:947560. doi:10.1155/947560 .
9. Ramos A, Balenilla F, Martín P. Uncommon epileptogenic lesions affecting the temporal lobe. 2008, 29 (1);47-59.
10. Al-Shehlee A, Kocharian N, Suarez JJ. Re-evaluating the diagnostic methods in herpes simplex encephalitis. *Herpes*. 2006;13(1):17–19.
11. Gebhardt BM, Focher F, Eberle R, Manikowsky A, Wright G. Effect of combinations of antiviral drugs on herpes simplex encephalitis. 2009;29;3:289-294.
12. Garcia-Bardeci D, Pena MJ, Suárez-Bordón P, Aladro Y, Pérez-González C, Lafarga B. Utilidad de la reacción en cadena de la polimerasa en el diagnóstico de las infecciones herpéticas del sistema nervioso. *Enferm infecc microbiol clin*. 2004;22(3):150-155.
13. Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma J, Vermeulen M. clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N engl J Med*. 2004;351:1849-1859.
14. Scarborough M, Thwaites G. The diagnosis and management of acute bacterial meningitis in resource-poor settings. *Lancet Neurol*. 2008;7:637-648.