

Encefalitis por virus *Herpes simple*

Dra. María Matskeeff*, Dra. Cristina Pérez**

* Residente en Neurología. Hospital Maciel.

** Jefe de Servicio de Neurología y Profesora Agregada de Clínica Médica 1. Hospital Maciel. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo. Uruguay.

Resumen: la etiología de las encefalitis puede ser infecciosa o no infecciosa, siendo más frecuentes las infecciones por virus.

En el presente artículo presentamos una revisión del tema y un caso clínico de encefalitis por *Herpes simple* tipo 1 (VHS1) -la causa más común de encefalitis esporádica fatal en todo el mundo.

Se trata de una infección grave del SNC, de evolución aguda, que debe sospecharse ante un paciente con síntomas encefálicos difusos, debiéndose iniciar tratamiento en forma precoz para disminuir la morbilidad y mortalidad.

Abstract: the etiology of encephalitis may be infectious or non-infectious, with virus infections being more frequent.

In this article we present a review of the topic and a clinical case of *Herpes simplex encephalitis* type 1 (HSV1) - the most common cause of fatal sporadic encephalitis worldwide.

It is a serious infection with acute evolution that should be suspected in a patient with diffuse brain symptoms. The treatment should be initiated early to reduce morbidity and mortality.

Palabras clave: encefalitis, herpes simple tipo 1, tratamiento
Key words: encephalitis, herpes simplex type 1, treatment.

Definición y Etiología

La encefalitis es el proceso inflamatorio que afecta el tejido cerebral. Es importante la distinción entre **encefalitis** y **meningitis**, siendo el estado de la función cerebral una característica distintiva, la cual es normal en la meningitis.⁽¹⁾

A pesar de lo expuesto, es frecuente el compromiso simultáneo de ambas estructuras dada la proximidad anatómica, acuñándose así el término de **meningoencefalitis**.⁽¹⁾

La etiología puede ser infecciosa o no infecciosa, siendo más frecuente las infecciones por virus.

En este análisis nos referiremos a la etiología viral por *Herpes simple* tipo 1 (VHS1).

Los herpes virus son virus ADN que se caracterizan por su capacidad de quedar en estado latente en el tejido cerebral, pares craneanos y ganglios raquídeos reactivándose en situaciones de inmunosupresión.⁽⁴⁾

Encefalitis por VHS1

La encefalitis por virus *Herpes simple* tipo 1 (VHS1) es la causa más común de encefalitis esporádica fatal en todo el mundo.⁽³⁾

Es una enfermedad devastadora con importante morbilidad sin una terapia antiviral adecuada y precoz.⁽³⁾

E-mail: cperezlago@gmail.com

Se estima una incidencia 4 casos c/1.000.000 hab/año, no guardando relación con el sexo ni época del año, siendo más frecuente en inmunodeprimidos.⁽⁴⁻⁶⁾

Más del 90 % de las encefalitis por *Herpes simple* del adulto se deben al tipo 1 (90%).⁽⁴⁻⁶⁾

Aunque la infección puede ocurrir en todos los grupos etarios, presenta una distribución bimodal; presentándose un tercio de casos en menores de 20 años y el resto a partir de los 50 años, con un pico de incidencia entre los 60 y 65 años.⁽⁴⁻⁶⁾

En el periodo neonatal se debe al *Herpes simple* tipo 2 (80%), se asocia a herpes genital y es consecuencia de la trasmisión a través del canal de parto.⁽⁶⁾

Rutas de Infección del VHS1

- Invasión olfatoria, siguiendo un episodio de infección orofaríngea, en general en jóvenes.
- Reactivación y trasmisión retrógrada al SNC, luego de latencia en el ganglio de Gasser.
- Reactivación latente in situ a nivel del parénquima encefálico.⁽³⁾

Huéspedes susceptibles:

Son aquellos individuos portadores de mutaciones para los receptores Tipo Toll, los que normalmente actúan en la respuesta inmune innata.

Se expresan en el SNC pudiendo prevenir la propagación del herpes virus desde los nervios craneales al cerebro a través de la producción de interferón.⁽³⁾

Injuria Tisular

Aunque la patogenia no está completamente dilucidada, se sabe que se produciría por daño directo del virus o por mecanismos inmunomediados.

El nivel de viremia a nivel del SNC, determinado por PCR, no parecería estar relacionado con la severidad de los signos y síntomas.⁽³⁾

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas habituales incluyen alteraciones del nivel de **conciencia** que pueden ir desde la obnubilación al coma, confusión mental con alucinaciones, **crisis convulsivas**, **cefalea** y **vómitos**. Más del 90% de los pacientes se presentan con fiebre.⁽³⁻⁴⁻⁶⁾

En el curso de la enfermedad pueden instalarse elementos **focales neurológicos** como afasia y déficit motor, alteraciones amnésicas y pérdida del control de las emociones.⁽³⁻⁴⁻⁶⁾

En algunos casos pueden observarse manifestaciones por **sufriamiento del tronco cerebral** como parálisis de la mirada vertical, compromiso de pares craneales y síndrome cerebeloso por afectación de vías (*puede afectarse además el órgano*).⁽³⁻⁴⁻⁶⁾

Etiología infecciosa viral ⁽²⁾	
Herpesviridae	<i>Herpes simple</i> tipo 1 y 2 <i>Varicela zóster</i> Citomegalovirus Virus de Epstein Barr <i>Herpes virus humano 6</i>
Flaviviridae	Encefalitis de San Luis Nilo Occidental Dengue Japonesa Complejo transmitido por garrapatas Valle del Murray
Retroviridae	Lentivirus HIV 1 y 2
Picornaviridae	Enterovirus Poliovirus Virus Coxsackie Echovirus
Arenaviridae	Arenavirus Coriomeningitis linfocitaria
Paramyxoviridae	Parotiditis epidémica Sarampión
Rabdoviridae	Rabia Lyssavirus
Adenoviridae	Adenovirus Marbug

Los trastornos neuropsiquiátricos más frecuentes en agudo corresponden a **delirio** y **psicosis**.

En la etapa postencefalítica pueden quedar **secuelas neurocognitivas**.⁽⁵⁾

Paraclínica

LCR

El primer examen a realizar es el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR), extraído mediante punción lumbar (PL). El citoquímico muestra habitualmente pleocitosis linfocitaria, incremento del número de eritrocitos y elevación de las proteínas. La glucosa puede estar descendida.⁽³⁻⁴⁻⁶⁾

Debe solicitarse PCR (*reacción en cadena de polimerasa*) para establecer el diagnóstico etiológico mediante la detección del ADN del virus. Presenta una sensibilidad del 98% y una especificidad entre el 94 y 100%. Pueden existir falsos negativos cuando el test se realiza antes de las 72 horas del debut de los síntomas, luego de 5 a 7 días del tratamiento antiviral y cuando existen inhibidores de esta reacción en el LCR (*eritrocitos lisados*).

Existe consenso de que una PCR negativa al final del tratamiento suele ser un indicador de que este fue eficaz. No está claro si la persistencia de una PCR positiva indica resistencia del virus que continúa su replicación, o si se trata de fragmentos de ADN no viables.⁽³⁻⁴⁻⁶⁾

TAC Y RM

La tomografía computada de cráneo (TAC) tiene una sensibilidad del 50% en la detección de estas lesiones y podrá mostrar una hipodensidad mal definida con cierto efecto de masa, aunque puede ser normal en los primeros días. Con la administración de contraste puede verse un realce tenue.⁽³⁻⁴⁾

Etiología infecciosa no viral ⁽²⁾
Bacterias
<i>Actinomyces</i> <i>Bartonella hensae</i> <i>Brucella</i> spp <i>Chlamydia</i> spp <i>Legionella neumoniae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Hongos
<i>Cryptococcus</i> spp <i>Histoplasma</i> spp
Protozoos
<i>Plasmodium falciparum</i> <i>Toxoplasma</i> spp

Cuando la TAC no confirma las lesiones, debe solicitarse una resonancia magnética de cráneo (RM), ya que es mucho más sensible, mostrando ya en estadios iniciales alteración de señal, con hiperintensidad en T2, FLAIR y DP (Difusión Protónica). Puede ser útil la administración de gadolinio y la utilización de secuencias potenciadas en difusión. ⁽³⁻⁴⁾

EEG

El EEG puede mostrar elementos de enlentecimiento focal o difuso, complejos trifásicos, descargas epileptiformes periódicas lateralizadas a nivel del lóbulo temporal lo cual es muy sugestivo de encefalitis por HVS1. ⁽³⁻⁴⁻⁶⁾

Serología

Los anticuerpos séricos para el virus no se solicitan habitualmente en la práctica clínica dado que su elevación es tardía (10 a 15 días posteriores). Presentan una sensibilidad del 97% y una especificidad del 100%. Tendrían valor en el diagnóstico retrospectivo, cuando la PCR se ha negatizado. ⁽⁴⁾

Anatomía Patológica

El diagnóstico definitivo de encefalitis es anatomopatológico.

Las lesiones por VHS1 son de naturaleza necrótica y hemorrágica, afectándose todas las células del parénquima, con preferencia por el lóbulo temporal, cara orbitaria del lóbulo frontal, la ínsula y las circunvoluciones cingulares.

Por microscopía óptica se detectan infiltrados inflamatorios intensos perivenosos, presencia de linfocitos macrófagos y extravasación de hemáties.

La microscopía electrónica permite reconocer los viriones a nivel intracelular. ⁽⁴⁻⁶⁾

La biopsia cerebral era considerada la única técnica precisa antes del advenimiento de técnicas de PCR. Este procedimiento invasivo podía dejar complicaciones neurológicas como hemorragia intracerebral o edema en el sitio de la biopsia.

Tratamiento de la Encefalitis

Ante la sospecha clínica no debe esperarse el resultado del estudio del LCR para iniciar el tratamiento específico, dado que se trata de una afección grave. Incluso con la terapia temprana la evolución puede ser devastadora. ⁽⁷⁾

El **aciclovir** es el tratamiento de elección para reducir la mortalidad y mejorar el estatus funcional de los **pacientes**. ⁽⁷⁾

La dosis de aciclovir es 10 mg/kg cada 8 h por vía intravenosa se corrige según la función renal, se mantiene durante 14 a 21 días. ⁽⁷⁾

Este fármaco presenta una modesta biodisponibilidad oral por lo cual debe usarse la formulación I/V en las infecciones graves. ⁽⁷⁾

Después de su absorción intracelular es convertido en aciclovir monofosfato por la thymidina quinasa; luego en aciclovir trifosfato por otras enzimas celulares incorporándose al ADN viral inhibiendo la replicación selectivamente. ⁽⁷⁾

Los mecanismos de resistencia pueden producirse por alteración, reducción o ausencia de la thymidina quinasa o alteración de la ADN polimerasa viral. ⁽⁷⁾

En presencia de inmunocompromiso existe mayor posibilidad de presentarse resistencia al aciclovir, en tal caso el tratamiento alternativo es el **foscarnet**. ⁽⁶⁻⁷⁾

El tratamiento precoz es aquel que se inicia dentro de las 24 h de iniciado el cuadro o mientras el paciente presente una escala Glasgow entre 9 y 15. ⁽³⁻⁷⁾ Esto puede reducir la mortalidad y limitar la severidad de las secuelas crónicas como lo son las alteraciones cognitivas y del comportamiento. ⁽⁷⁾

El uso de **glucocorticoides** es controvertido dado la posibilidad de reactivar infecciones en estado latente.

Evolución

Casi 2/3 de los supervivientes a una encefalitis tendrán déficit neurológico significativo. ⁽⁷⁾

Sin tratamiento el porcentaje de mortalidad es del **70%**.

De todas formas, solo 40% de los pacientes tratados con aciclovir sobreviven sin secuelas. ⁽⁷⁾

Conclusiones

Como conclusión podemos decir que la encefalitis por HVS1 es una infección grave del SNC, de evolución aguda, que debe sospecharse ante un paciente con síntomas encefálicos difusos, debiéndose iniciar tratamiento en forma precoz para disminuir la morbimortalidad.

Recibido: 04/09/2017
Aprobado: 10/11/2017

Bibliografía

1. Paul Johnson, Stephen Glukman. Viral encephalitis in adults. Up to date Sep. 2011.
2. S Mateos, C Pérez, L Robino. Infecciones del SNC. Departamento de Bacteriología y Virología, Instituto de Higiene. Temas de Bacteriología y Virología Médica, 3ª Edición, Montevideo- Uruguay, Oficina del Libro-FEFMUR 2008; 241-270.
3. Robyn Klein. Herpes Simplex type 1 encephalitis. Up to date, Sep. 2011.
4. Ronald Salamano, Sara Lewin. Las Encefalitis herpéticas. Encefalitis producidas por la familia herpes. Archivos de Medicina Interna 2011, XXXIII (3): 49-58.
5. Monterola Cornejo SO, Soto Hernández JL. Trastornos Neurosiquiátricos en pacientes con Encefalitis Viral, Archivo Neurociencia México 2005; 10(4): 245-249.
6. J C García Monco. Encefalitis Agudas. Neurología 2010; 25(1): 11-17.
7. Kimon Zacchary. Aciclovir: An overview. Up to date Mayo 2014.

CASO CLÍNICO

Historia Clínica

- Paciente de 47 años.
- Sexo femenino.
- Ingresa por síndrome de hipertensión endocraneana aguda descompensada y un síndrome febril, sin rigidez de nuca.
- Con el planteo clínico de "Encefalitis Aguda infecciosa" se inicia tratamiento empírico precoz con ceftriaxona, vancomicina y aciclovir.
- En la evolución agrega afasia global, hemiparesia derecha y presenta crisis tónico-clónicas generalizadas.
- Para confirmar diagnóstico y etiología se realiza PL y estudio de LCR que evidencia:
 - LCR: líquido claro, con hiperproteorraquia leve, glucorraquia normal, glóbulos blancos aumentados a expensas de mononucleares y PCR positivo para *Herpes simple tipo I*.
 - Hemograma: Hb 13,7 Pla 368 GB 14.000 VES: 36 PCR: 3.2 Ionograma: Na 136 meq K 3.3 meq. Función renal normal,
 - Test rápido VIH: Negativo.
 - RxTx normal.
 - TAC de cráneo normal.
 - RMN de cráneo: aumento de la señal a nivel temporal, hipocampo, occipital y fronto-basal izquierdo, con efecto de masa sobre los surcos adyacentes, sin restricción, ni sangrado.

Secuencias ponderadas T1 de paciente analizada (9/2/2017)

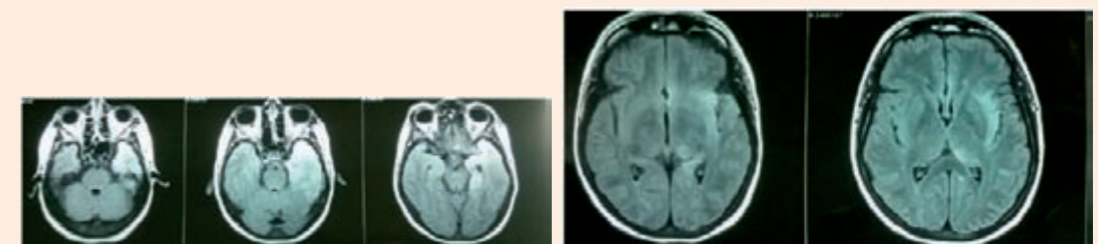


Figura 1

Figura 2

EEG: ondas lentas de gran amplitud a nivel del lóbulo temporal izquierdo. (Ver figura 1 y 2)

Conducta

- Se realiza tratamiento con aciclovir a dosis de 10 mg/kg cada 8 h, por 14 días suspendiéndose antibióticos iniciados.
- Mejoría de la afasia y de la hemiparesia derecha, quedando con alteraciones en la memoria anterógrada y retrógrada.

Evolución

La paciente persiste con secuelas neurológicas invalidantes a pesar del tratamiento precoz y adecuado.