

## RECIDIVA DE ENCEFALITIS HERPÉTICA (HSE): REPORTE DE UN CASO

MELINA LONGONI,\* LAURA JUAN BENNAZAR

Centro Integral de Rehabilitación APREPA

### Resumen

El virus del herpes simple (HSV) es causa común de encefalitis víricas. La recurrencia es poco frecuente. Se presenta el caso clínico de un paciente con recidiva de encefalitis herpética (HSE), con déficits neurológicos severos, ingresado para tratamiento neurorrehabilitador. Se trata de un varón de 41 años con trastorno conductual y síndrome febril de 15 días de evolución. TAC y RMN cerebral muestran lesiones hipodensas en lóbulo temporal y fronto-parietal derechos. La PCR para HSV en LCR fue negativa en una primera determinación, y positiva en la segunda. Se inició tratamiento con aciclovir y anticonvulsivos, con mejoría progresiva. A los 6 días del alta, sufrió empeoramiento motor y alucinaciones. La PCR HSV en LCR fue negativa. RMN cerebral: hallazgos compatibles con progresión de las lesiones iniciales y necrosis laminar. Se trató con aciclovir, inmunoglobulinas y corticoterapia, sin respuesta. Ingresó a rehabilitación. Luego de 4 meses, el paciente está en estado de mínima conciencia, aunque se controlaron las crisis convulsivas. Si bien la PCR en LCR es considerada el estándar dorado para el diagnóstico de la infección por HSV y resulta positiva en la mayoría de los casos, puede ser negativa como acá se describe. La HSE es una patología poco frecuente. El diagnóstico precoz y el tratamiento específico con aciclovir determinan el pronóstico y las secuelas neurológicas.

**Palabras claves:** recurrencia de encefalitis, virus herpes simple, reactivación.

### RECURRENCE OF HERPETIC ENCEPHALITIS: CASE REPORT

#### Summary

*Herpes simplex virus (HSV) is a common cause of viral encephalitis. Recurrence is rare. Objectives: To describe the case of a patient with recurrence of herpes encephalitis, with severe neurologic deficit, admitted for neurorehabilitation treatment. Methods: 41 year-old male with behavioral disorders and 15 days febrile syndrome. Brain CT and MRI shows hypodense lesions in the right temporal and fronto-parietal lobes. The first PCR for HSV determination in the CSF was negative and it was positive the second time. Acyclovir and anticonvulsant treatment was started, achieving progressive improvement. 6 days after discharge, the patient began with motor deterioration and hallucinations. HSV PCR in CSF was negative. Brain MRI: findings were consistent with progression of initial lesions and laminar necrosis. He was treated with acyclovir, immunoglobulins and corticosteroids, without response. He was admitted to rehabilitation, after four months the patient remains in minimal state of consciousness, and seizures are under control. Although PCR in CSF is considered the gold standard for the diagnose of HSV infections and it is positive in most cases, it can be negative as described here. HSE is an infrequent condition. Early diagnosis and specific treatment with acyclovir determine the prognosis and neurological sequelae.*

**Key Words:** recurrence encephalitis, herpes simplex virus, reactivation

\* Dirección postal: Ruta 9, km 340. (2136) San Jerónimo Sur, Santa Fe. Correo electrónico: mlongoni@aprepa.org.ar

**INTRODUCCIÓN**

El virus herpes simple (HSV, su sigla en inglés) es una causa común de encefalitis víricas y de infecciones mucocutáneas recidivantes.

La encefalitis por herpes simple (HSE, su sigla en inglés), es la encefalitis viral no endémica y esporádica más común.<sup>1-3</sup>

La HSE es una patología aguda o subaguda, que causa signos y síntomas tanto de disfunción cerebral focal como general. Es esporádica y ocurre sin patrones específicos estacionales.<sup>1-3</sup>

Aunque la incidencia exacta de HSE se desconoce, se estima que hay aproximadamente 1 caso por cada 500.000 a 1 millón por año. Constituye aproximadamente el 10-20% de todas las encefalitis. La proporción hombre-mujer es 1:1.<sup>3</sup>

A pesar de los avances de la terapia antiviral en las últimas dos décadas, la HSE continúa siendo una enfermedad de riesgo significativo de morbilidad y de muerte.<sup>1,4</sup>

La tasa de mortalidad en las HSE en pacientes no tratados es del 70%. En los pacientes tratados, la tasa de mortalidad es del 19%, y más del 50% de los sobrevivientes quedan con déficits neurológicos de moderados a severos.<sup>3</sup>

Afecta preferentemente a lóbulos temporales y tiene una gama muy amplia de signo-sintomatología con la que puede presentarse.<sup>3</sup>

Si bien la presencia de fiebre, cefalea, cambios conductuales, confusión, hallazgos neurológicos focales y hallazgos en el líquido céfalo-raquídeo (LCR) son sugestivos de HSE, no son patognomónicos para poder distinguir entre HSE y otros trastornos neurológicos con similar presentación (por ej., encefalitis viral no HSV, absceso cerebral, tumores).<sup>3,4</sup>

No existe relación entre lesiones periféricas por HSV (ej. herpes labial) y HSE. Por lo tanto, la presencia o ausencia de dichas lesiones no confirma ni excluye el diagnóstico.

La confirmación del diagnóstico depende de la identificación del HSV en el LCR a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o la identificación del HSV en tejido cerebral por biopsia.

La RMN muestra anomalías en el 90% de los pacientes con HSE, pero puede ser normal al inicio de la enfermedad.<sup>5</sup>

El tratamiento de elección para la HSE es el aciclovir.<sup>1-9</sup> Su administración temprana es el único parámetro que puede modificar el pronóstico de la HSE. Se ha encontrado que la morbi-mortalidad aumenta con la

duración del retraso entre la admisión al hospital y la iniciación del tratamiento con aciclovir.<sup>4</sup>

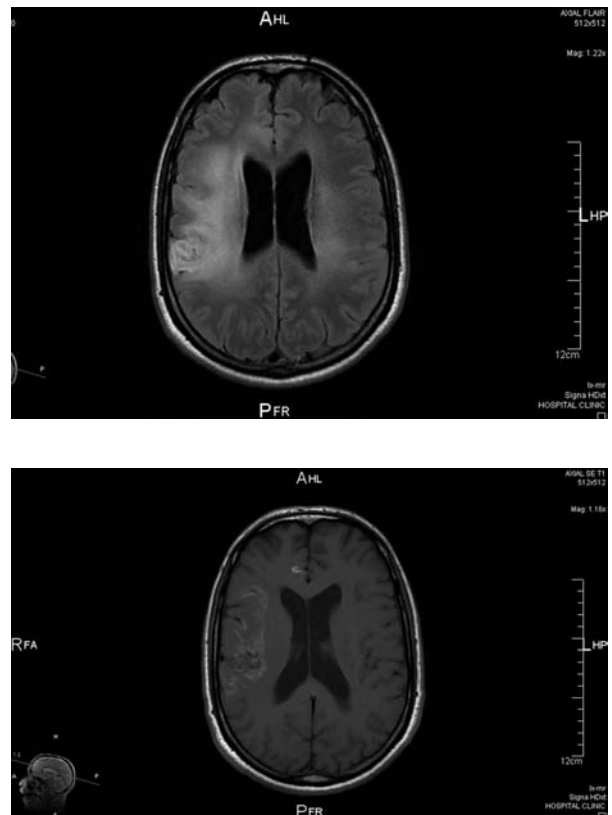
Se han reportado recidivas, más en niños que en adultos, siendo muy infrecuentes en éstos.<sup>1,4,8</sup> Los mecanismos de recidiva de la encefalitis propuestos son la reactivación, el tratamiento inadecuado, y la reinfección.<sup>1,4</sup>

Luego del alta hospitalaria se debe iniciar la rehabilitación lo más pronto posible, para poder ofrecer más posibilidades de mejorar la calidad de vida del paciente.

**CASO CLÍNICO**

Varón de 41 años que presentaba trastorno conductual y síndrome febril de 15 días de evolución.

Los estudios de neuroimagen (TAC y RMN cerebral) mostraron lesiones hipodensas en lóbulo temporal y fronto-parietal del lado derecho, con componente de edema y efecto de masa y discreta captación de contraste, compatibles con encefalitis herpética (ver Figura 1).



**Figura 1.** La RMN muestra lesiones hipodensas en lóbulo temporal derecho y región frontoparietal del mismo lado, con componente de edema y efecto de masa; hay discreta captación del contraste, todo compatible con encefalitis herpética.

Se inició tratamiento con aciclovir y anticomiciales, con mejoría progresiva del cuadro. El paciente fue dado de alta con leve hemiparesia izquierda y apatía.

A los 6 días del alta sufrió empeoramiento motor con dificultad para caminar y alucinaciones. El resultado de la determinación de PCR de herpes virus en LCR fue negativo. Analítica del LCR: Glucorraquia 50 mg/dl, proteínas 94,8 mg/dl, Células nucleadas 31/mm<sup>3</sup>, monocitos 5%, linfocitos 95%, hematíes 0/mm<sup>3</sup>.

En la RMN cerebral se observaban hallazgos compatibles con progresión del carácter expansivo de las lesiones iniciales y necrosis laminar.

Se inició tratamiento con aciclovir, inmunoglobulinas y corticoterapia, sin respuesta.

Presentó movimientos rítmicos (clonías) en ambas extremidades superiores (a predominio izquierdo) y palpebrales. No había respuesta a estímulos, requiriendo de cuádruple terapia para su control. Se realizó videoelectroencefalograma durante una semana; el paciente presentaba movimientos faciales (orolinguales, aumento de la frecuencia del parpadeo y clonías hemifaciales) y sacudidas rítmicas de alta frecuencia en ambas extremidades superiores, que no se correlacionaban con cambios eléctricos en el EEG.

Durante toda la monitorización no se evidenció actividad epileptiforme, por lo que se inició descenso progresivo del tratamiento anticomicial.

A los 4 meses de evolución con tratamiento rehabilitador el paciente, pasó a estado de mínima conciencia, con control de las crisis comiciales.

## DISCUSIÓN

La recurrencia de encefalitis por HVS es poco frecuente y ha sido descrita en niños que han interrumpido el tratamiento antiviral, sugiriendo inadecuada erradicación.

Aunque la determinación de la PCR en LCR es considerada como *gold standard* para el diagnóstico de la infección por HSV y está presente en la mayoría de los casos, también se han descrito PCR negativas (como en el caso que presentamos). La PCR negativa parece correlacionarse con bajas proteínas en LCR, pleocitosis mononuclear, o con la presencia de anticuerpos anti-HVS.

La patogénesis de la HSE es poco conocida.<sup>1-7</sup> Las neuronas son rápidamente desbordadas por un proceso lítico y hemorrágico, que se distribuye de forma asimétrica en las regiones temporal medial y frontal inferior. La afectación de los ganglios de la base, cerebelo y tron-

co encefálico es rara. El mecanismo exacto de daño celular no es claro, pero puede implicar tanto respuestas mediadas directamente por el virus como respuestas mediadas por inmunidad.<sup>3</sup>

Las lesiones cerebrales típicas que podemos encontrar en los estudios de neuroimágenes de la HSE se localizan en los lóbulos temporales, la ínsula y la región orbitaria de los lóbulos frontales, consistentemente con la localización en nuestro paciente.<sup>3</sup>

La infección cerebral ocurre por vías de transmisión neuronal directa del virus desde un sitio periférico al cerebro a través del nervio trigémino o del olfatorio. Los factores que precipitan la HSE son desconocidos.<sup>3</sup>

La HSE tiene una distribución bimodal, con un primer pico de incidencia a los 20 años (y menos) de edad y un segundo pico luego de los 50 años de edad. La HSE en pacientes jóvenes usualmente se presenta como primoinfección, mientras que la reactivación de la infección latente ocurre en personas mayores.<sup>3</sup> En nuestro caso la edad de aparición no se encuentra dentro de los rangos habituales de presentación, ya que fue a los 41 años de edad.

La HSE representa la primoinfección por HSV en alrededor de un tercio de los casos. El resto de los casos ocurren en personas con evidencia serológica de infección por HSV preexistente, y se deben a una reactivación de la infección periférica latente en el bulbo olfatorio o el ganglio trigeminal, o la reactivación de una infección latente en el cerebro mismo.<sup>3</sup>

Un número sustancial de individuos neurológicamente asintomáticos pueden tener latente el HSV en el cerebro. En un estudio *post mortem*, el HSV se encontró en 35% de los cerebros de personas sin evidencia de enfermedades neurológicas al momento de la defunción.<sup>3</sup>

Los síntomas que se presentan típicamente en HSE son fiebre (90%), cefalea (81%), síntomas psiquiátricos (71%), convulsiones (67%), vómitos (46%), debilidad focal (33%), y pérdida de la memoria (24%).<sup>3</sup>

Los hallazgos físicos más frecuentemente encontrados en el examen físico son la fiebre y las alteraciones mentales; el meningismo es poco frecuente. Los hallazgos físicos más típicos son: alteración de la conciencia (97%), fiebre (92%), disfasia (76%), ataxia (40%), convulsiones (38%) focales (28%) y generalizadas (10%), hemiparesia (38%), afectación de pares craneales (32%), alteraciones del campo visual (14%), y papiledema (14%).<sup>3</sup>

En nuestro paciente la clínica fue característica del cuadro de HSE, con fiebre y alteraciones conductuales.

Y en la segunda internación por recidiva agrega lenguaje hipofluente, negligencia visual izquierda por campimetría por confrontación, hemiparesia facio-braquiocrural izquierda y convulsiones.

El análisis del LCR —que se presenta típicamente con pleocitocis mononuclear, proteínas elevadas, glucosa normal o levemente disminuida—, en alrededor del 5-10% de los pacientes y especialmente en niños, inicialmente puede dar resultados normales. Los cultivos virales en LCR raramente son positivos. En nuestro caso las características de LCR concuerdan con las antes descritas.

El análisis de la PCR del LCR tiene una alta sensibilidad y especificidad para la detección del ADN del HSV. El resultado se positiviza dentro de las 24 horas de inicio de los síntomas, pero se ha descrito PCR negativa en infecciones por este agente viral.<sup>4</sup>

El diagnóstico precoz y el tratamiento específico

con aciclovir determina el pronóstico de la enfermedad, así como sus secuelas neurológicas.<sup>8,9</sup>

En nuestro caso, el tratamiento con aciclovir desde el inicio de los síntomas a su instauración fue retrasado, y podría haber influido en la recurrencia de la enfermedad.<sup>8</sup>

Es muy difícil plantear objetivos claros a la hora de planificar un tratamiento rehabilitador en pacientes de estas características. Consideramos que más allá de sus secuelas irreversibles, el médico rehabilitador debe plantear el tratamiento de acuerdo a las características particulares de cada paciente, basando los objetivos en prevención de nuevas complicaciones que puedan aparecer en el transcurso de la enfermedad y dirigir la rehabilitación día a día, de acuerdo a las respuestas del paciente.

(Recibido y aceptado: febrero de 2011)

#### REFERENCIAS

1. De Tiège X, Rozenberg F, Des Portes V, y col. *Herpes simplex encephalitis relapses in children. Differentiation of two neurologic entities*. *Neurology* 61: 241-3, 2003.
2. Landau Z, Miller E, Roif M. *Recurrent herpes simplex encephalitis. Brief report*. *Eur J Int Med* 15: 513-4, 2005.
3. Pritz T. *Herpes simplex encephalitis*. Disponible en: [www.emedicine.medscape.com/article/792486-overview](http://www.emedicine.medscape.com/article/792486-overview) (Extraído: enero 2011).
4. De Tiège X, Rozenberg F, Burlot K, Gaudelus J, Ponsot G, Héron B. *Herpes simplex encephalitis: diagnostic problems and late relapse*. *Dev Med Child Neurol* 48: 60-3, 2006.
5. Markoula S, Giannopoulos S, Pelidou S, Argyropoulou M, Lagos G, Kyritsis P. *MRI deterioration in herpes simplex encephalitis despite clinical recovery*. *Neurologist* 15: 223-6, 2009.
6. Okuyucu E, Melek I, Duman T, Balci A, Eraslan T. *Atypical herpes simplex encephalitis with extratemporal involvement*. *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md)* 15 278-80; 2007.
7. Devrim I, Tezer H, Halilo lu G, Kara A, Seçmeer G. *Relapsing Herpes simplex virus encephalitis despite high-dose acyclovir therapy: a case report* *Turk J Pediatr* 50: 380-2, 2008.
8. Spiegel R, Miron D, Yodko H, Lumelsky D, Habib A, Horovitz Y. *Late relapse of herpes simplex virus encephalitis in a child due to reactivation of latent virus: clinicopathological report and review*. *J Child Neurol* 23: 344-8, 2008.
9. Wong K, Tolia B, Bohnen N. *Chronic sequelae of herpes simplex encephalitis demonstrated on interictal F-18 FDG PET/CT*. *Clin Nucl Med* 33: 443-4, 2008.