

Meningoencefalitis herpética: ¿cuándo sospecharla?

María de las Mercedes Magaz

RESUMEN

La encefalitis herpética (EH) secundaria a la infección por el virus de *herpes simple 1* (VHS1) es la causa conocida más frecuente a nivel mundial de infección viral fatal del sistema nervioso central (SNC). La agresividad de su curso clínico y la morbilidad asociada a su desarrollo obligan a todo médico generalista a mantener una alta sospecha clínica para lograr su diagnóstico. Ciertas manifestaciones clínicas como la fiebre asociada a alteraciones en el sensorio o a alteraciones en el comportamiento de un paciente o a ambas posibilidades se presentan en un porcentaje superior al 90% de los casos confirmados. La solicitud en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el VHS1 es el estudio complementario de laboratorio que posee la mayor sensibilidad y especificidad para confirmar el diagnóstico de EH. A su vez, la resonancia nuclear magnética (RNM) es el estudio de imagen que posee mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la enfermedad. La EH secundaria al VHS1 es, de las infecciones virales que afectan el SNC, la única que posee tratamiento específico. La instauración temprana de tratamiento con aciclovir disminuye la mortalidad asociada al desarrollo de la enfermedad de un 70% y sin tratamiento, hasta un 10-20%. El objetivo principal de esta revisión es señalar las diversas situaciones clínicas en las cuales se debe sospechar la EH así como guiar la correcta utilización de los estudios complementarios e instaurar de manera temprana el tratamiento para reducir al máximo la morbimortalidad.

Palabras clave: virus del herpes simple, encefalitis herpética, diagnóstico presuntivo.

HERPETIC MENINGOENCEPHALITIS: A REVIEW

ABSTRACT

The *herpes simplex virus type 1* (HSV1) encephalitis (EH) is the most common known cause of sporadic fatal encephalitis worldwide. The fatal consequences in the development of this disease and the morbidity related to it, should alert general practitioner to be always aware of its possible diagnosis. Clinical features such as fever associated with altered mental status or disturbances in the level of consciousness are present in more than 90% of confirmed cases. The analysis of the polymerase chain reaction (PCR) for HSV1 in central nervous system (CNS) fluid is the laboratory study of choice for establishing the diagnosis with the best sensitivity and specificity. Moreover, magnetic resonance image (MRI) is the most sensitive and specific imaging study for the detection of this entity. The VHS1 EH is one of the few treatable viral infection of the central nervous system to date. Hence, early administration of adequate antiviral therapy with Acyclovir remains paramount. The early administration of empiric therapy can decrease the mortality rate from 70% without treatment to 10-20% in confirmed cases. We sought to describe the disease's clinical features, and to further discuss the accurate use of diagnostic tools and treatment strategies in order to reduce the high related morbi-mortality.

Key words: herpes simplex virus, meningoencephalitis, herpetic encephalitis, early diagnosis.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2015; 35(4): 133-136.

Las infecciones virales del sistema nervioso central se caracterizan por presentar síndromes meníngeos o encefalíticos asociados a su desarrollo. La principal diferencia entre estas entidades es la preservación de las funciones del sistema nervioso central (SNC) en el caso de las meningitis. Para ejemplificarlo con mayor claridad, los pacientes con meningitis se diferencian de los pacientes con encefalitis porque, si bien pueden encontrarse letárgicos o con cefalea al momento del diagnóstico, conservan intacto su funcionamiento cerebral superior. A diferencia de estos, los pacientes con encefalitis generalmente presentan como síntomas: síndrome confusional, conductas inapropiadas, trastornos en la personalidad, alteraciones del discurso o de los movimientos corporales, o de ambos, foco motor

neuroológico o convulsiones tónico-clónicas asociadas al desarrollo de la enfermedad. Los virus que comúnmente causan los síndromes clínicos meníngeos agudos en los Estados Unidos son los siguientes: enterovirus (Coxsackie, ecovirus y enterovirus humano 68-71), virus del herpes simple tipo 2 (VHS2), virus transmitidos por artrópodos, virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y, con menor frecuencia, virus de la varicela zóster (VZV), virus de Epstein-Barr y virus de la coriomeningitis linfocítica. Entre los virus que comúnmente causan los síndromes clínicos encefalíticos agudos en los Estados Unidos se encuentran: virus del herpes simple tipo 1 (VHS1), VZV, virus de Epstein-Barr, virus transmitidos por artrópodos (virus de la Crosse, virus del Nilo occidental, virus de la encefalitis de San Luis) y, con menor frecuencia, virus de la rabia, virus de la encefalitis equina oriental, virus de la encefalitis equina occidental, virus Powassan, fiebre de la garrapata del Colorado y parotiditis. En adultos (personas mayores de 18 años), el patógeno que con mayor frecuencia desa-

rolla un síndrome clínico compatible con EH es el VHS1; con menor frecuencia pero también considerado un factor causal de importancia, se encuentra el VHS2. En huéspedes inmunocomprometidos, el citomegalovirus (CMV) y el enterovirus pueden presentarse asociados generalmente a un cuadro clínico compatible con encefalitis. Es importante destacar que no se debe asumir de manera errada un incremento de la sospecha clínica diagnóstica de EH en los pacientes que posean algún grado de inmunocompromiso. La EH no se presenta con mayor frecuencia en aquellos pacientes que posean algún tipo de inmunocompromiso. Por el contrario, ante un paciente inmunocomprometido y sospecha clínica de meningoencefalitis, se debe abrir aún más el abanico de posibilidades diagnósticas.

La EH secundaria a VHS1 es la causa conocida más frecuente de encefalitis en el mundo, con una incidencia acumulada en los Estados Unidos de aproximadamente 0,2 cada 100 000 personas/año. En contraposición, no hay hasta el momento un registro conocido de incidencia de esta patología en nuestro país. Más aún, la verdadera incidencia de todos los posibles factores causales de infecciones virales del SNC es difícil de estimar dadas las dificultades para confirmar el diagnóstico definitivo de cada una de ellas.

La EH presenta un porcentaje de mortalidad asociada a su desarrollo, en ausencia de tratamiento, de alrededor del 70%. Este porcentaje se puede ver significativamente reducido llegando a valores de entre un 10 y un 20% con la instauración temprana del tratamiento antiviral adecuado. Los datos anteriormente descriptos obligan a todo médico generalista a tener una alta sospecha clínica diagnóstica de esta patología; a utilizar, a su vez, los estudios complementarios adecuados que ayuden a confirmar o descartar su diagnóstico y a instaurar de manera temprana el tratamiento antiviral conveniente. Esta es la única forma conocida hasta el momento que permite tanto mejorar el pronóstico de supervivencia del paciente que padece la enfermedad como reducir al mínimo las comorbilidades asociadas a ella. Se conocen diferentes formas mediante las cuales el HSV1 llega a comprometer el SNC. La primera de ellas se relaciona con la invasión viral del nervio trigémino o del tracto olfatorio, seguida de un episodio de infección primaria por HSV1 en la orofaringe. En segundo lugar, una infección recurrente por VHS1 se puede interpretar como reactivación viral y comprometer el SNC. En tercero y último lugar, la infección del SNC sin una infección primaria recurrente por VHS1 podría estar relacionada con la reactivación de una infección por HSV latente previa alojada en el SNC. En la mayoría de los casos confirmados, el compromiso dentro del SNC ocurre a nivel del lóbulo temporal en el cual se observa el mayor grado de desarrollo de necrosis tisular. Muchos pacientes con diagnóstico de EH pueden también sufrir un síndrome meníngeo asociado al cuadro clínico y en algunos de estos casos se puede observar afec-

ción concomitante de la médula espinal o el compromiso de las raíces nerviosas de la columna vertebral.

El síndrome clínico se caracteriza por fiebre, cefalea, convulsiones, signos de foco neurológico motor o sensitivo, o alteración del estado mental, o ambos (cuadro 1). Dicha signosintomatología debe alertar siempre al médico tratante acerca de la posible sospecha diagnóstica de EH. Esta, a su vez, debe desencadenar la solicitud de estudios complementarios que colaboren a confirmar o descartar la hipótesis diagnóstica, y a continuación la correcta indicación empírica de comenzar con el tratamiento antiviral temprano con aciclovir 10 mg/kg cada 8 horas. Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes del cuadro se encuentran aquellas modificaciones en el estado de conciencia que se desarrollen en un tiempo menor de una semana desde el comienzo de la sintomatología. Estas podrían ser caracterizadas por: síndrome confusional, déficit motor focal, afasia, ataxia e incluso convulsiones tónico-clónicas generalizadas asociadas a incontinencia urinaria o fecal y, en general, siempre asociadas a un síndrome febril (temperatura axilar > 37,8 °C o temperatura rectal > 38,2 °C). En un porcentaje cercano al 90% de los casos confirmados de EH se observa la presencia de al menos uno de los síntomas anteriormente descriptos siempre asociados a la presencia de fiebre.

Entre los estudios complementarios de laboratorio para realizar con el fin de alcanzar la confirmación diagnóstica se encuentran la punción lumbar (PL) y el análisis del LCR (cuadro 2). El examen minucioso del LCR puede considerarse una herramienta diagnóstica decisiva a la hora de iniciar la terapéutica antiviral temprana en el paciente. El análisis fisicoquímico del LCR con un valor de

Cuadro 1. Signos y síntomas presentes en la encefalitis herpética

FIEBRE siempre asociada a uno de los siguientes síntomas:

- Síndrome confusional
 - Afasia
 - Ataxia
 - Presencia de foco neurológico motor
 - Convulsiones
-

Cuadro 2. Estudios complementarios para solicitar cuando hay sospecha diagnóstica de encefalitis herpética

-
- Estudios complementarios
 - PL PCR VHS (*gold standard*)
 - RNM
 - EEG
-

PL: punción lumbar; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; RNM: resonancia nuclear magnética; EEG: electroencefalograma.

glucorraquia dentro de valores normales de referencia (una relación mayor del 50% de la glucorraquia respecto de la glucemia al momento de la realización del procedimiento), la presencia de proteínas ligeramente aumentadas (en general menor de 150 mg/dL), o la presencia de hematíes (descartando siempre como posibilidad el traumatismo durante la ejecución de la práctica) deben aumentar aún más la probabilidad clínica pretest del paciente de presentar EH. A su vez, el análisis citológico del LCR con presencia de leucocitosis en un número generalmente no mayor de 250/mm³ con predominio linfocitario justifica el inicio temprano de terapia empírica. Sin embargo, un LCR que no presente ninguno de los hallazgos previamente descriptos no descarta la posibilidad diagnóstica de EH. En aquellos casos en los que el análisis del LCR no colabore a la confirmación diagnóstica y la probabilidad clínica pretest del paciente de padecer EH sea lo suficientemente elevada, se mantiene la indicación de la instauración temprana y el mantenimiento del tratamiento antiviral. Siempre se prioriza el potencial beneficio que recibe el paciente al comenzar de manera temprana el tratamiento antiviral adecuado por sobre el perjuicio posible de no recibirlo en caso de que se confirme el diagnóstico de EH. No obstante, el hallazgo en el LCR de una hipogluorraquia muy marcada (menor del 50% de la glucorraquia respecto de la glucemia al momento de la realización del procedimiento) debe ser una alerta que indique al médico tratante la reevaluación del cuadro clínico y la obligación de sospechar otras etiologías como la meningitis bacteriana. La PCR para HSV1 en el LCR es el actual procedimiento de referencia (*gold standard*) para la confirmación diagnóstica de EH. Tiene una sensibilidad del 98% y una especificidad del 94% en el diagnóstico final de la enfermedad. El valor de esta permanece positivo en el LCR por un tiempo no menor de dos (2) semanas y hasta un (1) mes desde el comienzo de la sintomatología. La realización de estudios complementarios de imagen también contribuye a confirmar o descartar la posibilidad diagnóstica en el diagnóstico final de EH. El estudio de elección es la RNM en la cual el compromiso del SNC con hemorragia o no de lóbulo temporal está relacionado fuertemente con el diagnóstico final de EH. Sin embargo, esta misma afección también se puede observar en las infecciones del SNC por otros agentes virales como el VZV, el virus de Epstein-Barr, o el virus del herpes simple tipo 6. El compromiso de otros sectores del SNC como el tálamo o los ganglios de la base se puede encontrar en encefalitis secundarias a infecciones virales del sistema respiratorio, arbovirus y en la meningitis tuberculosa. El electroencefalograma es a su vez una herramienta muy útil a la hora del diagnóstico y reflejaría el componente de descarga eléctrica que puede presentar dentro de su desarrollo la EH. Este último se caracteriza por un patrón patológico con alteraciones focales de ondas intermitentes de amplitud elevada o descargas epileptiformes provenien-

tes de la zona que posiblemente se encuentre afectada, generalmente temporal. Otros muchos hallazgos pueden aparecer en este estudio; hoy se los considera de caracterización inespecífica y deben ser evaluados con mucha precaución por especialistas y técnicos especializados. Entre los diagnósticos diferenciales que siempre deben considerarse en todo paciente con sospecha clínica de meningoencefalitis se encuentran: los tumores primarios o secundarios del SNC, la reacción adversa a medicamentos, las enfermedades autoinmunitarias o paraneoplásicas, el absceso cerebral, la sífilis, la meningitis tuberculosa o secundaria a hongos, el hematoma subdural y el lupus eritematoso sistémico. Es fundamental el conocimiento del inmunocompromiso o no del paciente afectado dado que, en pacientes inmunodeprimidos, el abanico diagnóstico de posibilidades es mucho más extenso y obliga a considerar entre otras encefalitis ocasionadas por otros virus tales como CMV, Epstein-Barr, VZV, *enterovirus*, *influenza A*, *adenovirus* y la leucoencefalopatía multifocal secundaria a virus JC.

El único tratamiento eficaz conocido hasta el momento en el tratamiento de la EH secundaria a VHS1 es el inicio temprano de terapia antiviral con aciclovir 10 mg/kg cada 8 horas. Este debe mantenerse con observación cautelosa de la función renal del paciente y ajustarse a ella en caso de que esta no se encuentre dentro de valores normales ajustados a peso y edad. La bibliografía actual recomienda, en aquellos casos confirmados de EH o en aquellos en los cuales la probabilidad clínica pretest resulta lo suficientemente elevada, un tiempo de mantenimiento de la terapéutica antiviral no inferior a catorce (14) días y hasta veintiún (21) días desde el comienzo de los síntomas. Se recomienda no suspender el tratamiento si la sospecha clínica es elevada, aunque los estudios complementarios no arrojen resultados positivos confirmatorios de EH. Por otro lado, en el caso de que la sospecha clínica no fuese tan elevada de inicio, se sugiere utilizar los resultados de todos los estudios complementarios anteriormente descriptos para decidir la adecuada suspensión del tratamiento y continuar en la búsqueda del factor causal de la enfermedad. El aciclovir tiene un mínimo efecto sobre la replicación viral del VHS1; esto incrementa y confirma la necesidad de comenzarlo tempranamente ante la sospecha diagnóstica de la enfermedad con el objetivo de prevenir la mayor cantidad de daño posible al SNC. Se considera, según la bibliografía disponible, la instauración temprana del tratamiento antiviral al inicio de este, previa pérdida de la conciencia del paciente, durante las primeras 24-48 horas del inicio de la sintomatología, o cuando el paciente presenta una escala de Glasgow en un valor de nueve (9) sobre quince (15) puntos en su evaluación inicial. El cumplimiento estricto de estas indicaciones incrementa la posibilidad de disminuir al mínimo las consecuencias fatales desarrolladas por la EH y a disminuir las alteraciones

cognitivas y del comportamiento que pueden desarrollarse como secuelas neurológicas en el paciente afectado.

Según la bibliografía disponible, en la actualidad, el diagnóstico de certeza final de la EH como entidad se realiza en muy pocas ocasiones. Sin embargo, en los casos en los que por las manifestaciones clínicas la sospecha clínica o la probabilidad clínica pretest, o ambas, sea elevada, se sugiere la instauración y la continuación del tratamiento antiviral. Asimismo, como ya ha sido mencionado previamente, se recomienda no aguardar los resultados de estudios complementarios si la sospecha clínica es lo suficientemente alta. De todas maneras, se sugiere siempre reevaluar la continuidad del tratamiento instaurado considerando el valor obtenido por el actual procedimiento de referencia en el diagnóstico de la EH, que es la PCR para VHS en LCR y los hallazgos pato-

lógicos encontrados en la RNM. Dado el alto grado de agresividad de la enfermedad y las posibles consecuencias catastróficas en el desarrollo de esta, se incentiva a todos los médicos generalistas a indicar el inicio de una terapéutica adecuada temprana para favorecer la mejoría en el pronóstico.

En resumen, los aspectos más relevantes para el diagnóstico y manejo apropiados de la EH como entidad clínica son la alta sospecha clínica diagnóstica al comienzo de los síntomas, la instauración del tratamiento antiviral temprano y su adecuación y continuidad en relación con la probabilidad pretest y los resultados de los estudios complementarios disponibles. De esta forma se asegura la instauración temprana del tratamiento antiviral adecuado y se disminuye al máximo la morbimortalidad asociada al desarrollo de la enfermedad.

Conflictos de interés: la autora manifiesta no poseer ningún tipo de conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, editors, et al. Harrison Principios de medicina interna. 18a ed. México, D.F: McGraw-Hill; 2012. Vol. I, p. 3410-34.
- Magaz Mde L, Wainsztein V, Maritano J, et al. [Clinical characteristics of adult patients with herpetic meningoencephalitis: a nested case control study]. *Rev Chilena Infectol.* 2015;32(3):266-71.
- Levitz RE. Herpes simplex encephalitis: a review. *Heart Lung.* 1998;27(3):209-12.
- Whitley RJ. Viral encephalitis. *N Engl J Med.* 1990;323(4):242-50.
- Hatipoglu HG, Sakman B, Yuksel E. Magnetic resonance and diffusion-weighted imaging findings of herpes simplex encephalitis. *Herpes.* 2008;15(1):13-7.
- Arciniegas DB, Anderson CA. Viral encephalitis: neuropsychiatric and neurobehavioral aspects. *Curr Psychiatry Rep.* 2004;6(5):372-9.
- Raschilas F, Wolff M, Delatour F, et al. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clin Infect Dis.* 2002;35(3):254-60.
- Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R, et al. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology.* 2006;66(1):75-80.
- Polage CR, Petti CA. Assessment of the utility of viral culture of cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis.* 2006;43(12):1578-9.
- Kamei S, Sekizawa T, Shiota H, et al. Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(11):1544-9.