Diagnóstico y tratamiento de la encefalitis por herpes simple. Conceptos actuales†

Martínez Héctor R,[1] Cantú-Martínez Leonel[1]

RESUMEN

La infección del SNC por el virus de herpes simple (VHS) ha sido reconocida comúnmente como causa de encefalitis esporádica fatal en adultos y niños mayores de seis meses. Primordialmente la infección orofaríngea por VHS-1 causa invasión de axones y transporte axoplásmico del virus hacia el ganglio sensorial del trigémino, donde establece su latencia. Es de gran importancia el diagnóstico oportuno de EHS, ya que el tratamiento antiviral disminuye la morbilidad y mortalidad. El manejo aceptado en adultos y niños mayores de tres meses de edad con EHS es aciclovir 10 mg/kg cada ocho horas durante 14 a 21 días.

Palabras clave: *Virus del Herpes Simple, encefalitis, trigeminal, aciclovir.*

Rev Mex Neuroci 2006; 7(6): 611-616

Diagnosis and treatment of Herpes Simplex Encephalitis. Update concepts

ABSTRACT

The infection of the CNS by Herpes Simplex Virus (HSV) has been recognized like commonest cause of fatal isolated encephalitis in adults and greater children of six months. Primary oropharingeal infection by VHS-1 causes invasion of axons and axoplasmic transport of the virus towards the sensorial ganglion of the trigeminal, where it establishes its latency. It is of great importance the early diagnosis in HSE because the antiviral treatment diminishes the morbidity and mortality. The accepted handling in adults and greater children of three months of age with HSE is with aciclovir 10 mg/kg every eight hours during 14 to 21 days.

Key words: *Herpes simplex virus, encephalitis, trigeminal, aciclovir.*

Rev Mex Neuroci 2006; 7(6): 611-616

INTRODUCCIÓN

La infección del SNC por el virus del herpes simple (VHS) se ha reconocido como la causa más común de encefalitis esporádica fatal en adultos y niños mayores de seis meses.[1-3] No existe variabilidad estacional o de género a diferencia de otras encefalitis como las producidas por arbovirus.[1] La encefalitis por herpes simple (EHS) tiene una frecuencia de un caso por 250,000 personas por año (EUA).[2,4] Es una entidad clínica que pone en riesgo la vida, en ausencia de tratamiento muere 70% de los enfermos y una minoría de los individuos (2.5%) regresa a sus actividades.[1,3,5] Tiene distribución bimodal, una tercera parte de los casos ocurre en < 30 años y la mitad en mayores de 50 años de edad. Esta distribución puede reflejar infección por el virus en el grupo más joven y reactivación del virus latente en personas mayores.[1] En adultos inmunocompetentes 90% de los casos son por infección con el virus tipo 1 (VHS-1) y el resto por el tipo 2 (VHS-2). Más de dos tercios de las encefalitis por el VHS-1 son ocasionadas por reactivación de un foco latente en individuos previamente expuestos a este virus.[6,7] El resto de los casos resultan de infección primaria. La encefalitis por VHS-2 es producida por infección primaria más que reactivación. La biopsia cerebral con aislamiento del virus en tejido cerebral fue el método de elección para el diagnóstico de EHS en los primeros estudios.[1] Con el uso del PCR, muy pocos casos en la actualidad, son sometidos a biopsia cerebral.[8-12] En el presente reporte se describen los conceptos actuales en el diagnóstico y tratamiento de la EHS y nuestra experiencia clínica y anatomopatológica por biopsia cerebral y/o autopsia en el Hospital Universitario.[13,14]

PATOGÉNESIS

La infección orofaríngea primaria por el VHS-1 ocasiona invasión de axones y transporte axoplásmico del virus hacia el ganglio sensorial del trigémino, donde establece su latencia.[1,3,6,7] El VHS-1 latente es detectable en el ganglio trigeminal en casi

---

† *Presentado en la XXX Reunión Anual de la Academia Mexicana de Neurología. Mérida, Yucatán, México. Octubre 31, 2006*

1. *Servicio de Neurología, Hospital Universitario UANL.*

Correspondencia:
Dr. Héctor R. Martínez
Servicio de Neurología, Hospital Universitario UANL. Ave. Madero y Gonzalitos S/N Col. Mitras Centro. C.P. Monterrey, N.L. México.
Tel.: (52-81) 8348-9266. Fax: (52-81) 8347-1059
Correo electrónico: drhectormtz@yahoo.com

todos los individuos seropositivos.[1,6] La reactivación ocasiona transporte retrogrado del virus ocasionando herpes labial entre otras manifestaciones clínicas. En modelos animales el VHS entra al SNC a través del tracto olfatorio. Sin embargo, la vía por la cual el virus llega al SNC para producir encefalitis en el ser humano ya sea infección primaria o reactivación, permanece sin definirse.[1,15] Una posibilidad es que el virus reactivado en el ganglio trigeminal en lugar de diseminarse por la ruta usual para producir herpes labial, se disemina por los nervios tentoriales a la fosa anterior y piso medio.[1,6,7] En caso de infección primaria, el virus entra por la fosa nasal, invade el bulbo olfatorio y por la vía olfatoria se disemina a lóbulo orbitofrontal y lóbulo temporal medial.[7] El VHS-2 produce herpes genital y permanece latente en ganglios dorsales y sacros. Puede infectar la boca o cara (herpes facial) y dedos (panadizo herpético). Al producir invasión del SNC ocasiona EHS aguda, subaguda (en pacientes con SIDA), meningitis, meningitis recurrente y mielitis. No se ha definido la vía que sigue el VHS-2 para invadir el SNC.[1,2]

EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO

La causa más común de encefalitis aguda es nuestro hospital es la EHS. En un periodo de nueve años (1992-2000) se admitieron al Hospital Universitario UANL de Monterrey 495 pacientes con el diagnóstico de meningitis y/o meningoencefalitis de los cuales 30 enfermos (6.2%) correspondieron con encefalitis de etiología viral.[14] Una tercera parte de estos pacientes presentaron eventos de encefalitis aguda focal en quienes se corroboró por biopsia cerebral o PCR en LCR el diagnóstico de encefalitis por herpes simple (VHS-1). Adicionalmente, en el periodo de 1971 al 2000 se efectuaron un total de 4,237 autopsias en el Hospital Universitario. Ocho casos de autopsia correspondieron con encefalitis por herpes simple (Figura 1). Un caso de autopsia reveló la presencia del VHS-1 y VHS-2 en el tejido cerebral mediante estudios de inmunohistoquímica con inmunofluorescencia e inmunoperoxidasa (peroxidasa-antiperoxidasa). Hasta el año 2000 se habían diagnosticado en nuestro hospital 27 casos de EHS. La mayoría comprobados por biopsia cerebral, ocho por autopsia y siete mediante PCR en LCR. En 20 de 27 casos diagnosticados mediante biopsia y/o autopsia se efectuaron estudios histopatológicos con microscopia de luz, microscopia electrónica (Figura 2) e inmunohistoquímica. En el año de 1978 realizamos el primer tratamiento con vidarabina en un paciente masculino de 20 años con encefalitis por herpes simple confirmada por biopsia cerebral, el paciente sobrevivió y se reincorporó a su actividad escolar normal mostrando sólo disfasia. Este paciente fue reportado como el primer caso en México de EHS comprobado por biopsia cerebral y tratado exitosamente con vidarabina.[13]

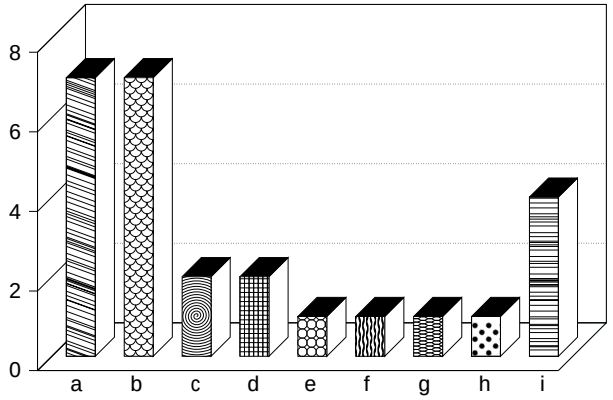

Figura 1. Resultados de 4,237 casos de autopsia del Hospital Universitario UANL efectuadas de 1971-2000. Etiología histopatológica: a) ocho casos de rabia, b) ocho casos de encefalitis por herpes simple, c) encefalitis viral inespecífica, d) encefalitis por sarampión, e) enfermedad por Creutzfeldt-Jakob, f) encefalitis por parotiditis, g) encefalitis equina, h) encefalitis por varicela, i) panencefalitis esclerosante subaguda (PEESA).

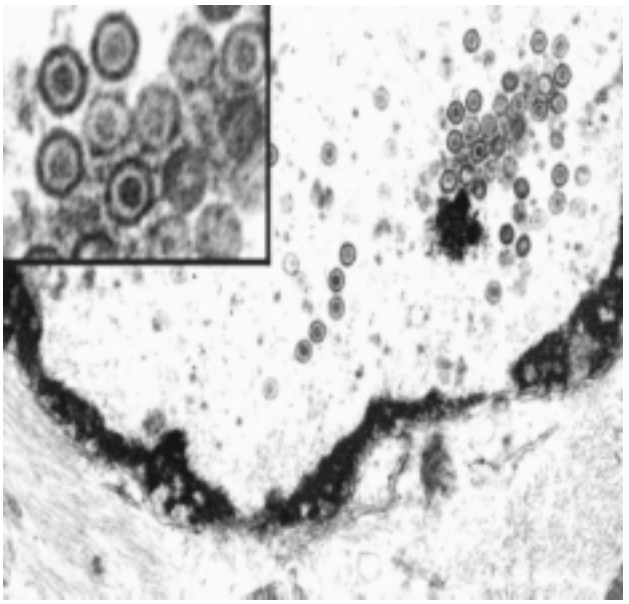

Figura 2. Microscopía electrónica mostrando el virus del herpes simple en el tejido cerebral y en magnificación en el recuadro superior izquierdo.

DIAGNÓSTICO

Es de gran importancia el diagnóstico temprano en EHS debido a que el tratamiento antiviral disminuye la morbilidad y mortalidad. El diagnóstico fue difícil debido a lo inespecífico de los signos y síntomas iniciales (Tabla 1). La biopsia de cerebro se

Tabla 1
Encefalitis por herpes simple. Datos clínicos y paraclínicos (Refs. 1,2,14)

Manifestaciones clínicas		%	
Fiebre		92	
Cambios en la personalidad		85	
Disfasia		75	
Disfunción autonómica		60	
Ataxia		40	
Hemiparesia		38	
Convulsiones		38	
Estudios paraclínicos:	Sensibilidad %		Especificidad %
PCR en LCR	94		98
Resonancia, magnética	85		60
Electroencefalograma	84		32

consideró necesaria para confirmar la presencia de EHS. Se efectuaba en presencia de la mayor parte de signos clínicos compatibles tales como: síndrome febril, somnolencia, agitación psicomotora con crisis epilépticas además de LCR sanguinolento y electroencefalograma (EEG) con anormalidades focales (Ej. PLEDs: periodic lateralized epileptiform discharges). Con la aparición de la tomografía axial computarizada de cráneo (TAC) a finales de los 70's, se apoyó la posibilidad diagnóstica en la presencia de zonas hipodensas o hiperdensas en regiones frontales y temporales. En el estudio colaborativo (CASG) efectuado por el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (Nacional Institutes of Health) basado en biopsia cerebral se aisló el VHS en 195 de 432 pacientes (45%) con sospecha de EHS debido a la presencia de signos neurológicos focales.[12] De acuerdo con este estudio los principales datos clínicos fueron:

1. Disminución del nivel de conciencia en presencia de signos focales.
2. Pleocitosis y aumento de proteínas en LCR.
3. Ausencia de hongos y bacterias en LCR.
4. Datos focales en el EEG y la TAC.

El EEG proporciona información diagnóstica limitada. Puede mostrar actividad de ondas lentas en los primeros cinco a siete días seguidas de ondas agudas paroxísticas o complejos trifásicos con predominio en lóbulos temporales, algunos pacientes desarrollan PLEDs a un rango de 2 a 3 hertz en lóbulos temporales. Si bien los PLEDs no definen la enfermedad, sugieren el diagnóstico de EHS.[16] Estas descargas pueden estar ausentes en las fases tempranas de la enfermedad y su ausencia no excluye o reduce el diagnóstico. La resolución de anormalidades en EEG no se correlaciona con la recuperación clínica.

En la década de los 80's la imagen de resonancia magnética de cerebro (IRM) se ha considerado una herramienta de diagnóstico más sensible que la TAC.[17,18] La IRM detecta evidencia de EHS antes que sean demostradas por TAC. No obstante, se han reportado IRM normales en 10% de pacientes positivos en PCR para EHS. En 90% la IRM revela anormalidades en lóbulos temporales (Figura 3). En EHS en fase inicial se produce daño a la barrera hematoencefálica con edema y necrosis en lóbulos temporales que determinan las áreas de alta señal en imágenes dependientes de T2 en la porción inferior y medial del lóbulo temporal. En imágenes de difusión y FLAIR se pueden detectar anormalidades aun cuando las secuencias convencionales se observan normales.

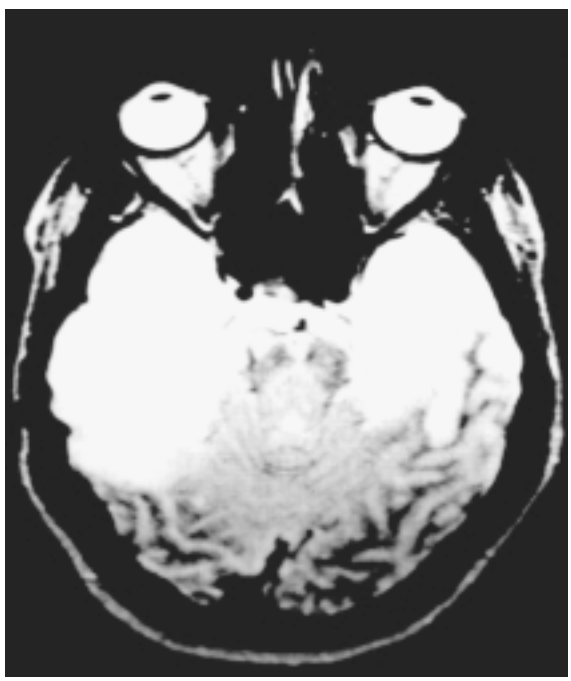

Figura 3. IRM de cerebro con lesiones hiperintensas en lóbulos temporales en paciente con el diagnóstico confirmado por PCR de encefalitis por herpes simple.

Un medio sensible y específico para el diagnóstico de la EHS es el aislamiento del virus mediante la biopsia cerebral (especificidad de 100%). Sin embargo, la detección del ADN del VHS en LCR mediante la PCR (reacción en cadena de polimerasa) ha reemplazado a la biopsia cerebral con propósito diagnóstico. La biopsia de cerebro es útil en la actualidad únicamente ante presentaciones clínicas confusas. La determinación de anticuerpos en LCR y/o en sangre, no se recomiendan para el diagnóstico agudo de la EHS.[1] La utilidad de los anticuerpos es cuando el LCR se obtiene en forma tardía al inicio de la enfermedad y con PCR negativo. Un reporte reciente describe un estudio con PCR evaluando las manifestaciones clínicas en 49 pacientes con encefalitis de diferentes etiologías.[10] El virus del herpes simple fue la causa más frecuente de encefalitis (37%), ocasionó 52% de los casos de encefalitis focal, 25% con encefalitis leve y ninguno con encefalitis generalizada. El uso de la amplificación del ADN del VHS mediante PCR ha modificado nuestro entendimiento del espectro clínico de las infecciones del SNC por el VHS. Un estudio comparó la PCR en LCR contra biopsia cerebral en el diagnóstico de la EHS. La PCR en LCR fue positiva en 53 de 54 pacientes con EHS comprobados por biopsia cerebral.[12] La PCR en LCR fue negativa en 94% de los casos con biopsia negativa. Es decir, sensibilidad de 98%, especificidad de 94%, valor de predicción positiva de 95% y valor de predicción negativa de 98%[12] (Tabla 1). Un resultado falso negativo para PCR en LCR puede observarse cuando el estudio se realiza a menos de 72 horas de iniciados los síntomas o en presencia de compuestos de porfirina provenientes de la degradación del heme de los eritrocitos. Por lo anterior, se sugiere precaución en interpretar el resultado en LCR sanguinolento.[19]

Se ha observado que el espectro clínico es similar entre los casos diagnosticados por PCR y los de biopsia cerebral. No obstante, la severidad es menor en la EHS comprobada por PCR. Este hecho puede reflejar la sensibilidad de la PCR que identifica un mayor número de casos no severos en comparación con la biopsia. La determinación cuantitativa del virus por PCR puede ser de valor para definir el pronóstico de la EHS. En un estudio se describió que la morbilidad y mortalidad fue mayor en pacientes con > 100 copias/mm³ de ADN del VHS que aquéllos con menor número de copias.[20] No obstante, el análisis del ADN del virus en LCR mediante PCR es el estándar de oro en el diagnóstico de la EHS, técnicas de apoyo como neuroimagen, EEG y citoquímico del LCR son de utilidad en orientar la probabilidad de EHS.[1]

El LCR muestra elevación de células mononucleares y proteínas con pleocitosis linfocítica de 10 a 500 células por mm³ (en 85% de los pacientes con EHS). Menos de 8% de los pacientes con EHS confirmada por biopsia o PCR tienen LCR normal. La elevación de proteínas de 60 a 700 mg/dL se observa en 80% de los pacientes. glóbulos rojos (10-500 células/mm³) e hipoglucorraquia (30-40 mg/dL) se observan en algunos pacientes. El cultivo del virus raramente se obtiene en LCR.

TRATAMIENTO

El manejo aceptado en adultos y niños mayores de tres meses de edad con EHS es con aciclovir 10 mg/kg cada ocho horas durante 14 a 21 días.[1] Este medicamento ha superado al adenosin arabinosido (vidarabina).[4,5] En 1977 se reportó que la utilización de vidarabina (15 mg/kg por día por 10 días) disminuyó la mortalidad de 70 a 28% en 28 pacientes con EHS comprobado por biopsia cerebral y a los seis meses alcanzó 44%.[21] En nuestro país se reportó el primer caso EHS comprobado por biopsia y tratado exitosamente con vidarabina en 1979.[13] La eficacia de aciclovir sobre vidarabina se demostró en dos ensayos comparativos donde la mortalidad se redujo en mayor proporción con aciclovir.[4,5] El rango de mortalidad a seis meses fue de 50-54% en el grupo de pacientes tratados con vidarabina y de 19% en el grupo tratado con aciclovir ($p = 0.008$).[5] En los que sobrevivieron la funcionalidad normal se alcanzó en 38-56% en los tratados con aciclovir y sólo en 13% de los tratados con vidarabina ($p = 0.021$).[1,5] El rango de mortalidad en estudios recientes en pacientes con EHS tratados con aciclovir es entre 6 y 11%. La menor mortalidad se describe en pacientes diagnosticados por PCR en LCR. El diagnóstico confirmado por biopsia, por lo general, incluye pacientes con enfermedad más severa.

El tratamiento antiviral disminuye la cantidad de ADN del virus del herpes simple en LCR. En pacientes tratados con aciclovir ocurre disminución progresiva del número de casos PCR positivos a las dos semanas y raramente se detecta ADN del VHS a los 30 días. Por lo anterior se sugiere que debe efectuarse nueva punción lumbar con estudios de PCR en LCR a los 14 días de iniciado el tratamiento con aciclovir. Si existe ADN para el VHS aun detectable en LCR, se deberá indicar un curso adicional de tratamiento. La determinación cuantitativa de ADN del virus puede ser de utilidad en monitorizar la respuesta al tratamiento. En un estudio de ocho pacientes se cuantificaron antes del tratamiento un promedio de 1,786 copias/10^5 células y disminuyeron a seis copias/10^5 células dentro de seis y 21 días de tratamiento hasta desaparecer.[20]

En la actualidad se efectúa un ensayo clínico con valaciclovir oral durante 90 días iniciando al término del tratamiento con aciclovir intravenoso.[1] El

estudio está designado para determinar si el tratamiento prolongado mejora el pronóstico incluyendo la función neuropsicológica en los sobrevivientes.

PRONÓSTICO

Entre los factores que influyen en el pronóstico de los pacientes con EHS se incluyen:

1. Edad.
2. Nivel de conciencia en la evaluación inicial.
3. Duración de la encefalitis.
4. Carga viral.

Un paciente con bajo puntaje en la escala de coma de Glasgow tiene pobre pronóstico a pesar del tratamiento sin importar la edad. Por otra parte, si la duración de la enfermedad es menor a cuatro días antes de iniciar el tratamiento la sobrevida se incrementa a los 18 meses de 72 a 92%.[1]

No se conoce el porcentaje de recurrencias posterior al tratamiento con aciclovir. En series pediátricas se han reportado entre 5 y 26% y en adultos parece estar en el rango inferior.[15] Las recaídas por lo general ocurren entre la primera y la doceava semana posterior a completar el tratamiento con aciclovir. En pacientes con reaparición de signos y síntomas neurológicos debemos definir si se trata de recaída o de encefalomielitis inmunológica posviral. En encefalomielitis el PCR en LCR es negativo, no se detectan virus en el cerebro y la neuroimagen revela desmielinización al igual que los estudios patológicos. Una recaída se asocia a PCR positivo para VHS en LCR.[1,15]

CONCLUSIONES

La EHS se asocia con alto rango de mortalidad, en ausencia de tratamiento alcanza 70%, sólo 2.5% de los sobrevivientes vuelven a tener función neurológica normal. La mayoría de los casos son ocasionados por el VHS tipo 1 (90%). Dos terceras partes de los casos de EHS se deben a reactivación de un foco latente. El diagnóstico temprano disminuye la morbilidad y mortalidad. El método de diagnóstico de elección en EHS es mediante PCR en LCR. No obstante, estudios de apoyo como la neuroimagen, electroencefalograma y el estudio de LCR son importantes en sustentarlo. La PCR tiene sensibilidad y especificidad > 95% para detectar el ADN del virus en LCR en la primera semana de iniciado el evento clínico. Un resultado negativo de PCR para VHS en LCR debe interpretarse en el contexto de la condición clínica del paciente, el tiempo en que se realizó la PCR en relación con el inicio de la enfermedad. El tratamiento con aciclovir disminuye la morbilidad y mortalidad. La recaída puede observarse al término del tratamiento y debe ser diferenciada del síndrome posviral mediado inmunológicamente.

REFERENCIAS

1. *Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: Encephalitis and meningitis, including Mollaret's. Herpes 2004; 11(Suppl. 2): 57A-64A.*
2. *Whitley RJ. Herpes simplex virus. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT (Eds.). Infections of the central nervous system. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997, p. 73-89.*
3. *Whitley RJ, Roizman B. Herpes simple virus infections. Lancet 2001; 357: 1513-18.*
4. *Skoldenberg B, Forsgren M, Alestig K, Bergstrom T, Burman L, et al. Aciclovir versus vidarabina in herpes simplex encephalitis. Randomized multicenter study in consecutive Swedish patients. Lancet 1984; 2: 707-11.*
5. *Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, Scholley RT, Luby JP, et al. vidarabina versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. N Engl J Med 1986; 314: 144-9.*
6. *Barnett EM, Jacobsen G, Evans G, Cassel M, Perlman S. Herpes simplex encephalitis in the temporal cortex and limbic system after trigeminal inoculation. J Infect Dis 1994; 169: 782-6.*
7. *Davis LE, Johnson RT. An explanation for the localization of herpes simplex encephalitis? Ann Neurol 1979; 5: 2-5.*
8. *Koskiniemi M, Piiparinem H, Mannonen L, Rantalaiho T, Vaheri A. Herpes encephalitis is a disease of middle aged and elderly people: polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus in the CSF of 516 patients with encephalitis. The Study Group. J Neurol Neurosurg and Psychiatry 1996; 60: 174-8.*
9. *Baringer JR, Pisani P. Herpes simplex virus genomes in human nervous system tissue analyzed by polymerase chain reaction. Ann Neurol 1994; 36: 823-9.*
10. *Domingues RB, Tsanaclis AM, Pannuti CS, Mayo MS, Lakeman FD. Evaluation of the range of clinical presentation of herpes simplex encephalitis by using polymerase chain reaction assay of cerebro spinal fluid samples. Clin Infect Dis 1997; 25: 86-91.*
11. *Anderson NE, Powell KF, Croxson MC. Polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid in patients with suspected herpes simplex encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; 56: 520-5.*
12. *Lakeman FD, Whitley RJ. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. J Infect Dis 1995; 171: 857-63.*
13. *Rangel GRA, Martinez HR. Encefalitis por herpes simple. Reporte de un caso tratado exitosamente con adenina-arabinosido. Rev Invest Clin (Mex) 1982; 34: 251-5.*
14. *Martinez HR. Neurological complications of ciral infections. Presented at the First Panamerican Symposium of Neurovirology and XXIV Annual Meeting of The Mexican Academy of Neurology, Acapulco, Gro. 2001.*

15. De Tiege X, Rozenberg F, Des Portes V, Lobut JB, Lebon P, et al. Herpes simplex encephalitis relapses in children. Neurology 2003; 61: 241-3.
16. Lai CW, Gragasin ME. Electroencephalography in herpes simplex encephalitis. J Clin Neurophysiol 1998; 5: 87-103.
17. McCabe K, Tyler KL, Tanabe J. Diffusion-weighted MRI abnormalities as a clue to the diagnosis of herpes simplex encephalitis. Neurology 2003; 61: 1015-16.
18. Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis: Adolescents and adults. Antiviral Research 2006; 71: 141-8.
19. Aurelius E, Johansson B, Skoldenberg B, Staland A, Forsgren M. Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. Lancet 1991; 337: 189-92.
20. Wildemann B, Ehrhart K, Storch-Hagenlocher B, Meyding-Lamade U, Steinvorth S, Hacke W, et al. Quantitation of herpes simplex virus type 1 DNA in cells of cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex virus encephalitis. Neurology 1997; 48: 1341-6.
21. Whitley RJ, Soong SJ, Dolin R, Galasso GJ, Ch'ien LT, et al. Adenina arabinoside therapy of biopsy-proved herpes simplex encephalitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases collaborative antiviral study. N Engl Med 1977; 297: 289-94.

VIÑETA

Tengo bien los ojos, pero ya no me interesa ver otros lares –aunque todavía gozo con la belleza femenina.

Tengo bien el oído y gozo con alguna música popular. Confieso que ya me aburren las conferencias, pero sí me entretiene la buena plática.

Tengo bien la mente y la uso. Entre otras cosas para recordar partes de mi vida, meditar qué hice bien y qué hice mal para tener un juicio sobre mi actuación.

A los 80 años creo que estoy muy bien y doy gracias a Dios de tener buena salud, aunque tenga algunas limitaciones que, por otro lado, son aceptables...

LEONARDO ZAMUDIO