

Dr. Daniel Octavio Pacheco Rosas*
 Dra. Patricia Rosas Fernández**
 Dr. Armando Gómez Ek***
 Dr. Eric Moisés Flores Ruiz****

Herpes simplex virus encephalitis
 relapses after an adequate antiviral
 treatment. A case report

Recaída de encefalitis por virus herpes simple posterior a tratamiento antiviral adecuado. Reporte de un caso

Fecha de aceptación: diciembre 2007

Resumen

La recaída de encefalitis por virus del herpes simple (VHS) ocurre en 12-26% de los casos manejados con fármacos antivirales en dosis bajas y por menos de 14 días. Aquí se reporta un caso de recaída con tratamiento antiviral óptimo.

Descripción del caso. Se trata de una niña de tres años de edad con siete días de evolución de la enfermedad. Presentaba fiebre, vómito, agitación psicomotriz y crisis convulsivas focalizadas en principio en el hemisfero izquierdo, generalizadas después y recurrentes, por lo que ameritó ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP). En la exploración física (EF), el resto se observó normal. En el estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) se encontraron: 197 células/mm³, porcentaje de células morfonucleares (MN) de 99%; glucosa 100 mg/dl, proteínas 38 mg/dl, coagulación y cultivo negativos. La reacción en cadena de polimerasa (PCR) para virus del herpes simple (VHS) resultó positiva (+). En el suero la inmunoglobulina M (IgM) para virus del herpes simple (VHS) resultó positiva (+). Las imágenes de resonancia magnética (IRM) mostraron zona hiperintensa temporoparietal derecha. El electroencefalograma (EEG) evidenció actividad delta generalizada. Recibió tratamiento con aciclovir 60 mg/kg al día por vía intravenosa durante 21 días.

Egresó sin signos neurológicos, pero un mes después reingresó por conducta agresiva y agitación psicomotriz sin fiebre. La EF mostró lo siguiente: LCR 10 células/mm³; PCR-VHS (-); suero VHS-IgG e IgM(+); IRM con hiperintensidad en todo el hemisferio cerebral derecho y sustancia blanca del lóbulo frontal izquierdo, con atrofia cortical derecha. EEG, ondas agudas en frontotemporal derecho, asimetría y actividad delta; Ig séricas y subclases de IgG normales. Recibió tratamiento con gammaglobulina intravenosa (GGIV) 400 mg/kg al día (en cinco dosis); aciclovir 60 mg/kg al día; y prednisona 2 mg/kg al día durante 14 días. Egresó por mejoría, con mínimos periodos de agitación, manejada con GGIV cada 21 días. Las IRM de control mostraron gran disminución en zonas de hiperintensidad.

Discusión. Se han descrito dos mecanismos para las recaídas: 1) reinicio de replicación viral que condiciona nuevas lesiones necróticas hemorrágicas, y 2) alteraciones inmunoinflamatorias posinfecciosas sin evidencia de actividad viral. En el caso descrito el tratamiento antiviral inicial fue óptimo, pero en la recaída algunos datos (neuroimagen) dan cuenta de una posible reactivación del virus y otros (PCR negativa, ausencia de fiebre, tipo de movimientos) sugieren alteraciones inmunoinflamatorias. En casos como éste, en que no es posible determinar con precisión el mecanismo de patogenicidad involucrado, creemos conveniente tomar en cuenta las dos causas posibles, con el objeto de mejorar el pronóstico de los pacientes.

Palabras clave: *Herpes simplex encephalitis relapse after acyclovir treatment. A case report*

Abstract

Introduction. Relapse after Herpes simplex encephalitis (HSE) occurs in 12-26%, it is related to antiviral treatment in dose low and less than 14 days' duration. A case of relapse after optimal antiviral treatment is reported.

Description. a three years old female presented with seven days fever, vomiting, behavioral changes and focal seizures, later generalized and recurrent. She had to be admitted into the Intensive Care Unit (ICU). The CSF study showed mononuclear pleocytosis of 197 WBCS/ μ L; proteins in 38 mg/dL and glucose of 38 mg/dL, the CSF culture and latex agglutination test were negative. PCR test was positive for VHS in CSF and IgM antibodies (+) in serum. The MRI and EEG showed localized right temporal abnormalities. Acyclovir was initiated to 60 mg/kg per day IV for 21 days and she was discharged. Thirty days later she presented again behavioral changes without fever. The CSF had 10 WBCS/ μ L, positive IgG-VHS antibodies but negative VHS-PCR; both serum IgG and IgM antibodies were positive to VHS. In the MRI, an increased enhancement was observed in whole right brain hemisphere and white matter of left frontal lobe with right brain atrophy. The EEG showed an increased focal abnormality, asymmetric and delta activity. Immunoglobulin serum levels were normal. Acyclovir was restarted to 60 mg/kg per day, prednisone 2 mg/kg per day for 14 days and IGIV 400mg/kg per day for 5 days. After treatment the high signal intensity observed in MRI disappeared.

Discussion. at least two different mechanisms have been related with relapse after HSE: 1) viral replication restarting; or 2) a post-infectious immuno-inflammatory process. Due to the difficulty to identify in some cases, like this one, the implied mechanism, we decided to offer a treatment for the two options with the purpose of improving the prognosis of the patient.

*Pediatra Infectólogo

**Médico Jefe del Servicio de Radiología

***Neurólogo Pediatra

****Médico Jefe del Servicio de Infectología Pediátrica

UMAE Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Correspondencia: Dr. Daniel Octavio Pacheco Rosas. Servicio de Infectología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, CP 06725, Delegación Cuauhtémoc, México, D.F. Teléfono 5627-6900 ext. 22463. Correo electrónico: drdanielpacheco@yahoo.com.mx.

Introducción

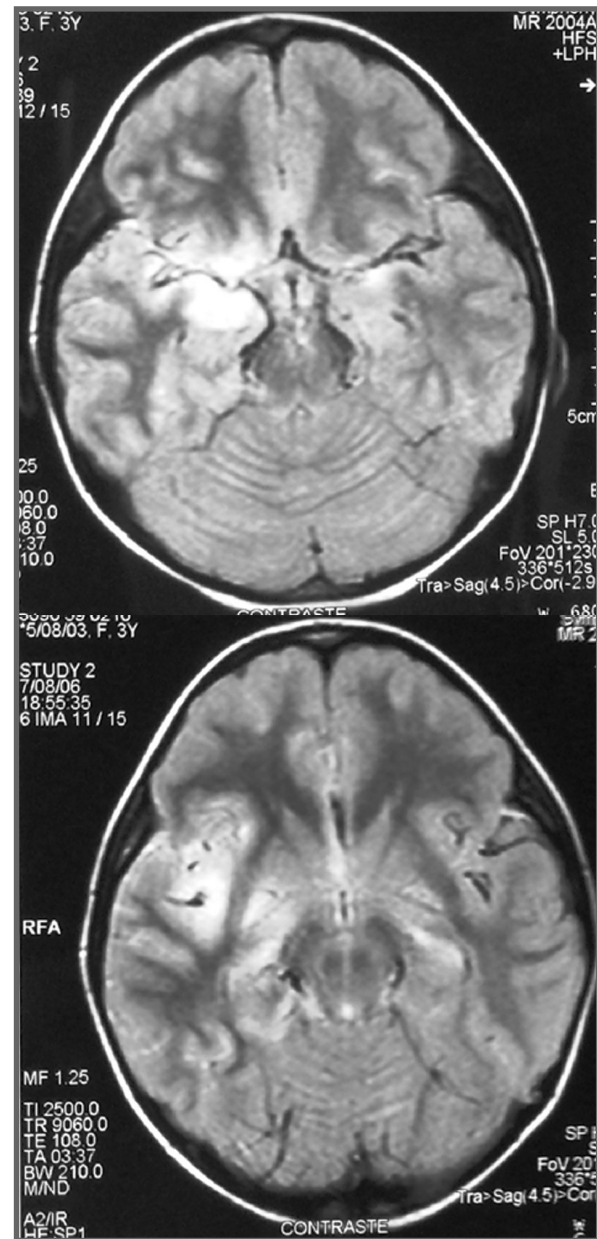
La encefalitis por herpes simple es la causa más frecuente de encefalitis viral y se calcula una incidencia mundial de uno a tres casos por cada millón de individuos.¹ Aun cuando el tratamiento con aciclovir ha disminuido la elevada mortalidad por causa de esta entidad, todavía puede ser fatal hasta en 30% de los pacientes tratados² y la frecuencia de secuelas neurológicas en los sobrevivientes oscila entre 44 y 62%.^{3,4} Las recaídas en los casos de encefalitis herpética ocurren en 12-26% y se ha relacionado directamente con manejo antiviral en dosis bajas y duración menor a 14 días.⁵ El comportamiento clínico de los pacientes que presentan una recaída incluye desde formas leves hasta graves y depende del mecanismo fisiopatológico involucrado.⁶

Caso clínico

Preescolar de tres años, proveniente de medio urbano, previamente sana, con esquema de inmunizaciones completo incluyendo antineumocócica y varicela. Cuadro de siete días de evolución, con fiebre de 39 °C, astenia, adinamia e hiporexia, sin mejoría a pesar de tratamiento sintomático y antimicrobiano. Se agregó vómito y alteraciones neurológicas con cambios conductuales, desorientación en tiempo, lugar y persona, presentó crisis convulsivas inicialmente focalizadas a hemisferio izquierdo que se volvieron generalizadas y de tipo recurrente, lo que ameritó sedación y asistencia mecánica de la ventilación. Se manejó en servicio de terapia intensiva, donde permaneció por 96 horas. Ingresó sin meningismo, con hipotonía generalizada y sin alteración en pares craneales. Al ingreso se reportó en citometría hemática lo siguiente: hemoglobina (Hb) 9.9; leucocitos 5,210; PMN 82%; linfocitos 12%; plaquetas 43,600. El estudio citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR) con reporte de 197 células/mm³, mononucleares 99%, eritrocitos crenados, glucosa 100 mg/dl, proteínas 38 mg/dl, coagulación y cultivo negativos. Se documentó ELISA positivo para anticuerpos IgM en LCR y suero contra virus herpes simple (VHS), así como reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva en LCR para el mismo agente. En la imagen de resonancia magnética (IRM) se observaba zona hiperintensa temporoparietal derecha (figura 1). El electroencefalograma (EEG) mostraba actividad delta generalizada. Recibió como tratamiento aciclovir a 20 mg/kg dosis intravenosa durante 21 días, egresó con tratamiento de oxcarbamacepina y risperidona, sin

signos neurológicos de alarma. A la semana de su alta hospitalaria manifestaba disfagia, movimientos anormales y agitación por lo que se decidió ajuste en los anticonvulsivos.

Figura 1
Imagen de resonancia magnética tomada en el momento de ingreso. Cortes axiales con imágenes en T1 con medio de contraste en los que se observa hiperintensidad anterior y medial del lóbulo temporal y lóbulo de la ínsula que se extiende hasta el lóbulo frontal ipsilateral.



Reingresó un mes después por conducta agresiva y agitación psicomotriz importante, sin referir fiebre. Se decidió realizar nueva punción lumbar y se reportó en el citoquímico 10 células como única alteración. PCR-VHS en LCR negativo, VHS-IgG en LCR (+), VHS-IgG e IgM(+) en suero. IRM: imagen hiperintensa en todo el hemisferio cerebral derecho y sustancia blanca del lóbulo frontal derecho, persistiendo la lesión temporal inicial (figura 2). EEG con ondas agudas en zona frontotemporal derecha con asimetría y actividad delta. Inmunoglobulinas séri-

cas y subclases de IgG normales, CD4 en 165 (18%). Se inició GGIV 400 mg/kg por dosis en cinco dosis; aciclovir 60 mg/kg diarios durante 14 días y prednisona 2 mg/kg al día por dos semanas. Egresó por mejoría clínica con mínimos periodos de agitación psicomotriz, se indicó como tratamiento risperidona, oxcarbamacepina, clonacepam y GGIV cada 21 días. El control IRM a las tres semanas mostraba notable disminución en las zonas de hiperintensidad (figura 3) y clínicamente sin deterioro neurológico, con recuento normal de linfocitos CD4+.

Figura 2
Imagen de resonancia magnética en el momento de su reingreso, después del evento agudo. Se observa en corte coronal hiperintensidad que abarca prácticamente toda la superficie del lóbulo temporal derecho.

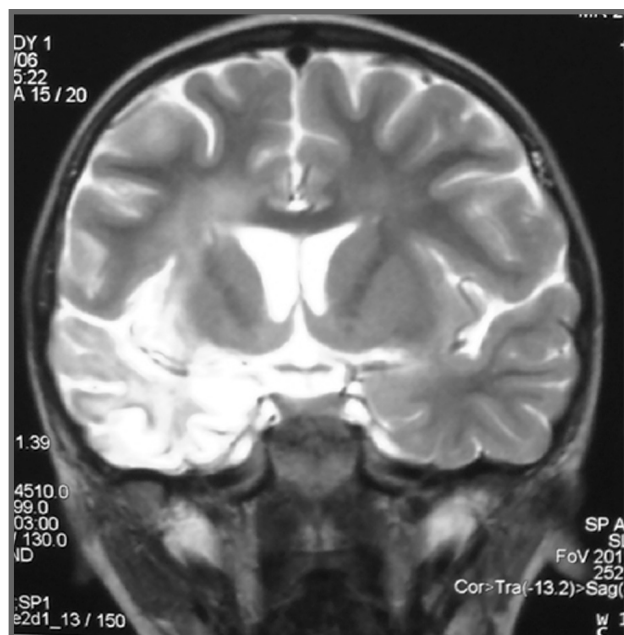
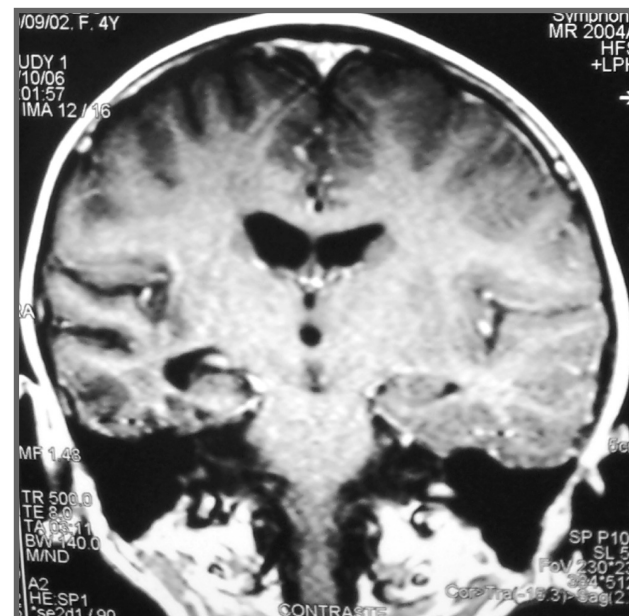


Figura 3
Imagen de control posterior al tratamiento con gamma esteroide y con segundo ciclo de aciclovir. Corte coronal con secuencia T1, con medio de contraste, en el que se observa asimetría de los lóbulos temporales—secundario a atrofia del lado derecho— sin evidencia de lesiones que sugieran proceso infeccioso activo.



Discusión

Se han descrito dos mecanismos fisiopatológicos responsables de las recaídas en encefalitis herpética. El primero se relaciona con el reinicio de replicación viral que condiciona nuevas lesiones necrótico-hemorrágicas; habitualmente se presenta reaparición de la fiebre asociada con síntomas neurológicos no extrapiramidales, los síntomas pueden presentarse en días o años después del evento inicial y generalmente se observa una respuesta favorable al tratamiento antiviral específico.⁵

El segundo mecanismo se asocia con alteraciones inmunoinflamatorias posinfecciosas, sin evidencia de replicación viral. Los síntomas neurológicos que se presentan principalmente son de tipo extrapiramidal debido a una afección selectiva de ganglios basales que suele no observarse en estudios de neuroimagen. Por lo general la recaída ocurre en el primer mes siguiente al cuadro inicial y se caracteriza porque no hay una respuesta óptima al manejo antiviral, por lo que se han propuesto como medidas terapéuticas el

empleo de gammaglobulina intravenosa, esteroides sistémicos y manejo inmunosupresor.^{6,7}

En recaídas, se recomienda evaluar el estado inmunológico para descartar algún tipo de inmunodeficiencia subyacente. En este caso el tratamiento inicial fue óptimo, en la recaída hubo datos que sugerían la reactivación del virus (neuroimagen) y otros que indicaban posibles alteraciones inmunoinflamatorias (PCR negativa, ausencia de fiebre y tipo de movimientos). Se

instituyó manejo mixto con buena respuesta y no se documentó deficiencia inmunológica.

En casos como éste, cuando no es posible determinar con precisión el mecanismo involucrado, consideramos posible una participación combinada de los mecanismos patogénicos descritos, y es conveniente tratar ambas posibilidades para mejorar el pronóstico de los pacientes.

Bibliografía

1. Steiner, I., P. G. Kennedy y A. R. Pachner, "The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster", *Lancet Neurol.* 2007; 6: 1015-1028.
2. Whitley, R. J., "Herpes simplex virus infections of the central nervous system. Encephalitis and neonatal herpes", *Drugs.* 1991; 42: 406-427.
3. Sköldenberg, B., M. Forsgren, K. Alestig, T. Bergström *et al.*, Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. "Randomized multicenter study in consecutive Swedish patients", *Lancet.* 1984; ii: 707-711.
4. Whitley, R. J., S. J. Soong, M. S. Hirsch *et al.*, "Herpes simplex encephalitis", *N. Engl. J. Med.* 1981; 304: 313-318.
5. De Tiège, X., F. Rozenberg, V. Des Portes, J. B. Lobut, P. Lebon, G. Ponsot y B. Héron, "Herpes simplex encephalitis relapses in children. Differentiation of two neurologic entities", *Neurology.* 2003; 61: 241-243.
6. Sköldenberg, B., E. Aurelius, F. Sabri, Forsgren M, B. Andersson, A. Linde *et al.*, "Incidence and pathogenesis of clinical relapse after herpes simplex encephalitis in adults", *J. Neurol.* 2006; 253: 163-170.
7. Paillard, C., C. Vanhulle, A. M. Delvaux, P. Ensel, M. Monroc-Morval y T. Blanc, "Recurrence of herpes simplex encephalitis", *Arch. Pediatr.* 1999; 6: 1081-1085.