

# Encefalitis herpética confirmada por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real: reporte de caso

DAVID ANDRÉS ESPINAL<sup>1</sup>, OSCA Y. FLÓREZ GÓMEZ<sup>2</sup>,  
SERGIO JARAMILLO VELÁSQUEZ<sup>3</sup>, BEATRIZ H. ARISTIZABAL<sup>4</sup>

## RESUMEN

**L**A ENCEFALITIS HERPÉTICA ES UNA ENFERMEDAD GRAVE asociada al virus herpes simple 1 ó 2, con una alta letalidad, incidencia de complicaciones y secuelas neurológicas permanentes. Aparece en forma endémica y en pacientes inmunocompetentes. Puede manifestarse como un cuadro clásico de encefalitis infecciosa con fiebre, cefalea y alteración en el nivel de conciencia. Debido al compromiso del lóbulo temporal las manifestaciones clínicas pueden incluir también alucinaciones, afasia y cambios de personalidad. Las secuelas en los pacientes tratados son significativas.

**OBJETIVO:** mostrar la importancia de la utilización del diagnóstico molecular temprano en pacientes con sospecha de encefalitis herpética.

**MÉTODOS:** el diagnóstico de la encefalitis herpética ha cambiado en los últimos años gracias al advenimiento de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo

.....  
<sup>1</sup> MD, pediatra, Departamento de Pediatría.

<sup>2</sup> MD, Neurólogo Infantil, Departamento de Neurología Infantil

<sup>3</sup> MD, Jefe laboratorio clínico y patología

<sup>4</sup> MsC, PhD, Pdf Biología molecular.

1. Departamento de pediatría, 2. Departamento de Neurología infantil 3. Departamento de laboratorio clínico y patología 4. Laboratorio de diagnóstico molecular. Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

Título corto: Encefalitis herpética y Diagnóstico por RT-PCR

Autor responsable de la correspondencia: Beatriz H. Aristizabal, Hospital Pablo Tobón Uribe, Calle 78 B N° 69-240 Medellín- Colombia, S.A. Tel: 4-445-97-94, Fax: 4-441-79- 55, AA. 3455

E-mail: baristizabal@hptu.org.co

Recibido: septiembre 26 de 2006

Aceptado: noviembre 23 de 2006

real en líquido cefalorraquídeo para Herpes virus simple, una estrategia rápida y de alta sensibilidad y especificidad, que en nuestro medio ha permitido reemplazar los diagnósticos presuntivos realizados por tomografía axial computarizada o electroencefalograma o los bajos rendimientos del aislamiento viral en el líquido cefalorraquídeo.

**RESULTADOS:** se describe el caso clínico de un paciente con encefalitis herpética asistido en nuestro hospital, con diagnóstico confirmado por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, presentando estudios imaginológicos y neuropsicológicos compatibles con el diagnóstico.

**CONCLUSIONES:** los resultados de laboratorio y el diagnóstico temprano son críticos para el tratamiento precoz y la evolución del paciente.

## PALABRAS CLAVE

ENCEFALITIS HERPÉTICA  
INFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL  
REACCIÓN EN CADENA DE POLIMERASA

## SUMMARY

### HERPETIC ENCEPHALITIS CONFIRMED BY REAL TIME POLYMERASE CHAIN REACTION: CASE REPORT

The herpetic encephalitis is a serious disease associated to the herpes virus simplex 1 or 2 with high mortality, permanent incidence of complications and neurological sequels. It appears in endemic form and in immunocompetent patients. It can be shown like a classical manifest of infectious encephalitis, with fever, migraine and alteration in the conscience level. Due to the commitment of the temporary lobe, the clinical

manifestations can also include hallucinations, aphasia and changes of personality. The sequels in the treated patients are significant.

**OBJECTIVE:** to show the importance of early molecular diagnosis in patients with suspected herpetic encephalitis infection.

**METHODS:** the diagnosis of the herpetic encephalitis has changed in the last years thanks to the coming of the real time polymerase chain reaction for herpes simplex virus in cerebrospinal fluid, a fast strategy with high sensitivity and specificity that has allowed to replace the suspect diagnoses made by tomography axial computerized or electroencephalogram, or the low yields of the viral isolation in the cerebrospinal fluid.

**RESULTS:** A clinical case report of a patient attended in our hospital with image and neuropsychological studies compatible for herpetic encephalitis, and confirmed diagnosis by real time polymerase chain reaction is described.

**CONCLUSIONS:** the results of laboratory and the early diagnosis are critical for the precocious treatment and the evolution of the patient.

## KEY WORDS

CENTRAL NERVOUS SYSTEM INFECTION  
HERPETIC ENCEPHALITIS  
POLYMERASE CHAIN REACTION

## INTRODUCCIÓN

**EL HERPES VIRUS SIMPLE TIPO I (HSV)** causa encefalitis, una enfermedad grave con elevada letalidad y secuelas de importancia en quienes

sobreviven.<sup>1</sup> El rápido inicio del aciclovir mejora sustancialmente el pronóstico vital y funcional de estos pacientes,<sup>2</sup> de tal forma que la sospecha diagnóstica y el tratamiento precoz son fundamentales para revertir el cuadro clínico. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en líquido cefalorraquídeo (LCR) ha sustituido al estudio de biopsia cerebral en el diagnóstico de la afección.<sup>3</sup> Se presenta un caso clínico de un paciente con encefalitis herpética asistido en nuestro hospital con diagnóstico confirmado por PCR en tiempo real, presentando estudios imagenológicos y neuropsicológicos compatibles con el diagnóstico y su evolución. Se hace énfasis en la necesidad de tener en cuenta esta enfermedad ante todo cuadro neurológico febril de evolución aguda o sub-aguda, y utilizar la terapéutica antiviral ante la sospecha de encefalitis herpética.

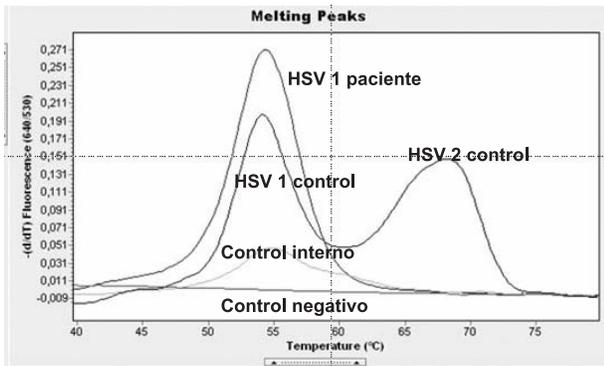
## HISTORIA CLÍNICA

**PACIENTE DE DOS AÑOS DE EDAD**, residente en Ituango, Antioquia, área urbana, que el día 12 de agosto de 2005 comenzó con cuadro de astenia, adinamia y disartria, quien dos días después inició cuadro febril de 38 °C y episodios de convulsiones caracterizados por crisis tónicas focales de cara y miembro superior izquierdo. Al tercer día consultó al servicio de urgencias del hospital local donde le realizaron punción lumbar fallida y decidieron remitir a una clínica particular, en la que le realizaron tratamiento con fenitoina, fenobarbital, carbamazepina y bolos de midazolam; le realizaron una TAC simple y contrastada de cráneo que fue reportada como normal, un hemoleucograma con recuento de leucocitos de 10.300/μl; bandas del 9%, eritrosedimentación de 15 en la primera hora, proteína C reactiva dentro de límites normales, ionograma, tiempo de protrombina (TP) y tiempo parcial de tromboplastina (TPT) normales. El citoquímico del LCR mostró aspecto transparente, incoloro, proteínas 19,4 mg/dl, glucosa 85 mg/dl y

1 leucocito/μl. En la coloración de Gram no se observaron bacterias ni reacción leucocitaria. Por la dificultad del tratamiento y con diagnóstico de estatus convulsivo y sospecha de infección del sistema nervioso central la remitieron a un hospital de tercer nivel de atención, Hospital Pablo Tobón Uribe.

Al examen se encontró una paciente en estupor que sólo respondía a estímulos dolorosos, presión arterial 110/50 mm Hg, frecuencia cardíaca 112/minuto, frecuencia respiratoria 42/minuto, pupilas isocóricas reactivas, hemiparesia izquierda, reflejos osteotendinosos normales, corazón rítmico sin soplos, pulmones con murmullo vesicular conservado, abdomen sin megalias, extremidades con llenado capilar normal. Exámenes complementarios al cuarto día: serología para el virus de la inmunodeficiencia humana negativa; estudio de líquido cefalorraquídeo: líquido transparente incoloro, glucosa de 50 mg/dl, proteínas 35 mg/dl, leucocitos 16/μl, eritrocitos frescos 24, crenados 16, polimorfonuclear neutrófilo (PMN) 14%, linfocitos 75%, monocitos 11%, no se observaron eosinófilos; Gram y cultivo negativos para bacterias. Con diagnóstico de proceso compatible con una encefalitis herpética se solicitó EEG en el que se confirmó un trazado electroencefalográfico de sueño no REM, estadio II, anormal por enlentecimiento de la actividad de fondo esperada para la edad del paciente. La reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real PCR (RT-PCT) del líquido cefalorraquídeo fue positiva para Herpes simple tipo 1 (HSV1) (LightCycler HSV 1/2, Cat. No. 3 355 632, Roche; figura N° 1). Se comenzó tratamiento con goteo de midazolam a 1 μg/kg/minuto, aciclovir, ventilación mecánica asistida y ácido valproico. Recibió además nutrición enteral temprana. Después del diagnóstico molecular se suspendió la ceftriaxona y se continuó tratamiento con aciclovir; al décimo día se suspendió la ventilación mecánica que se había iniciado desde el ingreso.

**Figura N° 1**  
**RESULTADO DE LA PCR EN TIEMPO REAL**  
**PRACTICADA AL PACIENTE**



PCR en tiempo real  
 Laboratorio de Diagnóstico Molecular  
 Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

El paciente evolucionó con mejoría parcial de sus hallazgos, fue evaluado por fisiatría y neurología infantil quienes reportaron hemiparesia izquierda, pobre relación con el medio, hiperreflexia con signo de Babinsky izquierdo, y alteración del patrón de sueño. Se inició manejo por terapia ocupacional. Por trastorno de la deglución se le realizó gastrostomía percutánea.

El paciente evolucionó con mejoría de la hemiparesia izquierda, el trastorno de la deglución y el síndrome convulsivo, así como con mejor interacción con el medio. Fue dada de alta después de 41 días de hospitalización con programa ambulatorio de rehabilitación dirigido, alimentación enteral por sonda y tratamiento anticonvulsivante.

## LAS ENFERMEDAD

**LAS ENCEFALITIS POR HERPES** virus simple tipo 1 tienen una incidencia en Estados Unidos, Suecia e Inglaterra de 1 caso por cada 250.000-500.000 habitantes; en Estados Unidos corresponden

aproximadamente al 10-20% de las encefalitis. Su estimación para nuestro país es similar. Afecta a ambos sexos por igual y se puede presentar a cualquier edad de la vida, determinando dos picos etarios en su incidencia (sobre los 20 y 50 años).<sup>4</sup> La incidencia de la encefalitis herpética en los pacientes infectados por el VIH no parece ser mayor que la de los pacientes inmunocompetentes. La letalidad es cercana a 70% y quienes la sobreviven quedan habitualmente con importantes secuelas neurológicas.<sup>5,6</sup>

El advenimiento en los últimos años de fármacos antivirales de reconocida eficacia (vidarabina, aciclovir) ha determinado un cambio sustancial en el pronóstico vital y funcional de estos pacientes.<sup>5</sup> En cuanto a su patogenia, aún no se comprende totalmente. Las hipótesis más aceptadas plantean que en los casos vinculados a primoinfección la puerta de entrada del virus son las fosas nasales, y por la vía retrógrada axonal llega al rinencéfalo (nervio olfatorio); en los que no son primoinfección, la enfermedad resulta de la reactivación del virus que se encuentra acantonado en el ganglio de Passer, que alcanza el encéfalo por las ramas trigéminas.<sup>3</sup> La encefalitis herpética tiene una especial predilección por la cara basal e interna de ambos lóbulos temporales y la cara orbitaria del lóbulo frontal, aunque puede comprometer otras topografías.<sup>6</sup>

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica, apoyado por los exámenes para-clínicos como la resonancia nuclear magnética que da imágenes altamente sugestivas, el EEG, el TAC que muestra en forma tardía imágenes orientadoras, y el estudio convencional del LCR en el que se encuentra pleocitosis linfocitaria con algunos elementos hemorrágicos, hiperproteinorraquia y glucorraquia normal.<sup>5</sup>

La punción lumbar es el primer examen paraclínico necesario, puesto que muestra un aumento de la presión de apertura y su citoquímico muestra entre

5 y 500 linfocitos, con leve a moderado aumento de las proteínas (>50 mg/dl), y glucorraquia normal o ligeramente disminuida. También se observa la presencia de eritrocitos crenados o xantocromía. El cultivo de virus en LCR es generalmente negativo y la búsqueda de anticuerpos IgG e IgM para herpes en LCR es positiva en 97% de los casos cuando se toma después de una semana de iniciados los síntomas.<sup>5-8</sup>

El uso de PCR en LCR es actualmente la mejor prueba para la detección e identificación del virus, pues tiene sensibilidad entre el 95 y el 98% y especificidad alrededor del 99%. Tiene su mayor utilidad entre los días 2 y 10 de inicio de los síntomas.<sup>7,9</sup> La detección molecular por PCR en tiempo real para herpes simple 1 y 2 utiliza una secuencia iniciadora específica para el gen pol ADN del HSV1/2 que no presenta reacción cruzada con preparaciones de ADN de virus de varicela zoster, Epstein Barr, citomegalovirus, herpes simple-8, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *E. faecium*, *S. boris ni E. faecalis*. Este examen se efectúa en laboratorios especializados y la muestra se puede conservar varios días refrigerada a 4 °C. El volumen de la muestra requerido es mínimo, pues estrictamente sólo se requieren 100 µl (0,1 ml). La positividad de este examen se extiende hasta los 25 días desde el inicio de la encefalitis, y hasta los 7 días desde el inicio del tratamiento con aciclovir.<sup>10,11,12</sup>

Esta metodología de PCR en tiempo real sustituye la polémica realización de la biopsia cerebral propugnada hasta hace pocos años.<sup>2</sup> El diagnóstico y las implicaciones terapéuticas de la encefalitis herpética están bien documentados.<sup>13-15</sup>

## CONCLUSIONES

**DE LO ANTERIORMENTE EXPUESTO** se concluye que el diagnóstico de la encefalitis herpética ha

cambiado en los últimos años gracias al advenimiento de RT-PCR en LCR, prueba rápida con alta sensibilidad y especificidad que en nuestro medio ha permitido reemplazar los diagnósticos presuntivos por TAC o EEG, así como los bajos rendimientos del aislamiento viral en el LCR. Los resultados del diagnóstico temprano son críticos para el tratamiento precoz y la evolución del paciente.

Dadas las repercusiones de la enfermedad y la posibilidad de contar con un diagnóstico oportuno y confiable y un tratamiento efectivo, convendría asumir la conducta de buscar con la PCR el herpes virus simple tipo 1 y tipo 2 en todo paciente con encefalitis.

## AGRADECIMIENTOS

Dr. John Jairo Zuleta, MD, Ginecólogo-Obstetra, Magíster en epidemiología, y al Dr. Jorge Hernando Donado MD, Internista, Magíster en epidemiología, por sus acertados aportes para la publicación.

El trabajo fue financiado por el Hospital Pablo Tobón Uribe.

El contenido del presente artículo es responsabilidad de los autores y expresan que no hay conflicto de intereses con los productores de las pruebas diagnósticas.

## REFERENCIAS

1. Poliszuk-Siedlecka M, Wojczynska-Stanek K, Jamroz E, Stepień E, Marszał E. Herpes encephalitis at children. *Wiad Lek* 2004; 57: 444-448.
2. Stahl JP. Herpetic encephalitis. Diagnosis and treatment. *Rev Prat* 2000; 50: 773-776.

3. Munoz-Almagro C, Gonzalez-Cuevas A, Cambra FJ, Juncosa T, Mira A, Latorre C. Rapid diagnosis of herpetic meningoencephalitis by PCR. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20:110-112.
4. Jha S, Patel R, Yadav RK, Kumar V. Clinical spectrum, pitfalls in diagnosis and therapeutic implications in herpes simplex encephalitis. *J Assoc Physicians India* 2004; 52: 24-26.
5. Dupuis C, Despert V, Vigneron P. Herpetic meningitis in the child. *Arch Pediatr* 2002; 9: 1153-1155.
6. Oliveira Monteiro JP, Carmo Fonseca MJ. Herpetic encephalitis in childhood: a diagnosis which should not be forgotten. *Rev Neurol* 2002; 34:343-348.
7. Mekan SF, Wasay M, Khelaeni B, Saeed Z, Hassan A, Sheerani M. Herpes simplex encephalitis: analysis of 68 cases from a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan. *J Pak Med Assoc* 2005;55:146-8.
8. Wasay M, Mekan SF, Khelaeni B, Saeed Z, Hassan A, Cheema Z, et al. Extra temporal involvement in herpes simplex encephalitis. *Eur J Neurol* 2005; 12: 475-479.
9. Iglesias I A, Ortega GMP, Guevara SJ. Diminished antiepileptic drug serum levels during acyclovir treatment. *Med Clin* 2005; 124: 355-356.
10. Fica CA, Perez CC, Reyes O P, Gallardo PS, Calvo PX y Salinas SA. Encefalitis herpética. Serie de 15 casos confirmados por reacción de polimerasa en cadena. *Rev chilena infectol* 2005; 22: 38-46.
11. Lorenzo D, Lombarda A, de Vecchi E, Giuliani G, Bartolone R and Gismondo MR. Comparison of nested PCR and real time PCR of Herpesvirus infections of central nervous system in HIV patients. *BMC Infectious Diseases* 2004; 4: 55-59.
12. Boivin G. Diagnosis of Herpesvirus infections of the central nervous system. *Herpes* 2004; 2: 48-54
13. Whitley RJ, Kimberlin DW. Herpes simplex encephalitis: children and adolescents. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16:17-23.
14. Jha S, Jose M, Kumar V. Herpes simplex encephalitis: some interesting presentations. *Neurol India* 2003; 51: 399-400.
15. De Tiege X, De Laet C, Mazoin N, Christophe C, Mewasingh LD, Wetzburger C et al. Postinfectious immune-mediated encephalitis after pediatric herpes simplex encephalitis. *Brain Dev* 2005; 27: 304-307.

