

Viraje linfocitario en un caso de encefalitis herpética: La importancia del análisis del líquido cefalorraquídeo. Caso clínico

ÁGNES DE OLIVEIRA COSTA^a, JOSEFA PEDRAZA ARANCIBIA^a,
MANUEL ALVARADO PASTENES¹

Lymphocyte shift in a patient with herpetic encephalitis. Report of one case

Central nervous system infections are a medical emergency, due to their high fatality and sequelae. Timely treatment is essential, and should be initially indicated empirically by clinical guidance, without microbiological certainty. Hence the importance of cerebrospinal fluid (CSF) analysis as an etiological and therapeutic guide in the crucial initial hours of management. We report a 57-year-old woman consulting for fever and altered mental status. A brain CAT scan was normal. A lumbar puncture disclosed a CSF with predominance of neutrophils. Suspecting a bacterial meningitis, antimicrobial treatment was started but 48 hours after, the patient did not improve. A new lumbar puncture disclosed a CSF with predominance of lymphocytes. The lymphocyte shift prompted a PCR that was positive for herpes virus. The patient was treated with acyclovir with a good evolution.

(Rev Med Chile 2022; 150: 559-563)

Key words: Cerebrospinal Fluid; Encephalitis, Herpes Simplex; Meningitis, Bacterial; Spinal Puncture.

¹Servicio de Neurología. Complejo Asistencial Barros Luco Trudeau. Servicio de Salud Metropolitano Sur. Santiago, Chile. Departamento Neurología Sur, Universidad de Chile, Santiago, Chile. Universidad del Alba. Santiago, Chile.
^aAlumna Medicina Universidad del Alba, Sede La Serena, Chile. Alumnas de Olivera y Pedraza colaboraron de igual forma en la elaboración de este manuscrito.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 21 de octubre de 2021, aceptado el 21 de julio de 2022.

Correspondencia a:
Dr. Manuel Alejandro Alvarado Pastenes
Gran Avenida 3204, San Miguel. Santiago, Chile.
dr.alvarado.manuel@gmail.com

Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) son una gran causa de muerte a nivel mundial y su etiología suele ser diversa, destacando virus, bacterias y hongos¹. Dentro de estas causas, cobra especial interés la encefalitis viral, una inflamación del parénquima cerebral de causa infecciosa, que tiene como agente etiológico más frecuente el virus Herpes simple (VHS), siendo el tipo 1 el más prevalente². Se estima que alrededor de dos tercios de la población mundial se encuentra infectada con VHS-1 y cerca de 10% con VHS-2. Cabe destacar que puede afectar tanto a pacientes inmunocomprometidos como inmunocompetentes³.

Fisiopatológicamente, el VHS desarrolla una

primoinfección a través de mucosas o piel dañada del huésped. Posteriormente sucede una interacción del virus con glicosaminoglicanos de la superficie celular afectando las neuronas sensoriales y mediante transporte axonal retrógrado rápido llega al cuerpo de la célula neuronal en el ganglio de la raíz dorsal. En cuanto a la afectación del SNC aún se desconocen todos sus mecanismos. Sin embargo hasta el momento la teoría describe una posible diseminación hematológica y/o recorrido retrógrado a través de los nervios craneales olfatorio y trigémino⁴.

Es importante enfatizar que la encefalitis por herpes simple (EHS) es una infección letal y presenta altas tasas de morbilidad, ocasionando

secuelas neurológicas permanentes⁵. De esta forma, es primordial reconocer las manifestaciones clínicas, teniendo en cuenta una anamnesis detallada, un examen físico completo y la realización de estudios complementarios.

Los principales hallazgos de la presentación de una EHS son compromiso de conciencia que persisten más de 24 h, fiebre, cefalea, convulsiones y síntomas focales. Asimismo, se han descrito otras alteraciones neurológicas como cambios de conducta, cognitivos y de personalidad^{1,2}.

El análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) es esencial, salvo que existan contraindicaciones a la punción lumbar, y la reacción de cadena de la polimerasa (PCR) es el examen de elección para el diagnóstico de la infección por VHS-1 y 2 en fase aguda, con una sensibilidad de 96% y una especificidad de 99%⁶. El estudio citológico en LCR habitualmente presenta un recuento celular elevado de predominio mononuclear⁵. No obstante, al inicio del cuadro puede haber una ausencia de pleocitosis y un PCR falso negativo, por lo tanto, cuando exista una alta sospecha clínica, el tratamiento debe iniciarse empírico y repetir el estudio entre 3 y 7 días⁷. Se ha descrito en forma excepcional un predominio de células polimorfonucleares (PMN) en un período agudo, con posterior viraje hacia mononuclear (MN), lo que puede generar confusión en el análisis del clínico y retrasar el manejo e instauración del tratamiento⁸.

En cuanto a neuroimagen, generalmente la tomografía computarizada (TAC) en un inicio es normal y sus alteraciones son tardías, siendo la resonancia magnética (RM) la imagen de elección, destacando la presencia de edema, hemorragia, necrosis en áreas del mesiotemporal, orbitofrontal y corteza insular^{1,2}. Cabe señalar que actualmente el electroencefalograma tiene un rol limitado debido a su baja especificidad^{4,7}.

La letalidad y secuelas de la EHS son altas, siendo el tratamiento indicado aciclovir 10 mg/Kg endovenoso cada 8 h durante 14-21 días, pudiendo prolongarse en caso de una PCR positiva de control⁷.

La EHS debe ser considerada dentro de las emergencias neurológicas, y su sospecha y diagnóstico temprano son fundamentales, aún cuando el PCR en LCR no sea concluyente. Asimismo, enfatizar que un tratamiento precoz, incluso de forma empírica, disminuye la tasa de complicaciones y muerte asociada⁹.

Caso clínico

Mujer de 57 años, autovalente, dueña de casa y diestra. Vive con esposo e hija. Sin enfermedades crónicas, ni inmunocomprometida. Se obtuvo consentimiento informado para la presentación del caso clínico.

Presentó un cuadro de dos días de evolución de instalación aguda, en el cual sus familiares la notaron desorientada, con rechazo a la alimentación y agitada. A esto se agregó compromiso del estado general y sensación febril por lo que consultó en el Hospital San Luis de Buin. Es evaluada en ese centro, destacando confusa y febril, con radiografía de tórax normal, sedimento de orina normal, sin leucocitosis y proteína C reactiva normal. Es derivada al Hospital Barros Luco Trudeau (HBLT) para evaluación por neurólogo de turno.

Ingresó hemodinámicamente estable, febril hasta 38 °C, examen general sin hallazgos y en lo neurológico destacaba inatenta, sin obedecer órdenes de más de un comando, pero lograba nominar, repetir y comprender órdenes simples. Pares craneanos conservados, vías largas indemnes sin edema de papila ni signos meníngeos.

Se realizó tomografía axial computarizada (TAC) de cerebro sin lesiones (Figura 1). En el contexto de síndrome confusional agudo febril, sin foco demostrado, se realizó punción lumbar (PL) que evidenció: leucocitos de 375, a predominio 75% PMN, proteínas de 0,87mg/dL y glucorraquia dentro de rango normal con 63 mg/dL (110 mg/dl glicemia). No se encontraba disponible panel viral para encefalitis/meningitis. Se sospechó meningitis bacteriana tomando en consideración cuadro confusional febril, con un LCR con pleocitosis a predominio PMN. Se indica cobertura de antibióticos con ceftriaxona y vancomicina en dosis meníngeas, y uso de dexametasona, a la espera de cultivos y Gram.

A las 48 h persiste inatenta, evolucionando con fallas en nominación, comprensión y repetición, a lo que se agregó crisis focal con movimientos clónicos en brazo derecho y desviación de la mirada a derecha con posterior compromiso de conciencia. Exámenes gram y cultivos negativos en LCR, con Proteína C reactiva de 5 mg/dl.

Frente a cuadro de afasia y crisis comicial de inicio focal, se reevaluó el caso por sospecha de cuadro encefalítico. Se solicitó RM de cerebro y

se repitió PL a las 48 h de evolución, esta vez con 2.380 células, 100% mononuclear (Tabla 1), y se solicitó PCR para Virus Herpes que resulta positivo para el tipo I. La RM de cerebro evidenció

extenso edema en FLAIR en zonas orbitofrontal, mesial bilateral, mayor a izquierda, sin elementos agudos en difusión y con leve captación de contraste (Figura 2).

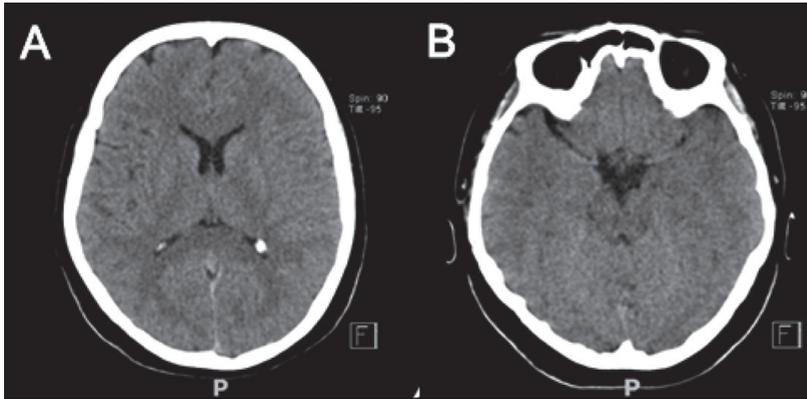


Figura 1. A: Corte axial tomografía de cerebro a nivel ganglios basales; B: Corte axial tomografía de cerebro a nivel lóbulo temporal.

Tabla 1. Comparación del análisis de las dos muestras de LCR tomadas a la paciente

Toma de muestra	03/08/2020	05/08/2020
Análisis citológico		
Recuento de eritrocitos	0-3 x campo	0-2 x campo
Recuento de leucocitos	375 leuco/mm ³	2.380 leuco/mm ³
Polimorfonucleares	75%	0%
Mononucleares	25%	100%
Análisis físico-químico		
Aspecto	Opalescente	Ligeramente turbio
Color	Incoloro	Incoloro
Lactato líquido	25,73 mg/dL	23,81 mg/dL
Glucosa en líquido	63,1 mg/dL	38,2 mg/dL
Proteína en líquido	0,87 g/L	1,98 g/L

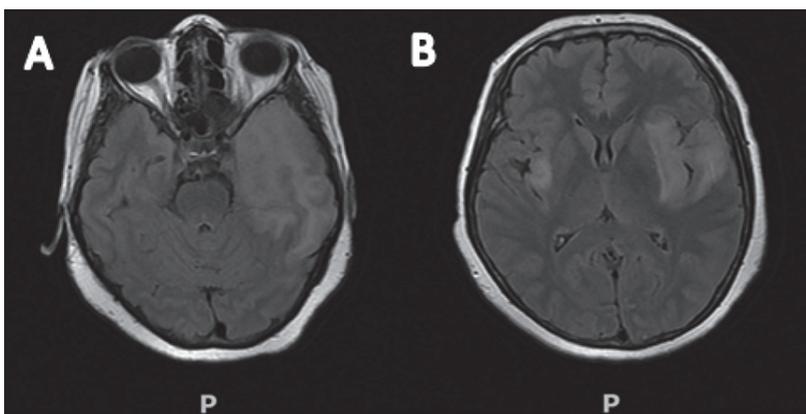


Figura 2. A: Corte axial resonancia de cerebro secuencia FLAIR (*Fluid-attenuated inversion recovery*) a nivel de ganglios basales. B: Corte axial resonancia de cerebro secuencia FLAIR a nivel de lóbulo temporal.

El caso fue diagnosticado como encefalitis por virus herpes tipo I indicándose tratamiento con aciclovir endovenoso por 14 días. Se realizó electroencefalograma, informado sin paroxismos y con lentitudes intermitentes bitemporales. La paciente evolucionó con buena respuesta al tratamiento, sin nueva focalidad, con regresión de afasia y atenta al examen mental. Se identificó trastorno de memoria anterógrada y amnesia de período agudo, además de alucinaciones simples y desorientación espacial.

La paciente tuvo control a los 6 meses, en el cual la paciente mantuvo fallas en memoria anterógrada, pero autovalente, volviendo a sus actividades habituales.

Discusión

La EHS es una emergencia neurológica, que tiene alta letalidad y secuelas, incluso con el tratamiento adecuado^{9,10}. Se trata de una patología que afecta a pacientes de distintas edades y que no tiene predilección por grupos específicos³.

El diagnóstico se basa en una clínica caracterizada por cefalea, fiebre, signos focales y síndrome convulsivo, en un contexto de paciente grave que según la evolución requiere manejo en cama crítica y apoyo ventilatorio¹⁰. El análisis de LCR permite orientar el diagnóstico y la confirmación del germen a través de PCR específico para VHS-1⁶. Las neuroimágenes son fundamentales, destacando TAC de cerebro inicial normal y la necesidad de realizar RM para visualizar las lesiones más características⁷.

El diagnóstico es difícil y complejo, pues la clínica puede ser confundente, predominando el componente confusional por sobre lo focal, así como la imagen inicial en TAC de cerebro normal². Otro elemento a considerar es un LCR que puede resultar normal inicialmente, con PCR para VHS-1 negativa así como casos con un predominio PMN^{5,6-8}. Todo esto puede llevar a retraso en el diagnóstico y manejo, incidiendo negativamente en la letalidad y secuelas a largo plazo⁹⁻¹¹.

Se presenta un caso donde el análisis clínico es fundamental y permite llegar a un diagnóstico acertado. Inicialmente la paciente se presenta con un cuadro de confusión, febril, sin foco demostrado. A la evaluación clínica predomina

la inatención, cambios conductuales, con vigilia conservada. Inicialmente no se presentó con crisis comicial o focalidad como afasia o hemiparesia, lo que sumado al TAC de cerebro inicial normal no orientó hacia una lesión focal en una primera instancia. Al realizar la PL, que evidencia pleocitosis con predominio a PMN, junto el cuadro clínico, se sospechó una meningitis bacteriana, no incluyendo dentro de este análisis la posibilidad de infección viral con predominio PMN inicial. La posterior evolución del paciente con afasia y episodio convulsivo focal hizo reevaluar el caso e incorporar dentro de la hipótesis diagnóstica la posibilidad de una encefalitis herpética, por lo que se realizó una RM de cerebro que evidenció imágenes características de encefalitis, además de la PL de control que constató pleocitosis nuevamente, pero en este caso con predominio MN y se confirmó una PCR positiva para VHS-1.

Reconsiderando el caso se pudo iniciar tratamiento empírico al ingreso, sin embargo debido al cuadro clínico sin focalidad al ingreso, ni crisis comicial, con imagen normal y LCR con predominio PMN, llevó a desestimar esta opción inicialmente.

Asimismo en el diagnóstico diferencial, con respecto al LCR, se debe incluir como una posibilidad la infección por listeria, que puede dar tanto predominio MN como PMN, por lo que también se pudo haber incluido ampicilina dentro del manejo inicial. Sin embargo, de todas formas, que es poco común la meningitis por listeria en pacientes inmunocompetentes, pudiera ser considerado parte de un tratamiento empírico amplio.

En consecuencia, se rectificó el tratamiento del paciente, recibiendo aciclovir por 14 días, y evolucionó sin nuevas complicaciones.

En resumen, se trata de un caso donde la sospecha clínica y el análisis de la evolución del paciente fueron fundamentales para interpretar y guiar tanto los exámenes, especialmente el análisis de LCR, como la indicación e interpretación de imágenes. En urgencias no siempre se dispone de manera inmediata la PCR para el VH, así como RM. En estos casos, el análisis clínico y del LCR resulta esencial; más aún, considerando que el aciclovir puede tener reacciones adversas graves, especialmente una insuficiencia renal. Asimismo, se describe el viraje linfocitario en LCR, hecho poco constatado en reportes de casos clínicos y que es útil de reconocer para el residente de urgencias neurológicas.

Referencias

1. Giovane RA, Lavender PD. Central Nervous System Infections. *Prim Care Clin Office Pract* 2018; 45: 505-18.
2. Venkatesan A. Encephalitis and Brain Abscess. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2021; 27 (4, Neuroinfectious disease): 855-86.
3. Tognarelli EI, Palomino TF, Corrales N, Bueno SM, Kalergis AM, González PA. Herpes Simplex Virus Evasion of Early Host Antiviral Responses. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019; 9: 127.
4. Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Neurotherapeutics.* 2016; 13(3): 493-508. doi: 10.1007/s13311-016-0433-7. PMID: 27106239; PMCID: PMC4965403.
5. Saraya AW, Wacharapluesadee S, Petcharat S, Sittidetboripat N, Ghai S, Wilde H, et al. Normocellular CSF in herpes simplex encephalitis. *BMC Res Notes.* 2016; 9: 95.
6. Da Silva SJ, Cabral-Castro MJ, Guimarães MA, Peralta JM, Puccioni-Sohler M. Cerebrospinal fluid challenges for the diagnosis of herpes simplex infection in the central nervous system. *Arq Neuropsiquiatr.* 2020; 78 (3): 163-8.
7. Baldwin KJ, Cummings CL. Herpesvirus Infections of the Nervous System. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2018; 24 (5, Neuroinfectious Disease): 1349-69.
8. Jaijakul G, Salazar L, Wootton S, Aguilera E, Hasbún R. The clinical significance of neutrophilic pleocytosis in cerebrospinal fluid in patients with viral central nervous system infections. *Internacional journal of infectious diseases* 2017; 59: 77-81.
9. Hughes PS, Jackson AC. Delays in Initiation of Acyclovir Therapy in Herpes Simplex Encephalitis. *Can J Neurol Sci.* 2012; 39: 644-8.
10. Banfi PA. Encefalitis: ¿cuáles y cómo tratar?. *Rev Chilena Infectol* 2003; 20: 28-33.
11. Gurgel Assis MS, Fernandes Pedrosa TC, Segurasse de Moraes F, Guedes Caldeira T, Ribeiro Pereira G, de Souza J, et al. Novel Insights to Enhance Therapeutics With Acyclovir in the Management of Herpes Simplex Encephalitis. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2021; 110: 1557-71.