

# Encefalitis herpética en la infancia. Presentación de un caso

REMIJ 2014;15(1):152-160

## *Herpes simplex encephalitis in childhood. A case*

*Dr. Luis Torres León<sup>1</sup>, Dra. Mabel Brito Bartumeu<sup>2</sup>, Dr. Jorge Ernesto de la Garza Amaro<sup>3</sup>, Dra. Jeessie González Acosta<sup>4</sup>, Dr. Sandy González Alfaro<sup>5</sup>*

*<sup>1</sup>Especialista de Primer Grado en Pediatría. Master en Atención Integral al niño. Profesor Asistente. Hospital General Docente "Heróes del Baire".*

*<sup>2</sup>Especialista de Primer Grado en Pediatría. Master en Atención Integral al niño. Profesor Auxiliar. Hospital General Docente "Heróes del Baire".*

*<sup>3</sup>Especialista de Primer Grado en Pediatría y MGI. Profesor Asistente. Hospital General Docente "Heróes del Baire".*

*<sup>4</sup>Especialista de Primer Grado en Medicina Intensiva y Emergencia. Hospital General Docente "Heróes del Baire".*

*<sup>5</sup>Especialista de primer Grado en MGI y en Neurología. Master en Infectología. Profesor Instructor. Hospital General Docente "Heróes del Baire".*

## **RESUMEN**

La encefalitis herpética es una infección poco frecuente, pero que condiciona alta morbilidad y mortalidad. Las terapias antivirales han logrado disminuir la mortalidad pero no las secuelas a largo plazo que siguen siendo severas, por lo que el énfasis está puesto en la precocidad del diagnóstico, en aras de implementar un tratamiento oportuno. Se presenta el caso de un lactante con encefalitis causada por Virus Herpes Simplex(VHS) durante el primer mes de vida. El paciente debutó con un estatus convulsivo refractario a tratamiento y el diagnóstico fue realizado por Proteína C Reactiva cualitativa en Líquido Ceforraquídeo positivo para Virus Herpes Simplex. Recibió tratamiento con Aciclovir desde el inicio de los síntomas. Como en la mayoría de los casos que sobreviven se establecieron secuelas neurológicas importantes (Encefalomalacia quística).

**Palabras clave:** herpes simplex, encefalitis, infante

## **SUMMARY**

Herpes simplex encephalitis is a rare infection, but high morbidity and mortality conditions. Antiviral therapies have succeeded in reducing mortality but not long-term sequelae remain severe, so the emphasis is on early diagnosis, in order to implement an appropriate treatment. The case of an infant with encephalitis caused by Herpes Simplex Virus (HSV) during the first month of life is presented. The patient presented with refractory convulsive status to treatment and diagnosis was made by qualitative Reactive Protein C in Cerebrospinal Fluid positive for Herpes Simplex Virus. He was treated with Acyclovir from the onset of symptoms. As in most cases surviving major neurological sequelae (cystic encephalomalacia) were established.

**Keywords:** herpes simplex, encephalitis, infant

## **INTRODUCCIÓN**

La infección por virus herpes simplex (VHS) del recién nacido es una entidad poco frecuente (1:3.000-1:20.000 recién nacidos vivos)<sup>1</sup>, pero que condiciona alta mortalidad y secuelas neurológicas. A su vez, la infección intrauterina es una complicación inusual de la infección por este virus y casi siempre con resultados fatales para el niño.<sup>2,3</sup>

Las infecciones genitales por VHS tipo 1 (VHS 1) y tipo 2 (VHS 2) han ido en aumento en el mundo, siendo una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes. Si bien clásicamente se ha descrito a VHS 1 como causante de enfermedad oro-labial y a VHS 2 de la genital, la aparición de VHS 1 como causa de lesiones genitales ha ido aumentando en los últimos años, llegando a representar 30 a 50% de los herpes genitales.<sup>4</sup>

La probabilidad de adquirir esta enfermedad en la etapa adulta es directamente proporcional a la cantidad de parejas sexuales y, el traspaso de VHS al feto y al recién nacido requiere de la replicación activa del virus en el tracto genital. Lo anterior ocurre en la primoinfección y el riesgo es algo menor en las recurrencias.<sup>1</sup> Sesenta a 80% de las madres que tienen hijos con infección neonatal por VHS no tienen historia previa de herpes genital y las recurrencias en 85% son asintomáticas.<sup>5</sup> Esto hace difícil el ubicar a las posibles mujeres embarazadas cursando con infección activa y realizar profilaxis adecuada o cesárea electiva, que disminuya el traspaso del virus.<sup>1</sup>

El espectro clínico de la infección por VHS en el recién nacido agrupa tres síndromes clínicos que se superponen entre sí: la forma diseminada, que da cuenta del 25% de los casos, la infección mucocutánea o de piel-ojo-boca y el compromiso de Sistema Nervioso Central (SNC) (60%-75%).<sup>1, 5</sup>

El compromiso del SNC por VHS en recién nacidos presenta algunos retos diagnósticos: los síntomas de la enfermedad son inespecíficos y similares a los de un niño cursando con una infección bacteriana grave, el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) realizado en etapas precoces de la enfermedad puede resultar normal o con pocas células inflamatorias, e incluso la realización de reacción de polimerasa en cadena (RPC) en LCR puede ser negativa pues este examen tiene una sensibilidad sólo cercana al 70% durante los primeros tres días del cuadro clínico.<sup>1, 4</sup>

Un evidente progreso ha sido el uso de las terapias antivirales, que ha logrado disminuir la mortalidad de la encefalitis neonatal por VHS desde 50 a 4%.<sup>6</sup> A pesar de lo anterior, las secuelas neurológicas a largo plazo, siguen siendo altas (30-70%); de allí la gran trascendencia que tiene sospechar esta patología e iniciar su tratamiento precozmente.<sup>1, 6</sup>

## **PRESENTACIÓN DEL CASO**

Lactante de 1 mes de edad, producto de parto eutócico a las 39.4 semanas, normopeso (3200gr), APGAR 9/9 y lactancia materna exclusiva. Hijo de una madre aparentemente sana de 20 años de edad, con embarazo normal. Sin antecedentes maternos de lesiones genitales ni fiebre en el parto.

Es llevado al servicio de urgencias a los 33 días de vida por manifestaciones catarrales, fiebre de 38°C y ligera dificultad respiratoria. Ingres a con el diagnóstico de Bronquiolitis en sala de respiratorio con tratamiento sintomático y oxígeno.

Al día siguiente de su ingreso es trasladado a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) por incremento del trabajo respiratorio, estable hemodinámicamente. Se recibe Ionograma y Gasometría: normal, Proteína C reactiva: Positiva, Hb 90 g/dl, Leucograma normal, se tomó muestra para hemocultivo y Rx de tórax con discreto moteado de aspecto inflamatorio parahiliar derecho por lo que se inicia tratamiento con Ampicilina y Amikacina.

A las 24 horas del ingreso en UCIP el niño está desinteresado por el pecho con movimientos de chupeteo, comienza con convulsiones focales y desviación de la mirada a la derecha. Se trata con Diazepan endovenoso (EV) dos dosis sin mejoría, dosis de ataque de Fenitoina y Vitamina B<sub>6</sub>, pero se mantiene el cuadro convulsivo focal secundariamente generalizado, fue necesaria la inducción de un coma barbitúrico con tiopental para control del Status Convulsivo, iniciándose ventilación mecánica. Posteriormente aparece la hipertonicidad de las 4 extremidades.

Se decide realizar tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo urgente y luego evaluar punción lumbar (PL). Se recibe TAC de cráneo negativa; LCR: líquido claro y transparente, Pandy positivo, células:  $377 \times 10^6/l$  a predominio de linfocitos, glucosa 2.1 mmol/l, proteínas: 0.36g/l. US transfontanelar normal.

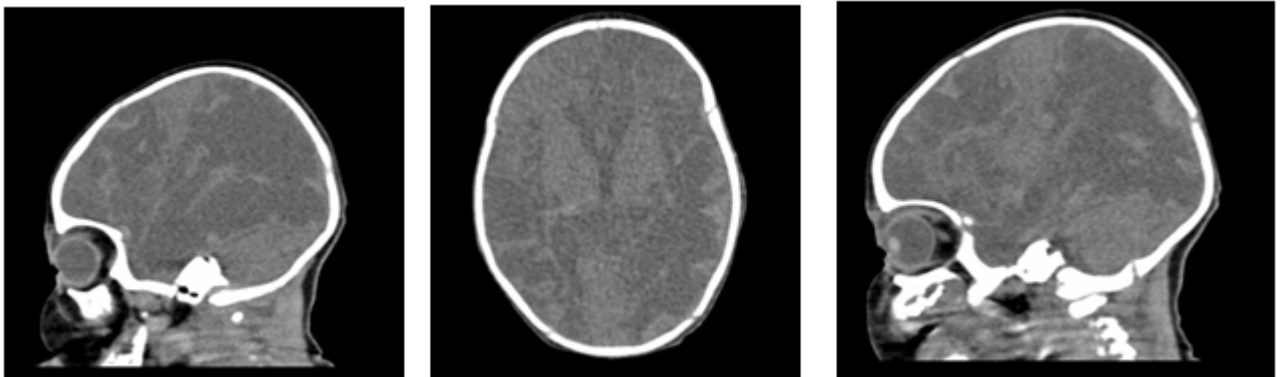
Por el cuadro clínico y los resultados del LCR se plantea el problema Encefalitis Viral posiblemente por Herpes Virus, se discute en colectivo médico, se reporta de

crítico. Se inicia tratamiento con Aciclovir a 10 mg/kg/dosis cada 8 horas, Dexametazona, Ceftriaxone 150 mg/kg/día y se interconsulta con Neurología que coincide con el diagnóstico clínico de Encefalitis Herpética. Se realiza coordinación y se envía muestra de LCR para estudio virológico al Instituto "Pedro Kourí" (IPK). Otros estudios como HIV, serología y citomegalovirus: negativos.

Después de 8 días de ventilación mecánica (VM) y terapia anticonvulsiva con fenitoina y fenobarbital fue posible destetar al paciente. En electroencefalograma (EEG) realizados se observan brotes de supresión de la actividad cortical y punta onda frontotemporal.

Neurología mantiene los posibles diagnósticos de Encefalitis herpética, Síndrome de Otthajara ó encefalopatía mioclónica y sugieren otros estudios metabólicos en sangre y orina así como realizar resonancia magnética nuclear (RMN) para descartar lesiones estructurales corticales por lo que se coordina su traslado a Ciudad Habana para culminar estudios. Se realiza TAC craneal donde se observa como secuela una Encefalomalacia quística. **(Imagen No. 1)**

**Imagen No. 1.** TAC de cráneo en diferentes vistas



El paciente presenta como secuelas neurológicas en su evolución una parálisis cerebral infantil (PCI), Epilepsia de difícil control y Encefalomalacia quística.

---

## DISCUSIÓN

En el caso se conjugaron varios hechos que retardaron la confirmación de infección herpética, la ausencia de lesiones genitales atribuibles a VHS en la madre durante la gestación, el inicio tardío de los síntomas (en promedio la presentación de la infección connatal por VHS es alrededor del día 19),<sup>1</sup> no presentó exantema vesicular, el que se ha descrito con una frecuencia mayor al 60% en los casos de enfermedad del SNC y en 58% de los casos la enfermedad diseminada.<sup>4</sup> La ausencia de lesiones oro-labiales o panadizo herpético en otros miembros de la familia, antecedente que está presente en aproximadamente en el 10% de los casos de infección herpética neonatal. Sin embargo, la presentación clínica fue concordante con las descripciones en la literatura científica para un recién nacido: un especial neurotropismo del VHS que se traduce en rechazo alimentario, letargia, convulsiones, compromiso de conciencia;<sup>7, 8</sup> síntomas que se han descrito preferentemente en las formas sistémicas de enfermedad neonatal.

En este paciente no se documentó la diseminación hematológica del virus, podría haberse evaluado mediante PCR (reacción en cadena de la polimerasa por sus siglas en Inglés) en sangre, lo que no fue efectuado por no contar con los medios en el municipio.

Otra dificultad diagnóstica para reconocer la encefalitis herpética es que el análisis citoquímico del LCR puede ser normal o tener mínimas anormalidades si la punción lumbar es realizada muy precozmente. El *estándar de oro* para el diagnóstico de encefalitis por VHS es la PCR en LCR y, aunque el rendimiento los primeros tres días es de aproximadamente 70%, aumenta hasta cerca de 100% si la muestra de LCR se obtiene entre el tercer y quinto día de evolución.<sup>9</sup> Usualmente los pacientes presentan alteraciones en la TAC cerebral que van desde compromiso bilateral con zonas de baja densidad en el (los) lóbulo(s) temporal(es), a hemorragias, necrosis y tardíamente calcificaciones,<sup>10</sup> pero en nuestro paciente la TAC fue negativa. La RMN tiene mayor sensibilidad para detectar las lesiones precoces producidas por VHS, que en este paciente el

estudio reveló como complicación una Encefalomalacia Quística. Se efectuó control del LCR antes de completar 21 días de tratamiento con Aciclovir, según la recomendación actual,<sup>5</sup> con PCR para VHS, siendo esta negativa.

La mortalidad de la encefalitis neonatal por VHS alcanza aproximadamente el 50% y aumenta hasta 85% en la forma de herpes diseminado. Según Kimberlin y colaboradores,<sup>11</sup> es mejor el pronóstico neurológico y vital de la encefalitis neonatal si el tipo causal es VHS-1, con una probabilidad de secuelas al año de vida de 25 vs 67,5% en los sobrevivientes de infección por VHS-2 y una letalidad de 0 vs 15%, respectivamente.

Aciclovir, en dosis de 60 mg/kg/día ha logrado reducir la letalidad de la encefalitis a aproximadamente 4%.<sup>1</sup> Las secuelas, sin embargo, siguen siendo inconvenientemente altas (alrededor 30% a los 12 meses de vida), a pesar del tratamiento con aciclovir.<sup>1</sup> En nuestro paciente se confirmó la infección por VHS-2 dejando como secuela la Encefalomalacia Quística, con epilepsia de difícil control y Parálisis Cerebral Infantil espástica.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con infección diseminada presentará recurrencias cutáneas, situación en la que se ha intentado una terapia de supresión con Aciclovir; su beneficio está en discusión.<sup>5</sup> Nuestro paciente no presentó lesiones cutáneas durante la hospitalización ni en el mes posterior al egreso.

Actualmente el paciente tiene un año de edad, con múltiples ingresos en el servicio de UCIP por neumonía y bronconeumonía, controlado neurológicamente con el tratamiento anticonvulsivante de base.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kimberlin D W. Neonatal herpes simplex infection. Clin Microbiol Rev [revista en la Internet]. 2004 [citado 2013 Ene 19];17 (1):1-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14726453>

2. Jayaram, PM, Wake CR. A rare case of absent corpus callosum with severe ventriculomegaly due to congenital herpes simplex infection. *J Obstetr Gynaecol* [revista en la Internet]. 2010 [citado 2013 Feb 24]; 30 (3): 316. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20373944>
3. Lee A, Bar-Zeev N, Walker S P, Permezel M. In utero herpes simplex encephalitis. *Obstetr Gynecol* [revista en la Internet]. 2003 [citado 2013 Ene 19]; 102 (5 Pt 2):1197-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14607055>
4. Kimberlin D W. Herpes simplex virus infections in the newborn. *Seminars Perinatol* [revista en la Internet]. 2007 [citado 2013 Ene 19]; 31 (1): 19-25. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146000507000043>
5. American Academy of Pediatrics. Herpes simplex. In: Pickering LK, Baker KJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28<sup>th</sup> ed. Illinois: American Academy of Pediatrics; 2009: 363-73.
6. Jones C A, Walker K, Badawi N. Antiviral agents for treatment of herpes simplex virus infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* [revista en la Internet]. 2009 [citado 2013 Ene 19]; (3): CD004206. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jones+C+A%2C+Walker+K%2C+Badawi+N.+Antiviral+agents+for+treatment+of+herpes+simplex+virus+infection+in+neonates.+Cochrane+Database+Syst+Rev+2009%3B+%283%29%3A>
7. Strelow LI, Leib DA. Role of the virion host shutoff (VHS) of herpes simplex virus type 1 in latency and pathogenesis. *J Virol* [revista en la Internet]. 1995 [citado 2013 Feb 24]; 69: 6779-86. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7474089>
8. David A T, Baghian A, Foster T P, Chouljenko V N, Kousoulas K G, et al. The herpes simplex virus type 1 (HSV-1) glycoprotein K(gK) is essential for viral



corneal spread and neuroinvasiveness. *Curr Eye Res* [revista en la Internet]. 2008 [citado 2013 Feb 24]; 33: 455-67. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18568883>

9. Lakeman F D, Whitley R J. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. *J Infect Dis* [revista en la Internet]. 1995 [citado 2013 Feb 24]; 171: 857-63. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7706811>

10. Benator R M, Magill H L, Gerald B, Igarashi M, Fitch S J. Herpes simplex encephalitis: CT findings in the neonate and the young infants. *Amer J Neuroradiol* [revista en la Internet]. 1985 [citado 2013 Ene 12]; 6 (4): 539-43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3927670>

11. Kimberlin D W, Lyn C Y, Jacobs R F, Powell D A, Frenkel L M, Gruber WC, et al. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics* [revista en la Internet]. 2001 [citado 2013 Ene 12]; 108: 223-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11483781>