

# Aportación diagnóstica de la tomografía computarizada y la resonancia magnética craneales en un caso de encefalitis herpética confirmado mediante la reacción en cadena de la polimerasa

Fernando García Díaz<sup>1</sup>, Javier Ramos Medrano<sup>2</sup>, José Ignacio Sánchez Olmedo<sup>2</sup>, José Frías Ochoa<sup>3</sup>, Manuel Pérez Alé<sup>3</sup>

*Med Mil (Esp) 2002; 58 (3): 36-38*

## RESUMEN

La encefalitis por herpes simple es la infección vírica cerebral no epidémica más frecuente y grave que afecta a los adultos. Debido a que la entidad es la única encefalitis que tiene tratamiento antivírico eficaz, su sospecha y su diagnóstico precoz tienen una importancia decisiva para mejorar el resultado clínico. En los últimos 20 años, las nuevas técnicas de neuroimagen, tomografía computarizada (TAC) y resonancia magnética (RM) craneales, han ayudado de sobremano a mejorar el diagnóstico de encefalitis herpética. Se presenta un caso de encefalitis herpética, confirmado mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa y se analiza el valor de la aportación diagnóstica tanto de la TAC como de la RM craneales.

## INTRODUCCIÓN

La encefalitis por herpes simple (EHS) es la infección vírica cerebral no epidémica más frecuente y grave que afecta a los adultos. Su incidencia estimada es de 2 a 4 casos por cada millón habitantes por año (1).

Dado que la entidad es responsable de una alta tasa de mortalidad y de secuelas permanentes y que, además, es la única encefalitis que puede responder al tratamiento antivírico; su sospecha y su diagnóstico precoz adquieren una importancia decisiva para mejorar el resultado clínico (1). De hecho, la administración de *acyclovir* es tanto más efectiva cuando más pronto se inicie la misma y justifica, de esta forma, su empleo empírico precoz una vez sospechado el síndrome encefalítico (2).

En los últimos 20 años, las nuevas técnicas de neuroimagen, tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética (RM), han ayudado de sobremano a reforzar la sospecha diagnóstica de EHS. Se presenta un caso de encefalitis herpética, confirmado mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*-PCR-), y se analiza el valor de la aportación diagnóstica tanto de la TAC como de la RM craneales.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Se trataba de una mujer de 77 años, con buena calidad de vida y antecedentes de cardiopatía isquémica en fibrilación auricular y

accidente isquémico cerebral transitorio, que ingresó en el servicio de Medicina Interna a través de Urgencias por un cuadro de 2 días de evolución de fiebre de 39°C, dolor abdominal, vómitos y diarrea. A lo largo de las 48 horas siguientes remitió el cuadro gastroenterítico, pero continuó febril y presentó, además: cefalea, lenguaje incoherente, desorientación y agitación psicomotriz de intensidad crecientes. A partir del tercer día, pudo constatar somnolencia progresiva. En la mañana del 4º día, la paciente estaba en coma profundo, sin respuesta a estímulos dolorosos (puntuación de la escala de Glasgow : 3), por lo que, tras intubación orotraqueal, ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

En la exploración inicial en UCI se comprobó: ausencia de rigidez de nuca, pupilas isocóricas, de diámetro intermedio y reactivas a la luz, reflejos óculo-cefálicos y óculo-vestibulares preservados bilateralmente. No se apreciaban asimetrías aparentes en el tono muscular y los reflejos plantares eran normales. Se realizó inmediatamente punción lumbar (PL), en la que se objetivó: celularidad 178 células/mm<sup>3</sup> (100% de mononucleares); proteínas totales 70 mg/dl; glucosa 84 mg/dl (glucosa sérica simultánea de 128 mg/dl). El examen del LCR bajo tinción Gram y Zhiel fueron ambos negativos. Los cultivos de LCR para bacterias, hongos y micobacterias en sangre y LCR fueron todos negativos. Se envió muestra de LCR a laboratorio de referencia para la amplificación genómica del virus del herpes simple (VHS) mediante la PCR. A las pocas horas de ingreso en UCI se pudo observar actividad comicial focal, tipo contracciones clónicas en hombro y hemicara derechos, que requirió de fenitoína intravenosa para su control. La TAC craneal, con y sin contraste, practicada el mismo día de ingreso en UCI, rindió: imagen hipodensa en lóbulo de la ínsula derecha con realce leptomeníngeo y moderado efecto masa que producía obliteración ipsilateral de la cisura de Silvio (imagen derecha de la figura. 1). Ante la sospecha clínica de encefalitis debida a herpes simple se inició terapia empírica con *acyclovir* intravenoso. Dada la poca especificidad de los hallazgos del TAC, el 5º día de ingreso se realizó una resonancia magnética (RM), con y sin gadolinio, que mostró imagen hiperintensa en T2 que afectaba a todo el

<sup>1</sup> Tcol Médico.

<sup>2</sup> Cte. Médico.

<sup>3</sup> Cap. Médico.

Servicios de Medicina Intensiva y Radiodiagnóstico. Hospital Militar Universitario "Vigil de Quiñones".

**Dirección para correspondencia:** Dr. Fernando García Díaz. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Gral. de la Defensa de San Fernando. C/ Capitán Conforto, s/n. 11110 San Fernando (Cádiz). Tfno.: 956 599 000. Fax: 956 599 172. E-mail: garcia-maldonado@telefonica.net.

Recibido: 18 de junio de 2001.

Aceptado: 13 de febrero de 2002.



**Figura 1.** Imagen izquierda: TAC realizado donde se aprecia zona hipodensa en el lóbulo de la lígula derecho. Ésta era la única imagen indicativa de lesión objetivable en toda la exploración tomográfica. Imagen derecha: corte axial de RM SET2 (TR:4.400; TE:126) donde se observa el espectacular realce hiperintenso de todo el lóbulo temporal derecho, correlato del edema citotóxico de la sustancia gris a ese nivel.

lóbulo temporal y de la ínsula derechos. Esta imagen que traducía inflamación y edema citotóxico de todo el lóbulo temporal derecho es marcadamente característica de encefalitis herpética (imagen izquierda de la figura 1).

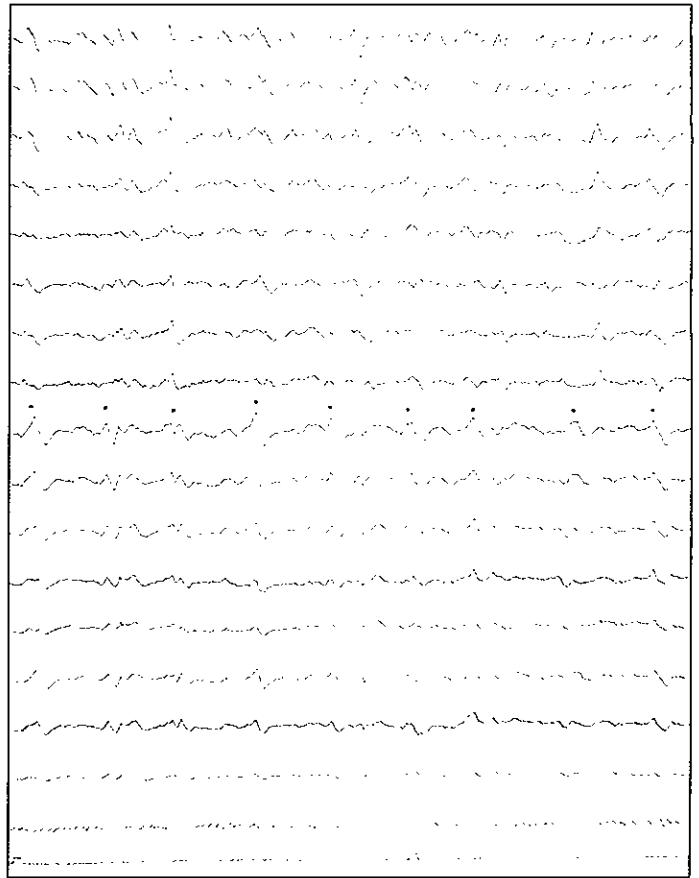
Al 7º día se repitió una segunda PL que rindió un fluido marcadamente xantocrómico que mostró los siguientes rasgos: celularidad 97 células/mm<sup>3</sup> (80% monocitos y 20% PMN); hemáties 469/mm<sup>3</sup>; proteínas totales 56 mg/dl; glucosa 103 mg/dl (glucosa del plasmática 123 mg/dl).

Al 8º día de evolución se realizó un electroencefalograma (EEG) que objetivó: enlentecimiento difuso de la actividad eléctrica de base y gran proporción de ondas trifásicas periódicas (señaladas con un punto en la figura. 2) de localización rolando central derecha con fácil dispersión a zonas vecinas y, en ocasiones, a todo el scalp.

El 13º día se practicó una traqueostomía y se recibieron los resultados de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en LCR que fue positiva al virus del herpes simple tipo 1. El día 20º de evolución la paciente pudo ser dada de alta a planta en situación neurológica estable de coma vigil (apertura espontánea de ojos, respuesta gestual y de retirada al dolor, aunque sin mostrar aparente conexión con el medio). La enferma falleció en planta, dos semanas más tarde, como consecuencia de neumonía aspirativa y sepsis refractaria.

## DISCUSIÓN

El diagnóstico de síndrome encefalítico (SE) se basa en la asociación de fiebre, cefaleas, alteraciones del nivel de consciencia y un LCR característico (1). El perfil del LCR en el SE es indistinguible del de las meningitis virales y consiste en: pleocitosis linfocitaria moderada (10-500 células/mm<sup>3</sup>), leve elevación de la con-



**Figura 2.** Registro de EEG de la paciente. Se observan ondas trifásicas de aparición periódica sobre un fondo de enlentecimiento bioeléctrico difuso.

centración de proteínas y una glucorraquia normal (3). El examen del LCR es de tal importancia que en un estudio se encontró que los casos de fallo en el diagnóstico de encefalitis provenían del retraso en realizar una PL en todo paciente febril con algún cambio en el estado mental (4). Ante todo SE estaría justificado iniciar la terapia con *acyclovir* debido a: (i) el notable valor de la combinación de cuadro encefalítico y LCR compatible para el diagnóstico de encefalitis vírica (valor predictivo positivo del 50%); (ii) el predominio de la etiología herpética dentro de las encefalitis víricas en nuestro medio; (iii) la elevada mortalidad de la misma sin tratamiento (alrededor del 70%); y (iiii) la moderada toxicidad del *acyclovir* (1, 2). De hecho, la administración precoz de *acyclovir* reduce la mortalidad y la incidencia de discapacidad grave en un 50% (2).

A pesar del valor diagnóstico de la combinación de SE y un LCR de perfil compatible, en aproximadamente un 50% de casos el cuadro encefalítico no será de causa viral. Entre las entidades que con mayor frecuencia simulan una encefalitis, identificadas en los estudios que utilizan la biopsia cerebral como referencia diagnóstica, se encuentran: infarto aterotrombótico, absceso cerebral, tumores e infecciones por *Listeria*, *Mycoplasma*, *Cryptococcus* y *Mucor*, así como la toxoplasmosis y la tuberculosis (5). Algunas características clínicas o ciertos hallazgos en el examen del LCR y, sobre todo, las técnicas de neuroimagen (TAC Y RM) pueden ayudar a distinguir la encefalitis vírica de estas entidades "imita-

doras". La presencia de síntomas neurológicos que evidencian afectación de regiones frontotemporales inferomediales del cerebro, tales como: alucinaciones, cambios en la personalidad, agitación psicomotriz y convulsiones parciales, de cara y miembros superiores, junto a la presencia de xantocromía o hematíes en el LCR, marcador subrogado de inflamación necrosante, refuerzan de sobremanera la sospecha diagnóstica de la etiología herpética (1, 2).

Ante la presencia de SE las técnicas de neuroimagen (TAC Y RM) son obligadas por un doble motivo: por una parte sirven para excluir entidades con cuadro clínico parecido como absceso cerebral, infarto isquémico o tumores y, por la otra, ayudan notablemente a reforzar el diagnóstico clínico de encefalitis al confirmar la existencia de un proceso inflamatorio cerebral focal, en oposición a uno difuso, localizado en áreas específicas del encéfalo. Los hallazgos más comunes de la TAC en la EHS son: presencia de una lesión hipodensa mal definida (64%), efecto masa (52%) y realce leptomeníngeo (50%). Las zonas hipodensas tienden a localizarse de forma característica en los lóbulos temporales y frontales (6). Como puede observarse en la figura 1 (imagen derecha), nuestra paciente mostraba en la TAC todas estas alteraciones que, aunque muy sugestivas de EHS, no son totalmente específicas ya que podrían también ser compatibles con un ictus isquémico. Sin embargo, la visión en la RM de las espectaculares imágenes hiperintensas en T2 de toda la sustancia gris del lóbulo temporal derecho, correlato del intenso edema citotóxico, pueden considerarse casi patognomónicas, en el presente contexto clínico, de encefalitis herpética (imagen izquierda de la figura 1) (7). La RM, por ende, permite detectar más precozmente las alteraciones típicas de la EHS (dentro de los 3 primeros días desde el inicio de los síntomas) que la TAC (generalmente positiva a partir del 5º día) (7). La RM posee una ventaja adicional sobre la TAC al permitir una mejor visualización de los lóbulos temporales al obviar la interferencia que los huesos de la base del cráneo pueden inducir en esta última técnica. Como se demuestra en la iconografía que complementa el caso, la RM se considera la técnica de neuroimagen de elección en el diagnóstico de los cuadros encefalíticos (7).

En una alta proporción de casos de EHS (80%), el EEG muestra alteraciones muy precoces, dentro de las primeras 48 horas al igual que la RM, tales como las descargas periódicas de ondas lentas y morfología aguda (ondas trifásicas), sobre un fondo de enlentecimiento bioeléctrico difuso, que pueden encontrarse en uno o ambos hemisferios, particularmente en las regiones temporales. Estos cambios tienen un considerable valor diagnóstico de encefalitis herpética cuando aparecen en un paciente con un cuadro clínico compatible (2). Sin embargo, estas ondas periódicas no son un hallazgo invariable en las EHS y, por tanto, su ausencia, que puede ocurrir en el 20% de casos de encefalitis herpética, no excluye la posibilidad de este desorden. Además, pueden aparecer en otros tipos de encefalitis como en los casos de la mononucleosis infecciosa (2). Como se aprecia en la figura 2, nuestra paciente presentaba un trazado del EEG altamente compatible con EHS. De hecho, la correlación entre: LCR de tipo "linfocítico", afectación difusa del lóbulo temporal derecho en la RM y las alteraciones del patrón electroencefalográfico, es virtualmente patognomónica de encefalitis herpética (2).

A pesar de todo, la prueba confirmatoria o definitiva es la demostración de síntesis intratecal de anticuerpos específicos (IgG) en el LCR frente al VHS o la demostración del mismo en tejido ce-

rebral obtenido por biopsia (1). Lamentablemente, la primera técnica al no rendir resultados hasta después de la primera semana, sólo sirve para hacer un diagnóstico retrospectivo. Con respecto a la biopsia cerebral, aunque considerada como prueba de referencia, es una técnica cruenta, que necesita de neurocirugía y no está exenta de complicaciones, por lo que en la práctica es inviable en la mayoría de los centros. Desde hace unos años está disponible un método rápido para el diagnóstico de confirmación de EHS: la PCR (8). Esta técnica permite detectar ADN del virus del herpes simple en muestras de LCR y ha desplazado a la biopsia cerebral como método de elección para el diagnóstico precoz de EHS (8). La prueba, que puede estar disponible en 48 horas, no da falsos positivos y tiene una sensibilidad de más del 95% ya en el primer día de hospitalización, por lo que su negatividad aunque no autoriza la interrupción del tratamiento con *acyclovir* si obligaría a investigar diagnósticos alternativos (9). En este subgrupo de pacientes con cuadro clínico sugestivo y PCR negativa estaría indicada la realización de una biopsia cerebral.

Sin tratamiento antiherpético apropiado la mortalidad de la EHS puede alcanzar el 70%. El tratamiento con *acyclovir* se relaciona con una mayor supervivencia y con un descenso significativo de secuelas permanentes. Los siguientes factores se han relacionado con un peor pronóstico: edad superior a 30 años, retraso igual o mayor de 4 días en la instauración del tratamiento antivírico, disminución grave del nivel de consciencia (puntuación en la escala de Glasgow igual o menor a 6) y la afectación bilateral demostrada mediante TAC o RM (10).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Whitley RJ, Seng-Jaw S, Linneman C, Liu C, Pazin G, Alford CA, and the National Institute of Allergy and Infectious Disease Collaborative Antiviral Study Group. Herpes simplex encephalitis. Clinical assesment. JAMA 1982; 247: 317-320.
2. Whitley RJ, Gnann JW Jr. Acyclovir: A decade later. New Engl J Med 1992; 327: 782-789.
3. Koskiniemi M, Vaheri A, Taskinen E. Cerebrospinal fluid alterations in herpes simplex virus encephalitis. Rev Infect Dis 1984; 6: 608-614.
4. McGrath N, Anderson EN, Croxson MC, Powle KB. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long term outcome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63: 321-326.
5. Whitley RJ, Cobbs CG, Alford CA, Seng-Jaw S, Hirsch MS, Connor JD, and the National Institute of Allergy and Infectious Disease Collaborative Antiviral Study Group. Diseases that mimic herpes simplex encephalitis. Diagnosis, presentation and outcome. JAMA 1989; 262: 234-239.
6. Hindmarsh T, Lindqvist M, Olfing-Stenkvist E, Skoldenberg B, Forsgren M. Accuracy of computed tomography in the diagnosis of herpes simplex encephalitis. Acta Radiol 1986; 369: 192-196.
7. Tien RD, Felsberg GJ, Osumi AK. Herpes virus infection of the CNS: MR findings. Am J Radiol 1993; 161: 167-176.
8. 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: 189-192.
9. Anderson EN, Powell KF, Croxson MC. A polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid in patients with suspected herpes simplex virus encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; 56: 520-525.
10. Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. N Engl J Med 1986; 314: 144-149.