

Historia Clínica

SECCIÓN A CARGO DE ELIZABETH Y. SAPIA^a, MARÍA VICTORIA LÓPEZ^b Y JULIA DVORKIN^c

MARIA LUISA AIZAGA^d, ROMINA GALARETTO^d, ANGELINE TORREZ^e, JHOANNA ADAUTO^f

ENFERMEDAD ACTUAL

Paciente de 3 años, previamente sana, consultó a la guardia del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (HNRG) por síndrome febril, vómitos y dificultad en la marcha de 48 horas de evolución. Al examen físico se encontraba irritable, con marcha atáxica, aumento de la base de sustentación, hiperreflexia rotuliana bilateral y signo de Babinski positivo derecho. Movilidad articular conservada, sin dolor osteoarticular. Se descartaron causas toxicológicas, con screening multidroga en orina negativo. Se realizó tomografía computada (TC) de SNC que no mostró alteraciones.

Por sospecha de meningoencefalitis se solicitaron los siguientes estudios complementarios: hemograma con recuento de plaquetas, reactantes de fase aguda, función hepática y renal, coagulograma, medio interno, citoquímico y cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR). Se decide su internación para estudio y tratamiento.

ANTECEDENTES PERSONALES

- Perinatólogo: embarazo único, controlado. Parto vaginal, eutócico. Nacida a término (40 semanas) con peso adecuado para la edad gestacional (3300 g). APGAR 7/9. Nació en Perú, no se cuenta con estudios prenatales ni perinatólogicos. Alta conjunta.
- Condiciones socioeconómicas: vivienda de material con necesidades básicas satisfechas, Ciudad de Buenos Aires.

- No presenta antecedentes personales ni familiares de relevancia.
- Vacunas completas para la edad.

PLANTEOS DIAGNÓSTICOS

- Meningoencefalitis infecciosa.
- Cerebelitis infecciosa o post infecciosa.
- Lesión ocupante de espacio intracraneal.
- Intoxicación (alcohol, hipnosedantes, monóxido de carbono).
- Encefalomiелitis aguda diseminada.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

- **Hemograma: Glóbulos blancos 18 800 por mm³ con 79% de neutrófilos segmentados**, 16 % de linfocitos y 5 % de monocitos. Hemoglobina 11,7 g/dL, plaquetas 227 000 por mm³. *Leucocitosis con neutrofilia. Coagulograma:* Tiempo de protrombina 98 %, KPTT 37 segundos. **Química Sanguínea:** proteína C reactiva (PCR) 1,7 mg/L. Función hepática, renal, ionograma y estado ácido-base dentro de límites normales.
- **Análisis toxicológico en orina:** Negativo. Se buscaron opiáceos, metilendioximetanfetamina, fenciclidina, cocaína, barbitúricos, benzodiazepinas, anfetaminas, ketamina, antidepresivos tricíclicos, marihuana.
- **LCR patológico (límpido, incoloro, 175 células, 62 % mononucleares, 38 % polimorfonucleares, glucorraquia 73 mg/dL con glucemia de 107 mg/dL, proteinorraquia 37,6 mg/dL).** *Aumento de celularidad a predominio mononuclear, glucorraquia levemente disminuída con proteinorraquia normal.*
- **Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de SNC con contraste: lesión inflamatoria hiperintensa en FLAIR/T2 y levemente hipointensa en T1 en el piso del 4^{to} ventrículo y en menor medida sobre su dorso con extensión hacia el mesencéfalo.** No se observa restricción en difusión ni realce

a. Médica de Planta. Unidad 8. HNRG.

b. Médica pediatra. Dirección de Control de enfermedades inmunoprevenibles. Area científica. Ministerio de Salud de la Nación

c. Médica pediatra. Becaria doctoral CONICET.

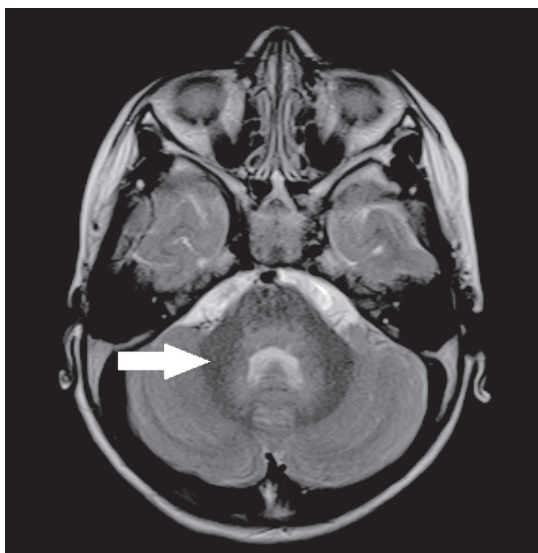
d. Residente de segundo año de Clínica Pediátrica. HNRG.

e. Residente de segundo año de Clínica Pediátrica. Hospital Municipal Ostaciana B. de Lavignolle. (Morón).

f. Residente de cuarto año de Clínica Pediátrica. HNRG.

con contraste endovenoso. *Hallazgos compatibles con encefalitis de tronco/rombencefalitis.* (Imagen 1).

Imagen 1. Resonancia Magnética Nuclear de SNC con contraste



Lesión inflamatoria hiperintensa en FLAIR/T2 y levemente hipointensa en T1 en el piso del 4^{to} ventrículo (flecha) y en menor medida sobre su dorso con extensión hacia el mesencéfalo.

EVOLUCIÓN

Con diagnóstico presuntivo de encefalitis se indicó tratamiento empírico con cefotaxima y aciclovir cubriendo los agentes causales más frecuentes de meningoencefalitis tanto bacterianos (*N. meningitidis*, *S. pneumoniae*) como virales (*Herpes simple 1 y 2*). A las 48 horas se recibió el resultado del cultivo de LCR para gérmenes comunes negativos. Ante la persistencia de la clínica, se mantuvo el mismo esquema terapéutico. Durante los siguientes días se recibieron resultados negativos de virológico en LCR para *Enterovirus* y *Herpes Virus 1 y 2*. Simultáneamente la paciente evolucionó con mejoría de la curva febril y de la clínica neurológica. A los 12 días de tratamiento, se recibió el resultado de la PCR en LCR positiva para *Herpes Virus 6* (HV-6).

Al día 14 de tratamiento, con restitución total de la clínica, se realizó una nueva punción lumbar y RMN de SNC para evaluar la respuesta al tratamiento. La RMN evidenció mejoría de las lesiones inflamatorias, LCR con citoquímico dentro de límites normales, con nueva PCR para HV-6 negativa.

No presentó signos de toxicidad al fármaco. Se otorgó el egreso hospitalario habiendo cumplido 14 días de tratamiento y con recuperación *ad integrum* de la sintomatología.

DISCUSIÓN

La encefalitis se define como la inflamación del parénquima cerebral que resulta en trastornos neurológicos que pueden ser causados por una infección o por mecanismos autoinmunes.¹ Debe sospecharse ante signos y síntomas de disfunción neurológica tales como cefalea, alteración del estado de conciencia, cambios en el comportamiento, convulsiones, déficits focales, o papiledema de presentación aguda. Puede acompañarse de manifestaciones sistémicas como fiebre, adenopatías, exantema, artralgias o mialgias, síntomas respiratorios o gastrointestinales.²

Si bien se encuentra asociada a una amplia variedad de etiologías infecciosas y no infecciosas, en más de la mitad de los casos no se llega a un diagnóstico etiológico. La epidemiología, las manifestaciones clínicas y los estudios complementarios son herramientas necesarias para arribar al diagnóstico.³

El tratamiento instaurado precozmente disminuye la probabilidad de muerte o secuelas graves, por lo que ante la sospecha diagnóstica se deben indicar agentes antimicrobianos empíricos para meningitis bacteriana y se recomienda comenzar con aciclovir, teniendo en cuenta la alta morbilidad del virus herpes simple. La duración del tratamiento para meningitis viral confirmada es de 14 a 21 días.¹

Las infecciones del sistema nervioso central por el virus del herpes simple se encuentran entre las infecciones más devastadoras adquiridas por los seres humanos, otras etiologías virales a considerar son los enterovirus no polio y arbovirus (dengue, zika y chikungunya), influenza estacional, el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr y el sarampión reemergente.⁴

La encefalitis aguda por HV-6 debe sospecharse en niños con deterioro del nivel de conciencia, cambios en el carácter o foco neurológico de más de 24 horas de evolución, con exclusión de otras causas. Suele acompañarse de fiebre, cefalea y náuseas, y puede presentarse sin el exantema característico de la infección por este virus.^{5,6}

Como señala Baquedano y colab.⁷ el diagnóstico de infección por HV-6 es difícil debido a la alta prevalencia de seropositivos en mayores de

3 años, la reacción cruzada de las serologías con otros virus, como el CMV o el herpesvirus 7, la posibilidad de persistencia de ADN después de la infección primaria y de integración del ADN en los cromosomas (aproximadamente, en el 1% de la población). La PCR en suero para HV-6 no confirma la presencia de este agente en el SNC. El diagnóstico de infección activa del SNC por HV-6 se obtiene con PCR del LCR.

La respuesta in vivo a un tratamiento antiviral está determinada por la mejoría de los síntomas y la disminución de la carga viral.⁸ Se ha analizado la sensibilidad in vitro a 4 antivirales para el HV-6: aciclovir, ganciclovir, foscarnet y cidofovir.⁸ La multiplicación del HV-6 en cultivo celular se inhibe por el ganciclovir a una concentración de 2 a 10 mcg/mL y por el foscarnet a una concentración de 6 mcg/mL. Son considerados tratamientos adecuados para la infección por HV-6. El cidofovir no está recomendado para el tratamiento del HV-6 debido a sus efectos adversos.⁹ El aciclovir logra inhibir la multiplicación viral sólo a concentraciones de 50 mcg/mL (concentraciones muy superiores a las requeridas para inhibir al Virus Herpes Simple 1 y 2 y Virus Varicela Zoster), esta concentración se alcanza en tejidos a dosis tóxicas para el ser humano. En consecuencia, no se aconseja el uso de aciclovir para manejo de la encefalitis por HV-6. Llamativamente, nuestra paciente presentó una adecuada respuesta al tratamiento con aciclovir determinada por la resolución de la clínica, negativización de la PCR en LCR y mejoría de la RNM del SNC. Se sospecha esta mejoría clínica debido a que la mayoría de los ensayos clínicos descritos para el manejo de la encefalitis por HV-6 describen la respuesta in vitro y no in vivo a los antivirales analizados, ya que exponer a los pacientes a las dosis recomendadas in vitro conlleva un alto riesgo de toxicidad.

CONCLUSIONES

La respuesta in vivo a un tratamiento antiviral está determinada por la mejoría de los síntomas y la disminución de la carga viral. En el caso presentado, la restitución total de la clínica de encefalitis y la negativización de la PCR para HV-6 en LCR a los 14 días de tratamiento con aciclovir, se considera una respuesta adecuada. Son necesarios ensayos clínicos para recomendar el uso de aciclovir en casos de encefalitis por HV-6.

Agradecimientos

Al Dr. Santiago Rossi, médico de planta de la unidad 5 del HNRG.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The Management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 47 (3):303-27.
2. Wang I-J, Lee P-I, Huang L-M, et al. The correlation between neurological evaluations and neurological outcome in acute encephalitis: a hospital-based study. *Eur J Paediatr Neurol* 2007; 11(2):63-9.
3. Messacar K, Fischer M, Dominguez SR, et al. Encephalitis in US Children. *Infect Dis Clin North Am.* 2018; 32(1):145-162.
4. Costa BKD, Sato DK. Viral encephalitis: a practical review on diagnostic approach and treatment. *J Pediatr (Rio J)* 2020; 96(Suppl 1):12-19.
5. Virtanen JO, Herrgard E, Ahlqvist V, et al. Confirmed primary HHV-6 infection in children with suspected encephalitis. *Neuropediatrics* 2007; 38 (6):292-7.
6. Zerr DM, Yeung LC, Obrigewitch RM, et al. Primary human herpesvirus-6 associated with an afebrile seizure in a 3-week-old infant. *J Med Virol* 2002; 66(3):384-7.
7. Baquedano Lobera I, Bernadó Fonz, R, Laliena Aznar S, et al. Encefalopatía por virus herpes 6 como complicación de exantema súbito. *Arch Argent Pediatr* 2018; 116(2):e312-4.
8. Whitley RJ. Herpes Simplex Virus Infections of the Central Nervous System. *Continuum (Minneapolis)* 2015; 21(6 Neuroinfectious Disease):1704-13.
9. González SN, Xochihua DL, Gómez TV, et al. Encefalitis viral por Herpes virus humano tipo 6: Reporte de caso. *Rev Enfer Infec Pediatr* 2014; 27.28(107):420-42.