

Meningoencefalitis Herpética asociada a la intoxicación por anticonvulsivantes

Herpetic meningoencephalitis associated with acute anticonvulsants intoxication

Jaqueline Letícia Pannebecker¹, Paola Mari Nakashima Cano², Toufic Baruki Neto³, Luciana Cenci Niehues Farias⁴, Carolina Pincelli Carrijo⁵

Palabras-clave:

Encefalitis por
Herpes Simple,
Meningoencefalitis,
Fenitoína,
Fenobarbital,
Epilepsia.

Resumen

Objetivos: Informar sobre un caso de meningoencefalitis causada por el virus del herpes en un paciente con intoxicación aguda por anticonvulsivantes, y realizar una revisión de la literatura sobre la enfermedad. **Método:** Describir, a partir de datos registrados en el historial clínico, la evolución de un paciente con meningoencefalitis herpética y realizar una revisión de la literatura a partir de artículos científicos y *guidelines*. **Consideraciones finales:** el caso relatado y las publicaciones levantadas traen a luz la discusión de la gravedad de la meningoencefalitis herpética, la importancia de la sospecha del diagnóstico a partir de la anamnesis y examen físico, la relevancia de los exámenes complementarios y la eficacia del tratamiento con aciclovir cuando es realizado precozmente.

Keywords:

encephalitis,
herpes simplex,
meningoencephalitis,
phenytoin,
phenobarbital,
epilepsy.

Abstract

Objective: To report a case of meningoencephalitis caused by herpes virus in a patient with acute intoxication by anticonvulsants and to review the literature with respect to the disease. **Methods:** The evaluation of a patient with herpes meningoencephalitis is described using data from his medical record along with a literature review of scientific articles and guidelines with respect to the condition. **Closing remarks:** The reported case and referred publications highlight and discuss the severity of herpes meningoencephalitis, importance of diagnostic suspicion based on the clinical history and physical examination, relevance of complementary tests, and effectiveness of early acyclovir treatment.

¹ Médica residente del Hospital Regional de Mato Grosso do Sul.

² Médica residente terapia intensiva pediátrica del Hospital Regional de Mato Grosso do Sul.

³ Médico intensivista pediátrico del Hospital Regional de Mato Grosso do Sul.

⁴ Médica intensivista pediátrica del Hospital Regional de Mato Grosso do Sul.

⁵ Médica neurologista pediátrica del Hospital Regional de Mato Grosso do Sul.

Dirección:

Jaqueline Letícia Pannebecker.

Hospital Regional de Mato Grosso do Sul. Av. Engenheiro Luthero Lopes, nº 36, Bairro Aero Rancho V. Campo Grande - MS. Brasil. CEP: 79084-180

INTRODUCCIÓN

La encefalitis es la inflamación del parénquima cerebral asociada a la evidencia clínica de una disfunción cerebral. Relacionada a condiciones no infecciosas como meningoencefalitis diseminada aguda (ADEM) o infecciosas, usualmente difusas y virales. El virus Herpes simple tipo 1 (HSV-1) es una de las principales etiologías en individuos inmunocompetentes.^{1,2}

El proceso inflamatorio no está restringido al encéfalo, se extiende a las meninges, por lo tanto, se utiliza el término meningoencefalitis viral para describir el proceso infeccioso que envuelve al cerebro, meninges y la médula espinal.²

El diagnóstico de la meningoencefalitis es percibido en la enfermedad febril asociada a la cefalea, alteración del sistema sensorial y señales de disfunción cerebral. Las señales de la disfunción cerebral pueden ser divididas en cuatro categorías: disfunción cognitiva (amnesia, disartria, desorientación), alteraciones comportamentales (desorientación, alucinaciones, psicosis, alteraciones de la personalidad y agitación), anormalidades neurológicas focales (anomia, disfasia, hemiparesia) y convulsión.²

El tratamiento con aciclovir debe ser iniciado empíricamente cuando el paciente presentara crisis focales prolongadas, examen neurológico anormal o disminución del nivel de consciencia.¹

INFORME DEL CASO

S. C. A., 1 año y 8 meses, transferido desde Três Lagoas. Historial de coriza y obstrucción nasal de 3 días, fiebre de 24 horas. Usó *cimegripe*[®] (paracetamol, clorfeniramina y fenilefrina) y 3 horas después de ser medicado presentó somnolencia, sialorrea, letargo y alteración de los patrones respiratorios. Llevado al UPA, en donde presentó una convulsión febril, siendo administrado: diazepam, fenitoína, fenobarbital, dipirona, adrenalina, terbutalina e hidrocortisona, sin información de las dosis en el traslado. Realizada una intubación orotraqueal debido a la disminución de la consciencia y dificultad en la ventilación. Niega comorbilidades, internaciones previas y medicaciones continuas. Desarrollo neuropsicomotor adecuado. Niega historial familiar de epilepsia. Vacunación actualizada.

Dio entrada al CTI entubado, secreción verdosa en la cánula orotraqueal, sin signos meníngeos. Aplicación de Ceftriaxone en la ciudad de origen. Rx de tórax sin alteraciones, hemograma con 8,8 de hemoglobina; 12.040 leucocitos; 7 bastones; 317.000 plaquetas. Mantenido la dosis de mantenimiento de fenobarbital. Desentubado sin variaciones, mantuvo un buen patrón respiratorio, pero con períodos de somnolencia, justificado hasta entonces por las dosis de anticonvulsivantes y sedantes. En las 24 horas siguientes presentó una disminución del nivel de consciencia (Glasgow 7), hemiparesia izquierda y crisis convulsivas focales en la mano izquierda. Reentubado y llevado para realizar una tomografía

de urgencia que no evidenció alteraciones. Aplicación de Aciclovir, Vancomicina y Dexametasona. Persistió con las crisis convulsivas, administrado de ataque de fenitoína y mantenido el midazolam continuo, fenobarbital (5mg/kg/día) y fenitoína (7mg/kg/día) en dosis de mantenimiento.

Realizado un electroencefalograma que no presentó alteraciones. Solicitadas dosificaciones séricas de anticonvulsivantes por una posible intoxicación. Fenitoína: 27,3 mcg/ml (niveles tóxicos por cima de 20). Fenobarbital: 53 mcg/ml (niveles tóxicos por cima de 40). Confirmada la intoxicación, realizada una reducción gradual y suspensión de la fenitoína y reducido el fenobarbital para 4mg/kg/día.

Se optó por realizar una punción lumbar (32 leucocitos /100 eritrocitos/linfomononucleares 97%/glucosa 90/proteínas 29) evidenciando un aumento de células con predominio de linfomononucleares, levantando la hipótesis del diagnóstico de meningoencefalitis viral. La resonancia magnética evidenció señales de meningoencefalitis, con focos de alteraciones hacia la derecha y tálamo bilateral. Colectadas serologías que confirmaron posteriormente la IgM positiva para herpes e IgM positiva para EBV. La familia fue interrogada y confirmaron el historial de primoinfección herpética (gingivoestomatitis a los 9 meses). Probablemente la infección por el EBV produjo la supresión inmune con la consecuente reactivación del virus del herpes. Realizado PCR para herpes en el líquido con resultado positivo.

Desentubado 11 días después, presentó sustentación cefálica y débil de tronco, hipotonía en el hemicuerpo izquierdo, daños en el habla y deglución y sin sustentación en la posición ortostática. Persistieron las crisis convulsivas focales en el miembro superior izquierdo con mejoría posterior al inicio de la Oxcarbazepina. Hubo una recuperación del control del tronco y cervical, no obstante, mantuvo los daños en el habla. Alta para enfermería con sonda nasointestinal, pero con previsión fonológica de evolución para una dieta vía oral.

DISCUSIÓN

Herpes simple es el virus esporádico más común asociado a la meningoencefalitis, con incidencia aproximada de 1 a 3 casos por millón. Noventa y cinco por ciento de los óbitos son causados por el HSV-1, que ocurre por la reactivación en los inmunocompetentes.³

La infección por el HSV ocurre por vía respiratoria, asciende al nervio trigémino alcanzando al SNC. Puede ser una infección primaria, reactivación del virus en individuos inmunocomprometidos o una tercera ocasión, en la que existe un polimorfismo genético y alteraciones en la producción de interferón que favorece la infección y diseminación del virus por la vía hematológica.⁴

El cuadro clínico es habitualmente súbito, los primeros síntomas generalmente son cefaleas y fiebre, seguido por alteraciones del estado de la consciencia o comportamiento, deficiencias neurológicas focales o convulsiones, amnesia,

ataxia o labilidad emocional. La fiebre está presente en más del 90% de los casos. En el período neonatal ocurren lesiones vesiculares de la piel, conjuntivitis, alteraciones del sistema nervioso central, hipotermia o hipertermia y síntomas inespecíficos. En la fase aguda es indistinguible de las encefalitis causadas por otros virus como flavivirus, togavirus y EBV.^{1,4,5}

El examen por imágenes más sensible para el diagnóstico es la resonancia nuclear magnética, capaz de detectar alteraciones con 2 a 3 días de síntomas. En la infección por Herpes Simple la lesión característica envuelve bilateralmente y de forma asimétrica al sistema límbico, incluyendo la parte medial del lóbulo temporal, corteza insular, parte inferior y lateral del lóbulo frontal y giro cingular. Tradicionalmente no ataca a los ganglios basales.^{3,4}

El electroencefalograma demuestra hallazgos inespecíficos en la mayoría de los casos, pero descargas epileptiformes periódicas temporales y *estados* epilépticos pueden ser observados.¹

El análisis del LCR revela alteraciones inespecíficas como pleocitosis con linfocitosis, presencia de eritrocitos y proteinorraquia, pero al inicio puede ser normal. La pesquisa del ADN del virus por PCR es altamente sensible y específica, esencial para el diagnóstico, se presenta positivo después de 24 horas del inicio del cuadro y persiste durante la primera semana de tratamiento. Substituye a la biopsia cerebral usada en el pasado.^{1,4} El diagnóstico definitivo del caso descrito fue realizado por pesquisa de PCR en el líquido.

El diagnóstico diferencial incluye la encefalitis por otros virus: Epstein Barr, citomegalovirus, varicela zoster, JC, enterovirus e influenza y otras infecciones como el empiema subdural, neurosífilis o abscesos cerebrales, tumores, enfermedades autoinmunes y ADEM.⁴

El tratamiento es realizado con aciclovir, un análogo nucleósido que inhibe el ADN polimerasa viral, iniciado después de la sospecha clínica, una vez que la eficacia disminuye con la evolución del cuadro. Idealmente debe ser iniciado en las primeras 24 horas y mantenido durante 14-21 días.^{1,4-6} Menor tiempo de tratamiento está asociado a la reactivación y lesión del SNC.⁴

En el caso de no realizar un tratamiento el pronóstico es reservado, con una elevada tasa de mortalidad (70%) y morbilidad. Si se realiza el tratamiento la mortalidad disminuye para 19-36%. La mayoría de los casos presentan secuelas, incluyendo: disnomia (más frecuente), alteraciones neuropsiquiátricas, retraso mental y convulsiones. La demora del tratamiento en 2 días está asociado a un peor pronóstico.^{1,4,6,7}

Son considerados factores de mal pronóstico: edad superior a 60 años, Glasgow inferior o igual a 6 y cuadro neurológico con más de 4 días de evolución.⁴

En el caso citado la intoxicación por fenitoína generó la confusión del diagnóstico, porque causa síntomas neurológicos semejantes a los de la encefalitis. La fenitoína es metabolizada en el hígado y excretada en la orina. Este proceso es limitado, y varía individualmente, explicando el hecho de que pequeños incrementos en la dosis son responsables por grandes aumentos en los niveles séricos de fenitoína en algunos pacientes.⁷

El propósito terapéutico de la fenitoína corresponde al nivel sérico de 10mcg/ml. Valores por cima de 20 mcg/ml son considerados tóxicos y pueden desencadenar más precozmente nistagmos y ataxia, y posteriormente, disartria, somnolencia y crisis convulsiva. Puede causar también síntomas generales como náuseas y vómitos. El tratamiento de la intoxicación es paliativo. Son controversiales el lavado gástrico y carbón activado. No hay antídoto.^{7,8}

La intoxicación por fenitoína es subdiagnosticada por mimetizar otros cuadros neurológicos. Existe poca evidencia en la literatura principalmente de casos agudos de intoxicación por iatrogenia, siendo a mayoría crónica por automedicación.^{7,8} En el caso citado la intoxicación por fenitoína generó la confusión del diagnóstico, porque causa síntomas neurológicos semejantes a los de la encefalitis.

REFERÊNCIAS

1. Majumdar I, Hartley-McAndrew ME, Weinstock AL. Central nervous system herpes simplex virus infection in afebrile children with seizures. *J Child Neurol.* 2012;27(4):445-50. DOI: 10.1177/0883073811419316 DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0883073811419316>
2. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O, et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol.* 2010;17(8):999-e57. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.02970.x DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02970.x>
3. Bonnici-Mallia M, Kanodia AK, Rae N, Marwick C. Herpes simplex Encephalitis: Unusual Imaging Appearances. *BMJ Case Rep.* 2016;7:2016. DOI: 10.1136/bcr-2016-214993 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2016-214993>
4. Andrade C, Mocho L, Carragoso A. Um caso de encefalite herpética sem febre. *Rev Saúde Amato Lusitano.* 2014;35:15-8.
5. Long SS, Pool TE, Vodzak J, Daskalaki I, Gould JM. Herpes simplex virus infection in young infants during 2 decades of empiric acyclovir therapy. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(7):556-61. DOI: 10.1097/INF.0b013e31820e3398 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31820e3398>
6. Kotzbauer D, Andresen D, Doelling N, Shore S. Clinical and laboratory characteristics of central nervous system herpes simplex virus infection in neonates and young infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(11):1187-9. DOI: 10.1097/INF.0000000000000433 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000000433>
7. Shukla A, Sankar J, Verma A, Dubey N. Acute phenytoin intoxication in a 4-year-old mimicking viral meningoencephalitis. *BMJ Case Rep.* 2013;2013. pii: bcr2013009492. DOI: 10.1136/bcr-2013-009492 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2013-009492>
8. Hwang WJ, Tsai JJ. Acute phenytoin intoxication: causes, symptoms, misdiagnoses, and outcomes. *Kaohsiung J Med Sci.* 2004;20(12):580-5. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1607-551X\(09\)70262-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1607-551X(09)70262-1)